

Endocrinología

Hiperandrogenismo

Hiperandrogenism

A.L.Areia¹, M^a Gil Varela², I. Torgal³, C.Freire de Oliveira⁴

Serviço de Ginecologia. Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), ¹Interna Complementar de Ginecologia e Obstetrícia dos HUC, ²Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia dos HUC, ³Chefe de Serviço de Ginecologia dos HUC, ⁴Director do Serviço de Ginecologia dos HUC

Resumo

O estudo de jovens com queixas de irregularidades menstruais, acne e hirsutismo é cada vez mais comum em Ginecologia. Estes sintomas traduzem um estado de Hiperandrogenismo, cujas causas necessitam de ser investigadas, antes de iniciar qualquer tipo de terapêutica.

A causa mais comum de Hiperandrogenismo continua a ser a Síndrome de ovários poliquísticos, mas causas como a Hiperplasia supra-renal congénita, a Síndrome de Cushing ou os Tumores produtores de androgénios devem ser excluídas.

Estudos recentes demonstraram haver uma ligação fisiopatológica entre resistência à insulina e a Síndrome de ovários poliquísticos, o que conduziu à alteração da terapêutica do Hiperandrogenismo.

Palavras-chave: Hiperandrogenismo. Acne. Hirsutismo. Síndrome de ovários poliquísticos. Resistência à insulina

Summary

The study of young women complaining of menstrual irregularities, acne and hirsutism is common in gynecology. Most of the time, these symptoms correspond to a state of hyperandrogenism that needs to be investigated.

Even though polycystic ovary syndrome remains the major cause for hyperandrogenism, other causes must be ruled out.

Recent studies demonstrated a link between insulin resistance and polycystic ovary syndrome, which changed the common therapies of hyperandrogenism.

Key words: Hyperandrogenism. Acne. Hirsutism. Polycystic ovary syndrome. Insulin Resistance.

Correspondência: Dra. Ana Luísa Fialho Amaral de Areia
Quinta de Voimarães, Lote 15 - 3^o Dto
3000-377 Coimbra - Portugal
Phone: +351 917 212 222
E-mail: ana.areia@netcabo.pt

INTRODUÇÃO

O Hiperandrogenismo é uma causa comum de consulta em ginecologia associado frequentemente a irregularidades menstruais, hirsutismo e/ou acne, por vezes causando alterações profundas na auto-imagem e na auto-estima.

Iremos abordar as noções teóricas da fisiologia do aparelho reprodutor feminino.

Sob o ponto de vista etiológico temos que ter presente a hipótese duma afecção grave, nomeadamente um tumor funcionante do ovário ou da supra-renal.

Fisiopatologia

As hormonas esteróides têm como precursor comum o colesterol, que através de múltiplas reacções químicas se transforma em estrogénios, progesterona e androgénios. Os principais androgénios na mulher são a Androstenediona, Dihidroepiandrosterona e a Testosterona.

O nível circulante das hormonas androgénicas resulta da sua produção em diferentes locais; assim 50% da Androstenediona é produzida pela supra-renal (SR) e 50% é produzida pelo ovário; 50% da Dihidroepiandrosterona (DHEA) é produzida pela SR, 25% é produzida pelo ovário e 25% é produzida tecidos periféricos; 50% da testosterona resulta da conversão periférica da androstenediona, 25% é produzida pelo ovário e 25% é produzida pela SR (1).

Uma grande percentagem do estradiol e da testosterona circula no sangue ligado a uma proteína transportadora - a proteína transportadora de hormonas sexuais (SHBG) - que é produzida no fígado. Só 10 a 30% circulam ligadas à albumina e apenas 1% circula na forma livre, sendo esta pequena fracção que determina os efeitos biológicos da maioria das hormonas sexuais.

Os níveis da SHBG aumentam no hipertiroidismo, gravidez e com a administração de estrogénios e diminuem com a administração de corticóides, androgénios, progestativos, GH, insulina e IGF-1. Ainda, os níveis da SHBG estão inversamente relacionados com o peso corporal (1).

A Androstenediona e a DHEA são produzidas pelo estroma ovárico e se houver aumento do estroma ou um tumor produtor de androgénios, a produção de testosterona também aumenta. A Dihidrotestosterona (DHT) é a forma activa da testosterona, resultando da conversão desta por acção da 5α -reductase. A 5α -reductase é uma enzima que existe sob duas formas: a

tipo I, existente na pele e a tipo II, que se encontra nos órgãos genitais. Na mulher, a DHT circulante provém da conversão da androstenediona e da DHEA.

Os androgénios podem exercer a sua acção através de três mecanismos: 1) conversão intracelular da testosterona em DHT (actividade autócrina) - ocorre nos derivados do seio urogenital, do tubérculo genital e folículos pilosos; 2) testosterona per si - ocorre no desenvolvimento dos tecidos derivados dos canais de Wolff e desenvolvimento muscular; e 3) conversão intracelular da testosterona em estradiol - aromatisação (1).

Num ciclo menstrual normal, o aumento da FSH leva ao crescimento folicular e à esteroidogénese (com a mudança dum ambiente androgénico para um ambiente rico em estrogénios); ao aparecimento de receptores de LH nas células da granulosa (por acção continuada da FSH e activina) e ao aumento rápido nos níveis de estradiol e pico da LH, com a ovulação subsequente. Após a ovulação há um novo pico de estradiol com os consequentes níveis baixos de FSH e LH na fase luteínica (1).

A activina na fase folicular inicial não só aumenta a acção da FSH na aromatase, como também aumenta a formação de receptores de FSH e LH e suprime a formação de androgénios nas células da teca. Assim sendo, o folículo que irá ovular é o que tem níveis mais elevados de aromatase e maior nº de receptores de LH (logo de estradiol e de inibina) (1).

A inibina na fase folicular final promove a síntese de androgénios nas células da teca em resposta à LH e à IGF-2.

Níveis elevados de androgénios são convertidos, nas células da granulosa, em derivados 5α que inibem a actividade da aromatase e inibem a indução de receptores da LH que seria produzida pela FSH. Estes factores impedem o desenvolvimento de um folículo dominante, levando à atresia folicular.

Múltiplos pequenos folículos levam ao aumento dos níveis circulantes de inibina B, que exerce retro controle negativo sobre a FSH; assim, o crescimento folicular é continuamente estimulado, sem atingir a maturação resultando em múltiplos folículos atrésicos compostos por células da teca. Os folículos atrésicos são constituídos por células da granulosa em degenerescência e por células da teca que vão contribuir para o aumento do estroma ovárico que segrega quantidades significativas de Androstenediona e de testosterona. O grau de produção de androgénios também aumenta em resposta à LH (2).

Hiperandrogenismo/ hiperinsulinismo/ resistência à insulina

Ocorre hiperandrogenismo e hiperinsulinemia em mulheres com ciclos anovulatórios com e sem obesidade, apesar da obesidade aumentar o nível dos mesmos. Estudos recentes revelaram que a hiperinsulinemia é a causa do hiperandrogenismo destas pacientes (4).

A fosforilação da serina em vez da tirosina será um sinal *off* do transporte da glicose, mas um mecanismo on para a actividade da enzima P450c 17. Assim, a fosforilação da serina leva à diminuição do transporte da glicose resultando em hiperinsulinemia; por outro lado, aumenta da actividade da P450c (17,20) liase que aumenta a DHEA e DHEAS SR e a androstenediona e testosterona ováricas (1).

Como tal, a fosforilação da serina na cadeia (do receptor da insulina e a actividade SR e ovárica da enzima P450c 17, explicariam tanto o hiperandrogenismo como o hiperinsulinismo.

Existem pelo menos três causas congénitas de hiperandrogenismo e hiperinsulinismo: 1) Síndrome tipo A - Hiperandrogenismo, insulinoresistência e *Acanthosis nigricans* (por mutações no gene do receptor da insulina); 2) Síndrome tipo B - presença de autoanticorpos contra os receptores da insulina; 3) Mulheres anovulatórias com hiperandrogenismo e hiperinsulinismo - existe um defeito pós-receptor causado pela fosforilação excessiva da serina (1,2).

A *Acanthosis nigricans* é uma pigmentação verrucosa da pele, cinzento-acastanhada, localizada ao pescoço, axilas, virilhas ou sulco infra-mamário, tido como um marcador de resistência à insulina. A sua presença em mulheres com hiperandrogenismo está dependente da presença e da gravidade do hiperinsulinismo (3).

Será lógico questionarmos porque é que então nem todas as doentes com hiperinsulinismo têm hiperandrogenismo?

Uma resposta especulativa é que será necessária uma susceptibilidade ovárica determinada geneticamente....

Sustentando esta afirmação temos o facto de que a susceptibilidade à anovulação e os ovários poliquísticos parecem estar dependentes dum locus no gene da insulina e de outro locus no gene que codifica a P450c (CYP 11a). Estudos genéticos apontam que se trata dum carácter Autosómico Dominante, havendo portanto um risco de 50% desta alteração se manifestar nos familiares de mulheres afectadas (a expressão actual é de 40% por modificação de factores genéticos e ambientais).

A anovulação persistente pode ter como consequências: 1) Aumento do risco de Carcinoma do endométrio; 2) Aumento do risco de Carcinoma da mama; 3) Aumento do risco de doenças cardiovasculares; 4) Aumento do risco de Diabetes Mellitus (3).

A obesidade está presente em 35 a 60% das mulheres com ovários poliquísticos e impede a ovulação normal através de 3 mecanismos: aumenta a aromatisação periférica dos androgénios, diminui os níveis de SHBG com aumento da testosterona livre e de estradiol livre e aumenta os níveis de insulina, o que estimula a produção de androgénios pelo estroma ovárico. Além disso, diversos estudos demonstraram que a obesidade atenua a resposta da LH à GnRH e aumenta o hirsutismo (2). - Ver figura 1.

Clínica

Sob o ponto de vista clínico, os hiperandrogenismos poderão manifestar-se por um ou mais dos seguintes sinais:

1. Distúrbios menstruais
2. Hirsutismo
3. Acne
4. Seborreia
5. Virilismo
6. Ambiguidade sexual

1 - Irregularidades menstruais

A amenorreia e as irregularidades menstruais são consequência da anovulação e podem estar associadas ou não a hirsutismo.

2- Hirsutismo

Entende-se por Hirsutismo o excesso de pilosidade facial e corporal em locais onde habitualmente não existem pelos, causado por uma produção excessiva de androgénios. Habitualmente está associado a anovulação e perda da função menstrual cíclica. O hirsutismo deve ser diferenciado da hipertricose (excesso de pilosidade nos locais habituais) (3).

Os folículos pilosos (FP) desenvolvem-se às 8 / 10 S de gestação, atingindo um nº máximo às 22 S e o padrão de crescimento piloso é geneticamente determinado (3). O pelo tem um crescimento cíclico (fases anagénica, catagénica e telogénica), sendo o tamanho do pelo determinado pela duração da fase anagénica. Os androgénios iniciam o crescimento do pelo, aumentam a pigmentação da coluna de queratina e o nº de mitoses das células da matriz; pelo contrário, os estrogénios diminuem o início e o grau de crescimen-

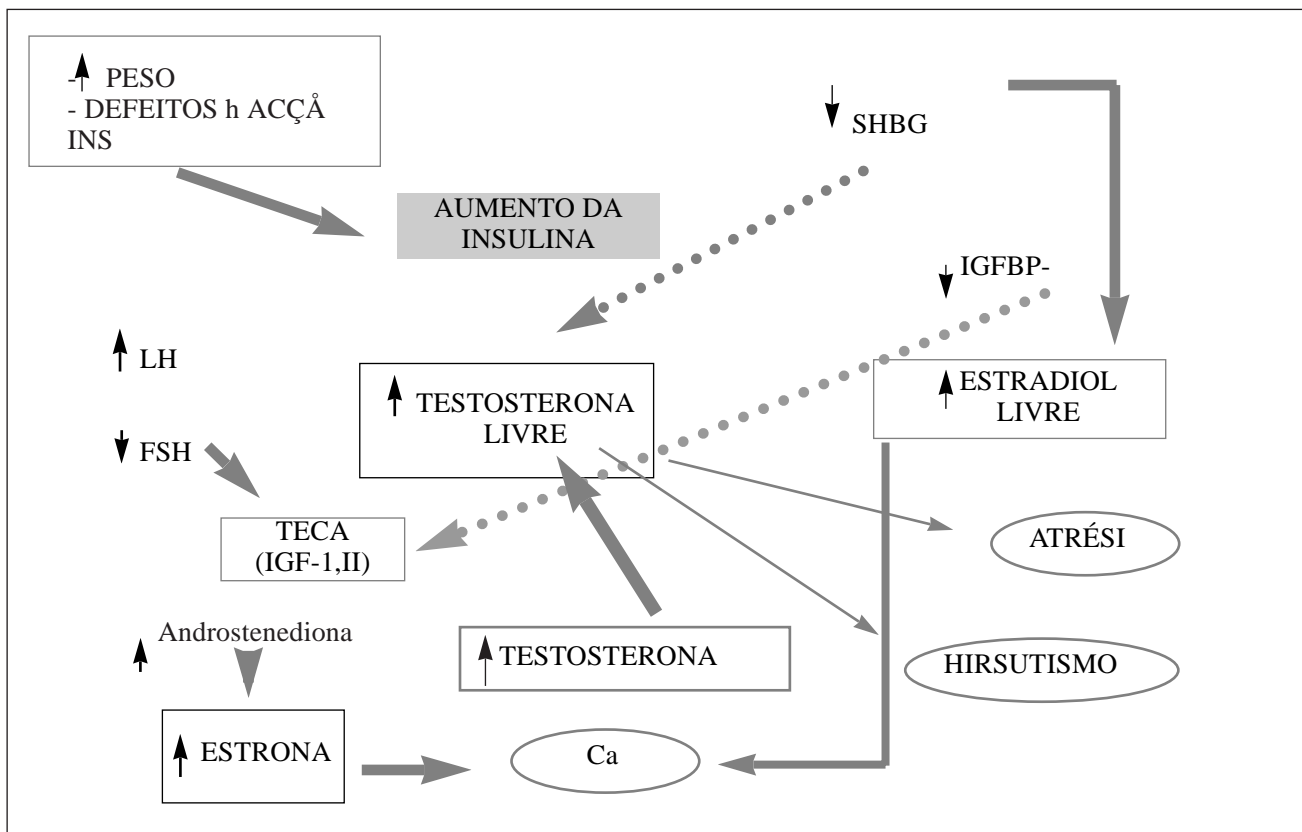


Figura 1

INS- Insulina, h-hormonais, ALT-Alteração, IGFBP- Insuli-like growth factor binfing protein

to dos pelos, levando a pelos mais finos, menos pigmentados e de crescimento mais lento (3).

A sensibilidade dos folículos pilosos aos androgénios é determinada pelo nível de actividade da 5α -reductase (DHT), por isso, a resposta variável à estimulação, dependerá das diferenças genéticas na actividade dessa enzima. A actividade da 5α -reductase é estimulada pelo IGF-1, logo nas mulheres anovulatórias com insulinoresistência e hiperinsulinismo, o hirsutismo pode estar intensificado.

Alguns estudos observacionais demonstraram que 70% das mulheres anovulatórias desenvolvem hirsutismo (3). Após excluirmos causas raras de hirsutismo [drogas (Fenitoína, Danazol, Ciclosporina, Minoxidil, ...); alterações provocadas pelo Síndrome de Cushing e Acromegalia], devemos ter presente que uma mulher com mais de 25 anos que desenvolva um hirsutismo de rápida instalação e progressão, poderá ter um tumor produtor de androgénios (1, 2).

Assim, o hirsutismo é o produto final da interacção de diversos factores: 1) nº folículos pilosos (FP) presentes; 2) Grau de conversão em pelos adul-

tos (dependente dos androgénios); 3) Percentagem de pelos em crescimento versus repouso; 4) Assincronia dos ciclos de crescimento em alguns agregados de FP; 5) Espessura e grau de pigmentação de pelos individuais (3).

O Hirsutismo idiopático ocorre fundamentalmente na área mediterrânica, em mulheres que ovulam regularmente, apresentando níveis normais de androgénios. Caracteriza-se pela distribuição periférica dos pelos e provavelmente ocorre por hipersensibilidade do folículo piloso a níveis normais de androgénios, provavelmente por aumento da 5α -reductase. Esta forma idiopática de hirsutismo responde à supressão ovárica efectuada pelos anticonceptivos orais, podendo utilizar-se também o Finasteride e a Espironolactona com boas respostas (3, 5).

3- Acne e Seborreia

O Acne é definido como uma inflamação das unidades pilosebáceas de áreas corporais que ocorre mais nas jovens. Por acne severo entende-se a

existência de nódulos inflamatórios persistentes ou recorrentes e/ou lesões pápulo-pustulosas extensas e/ou cicatrizes e/ou presença de fístulas (5). Existem vários tipos descritos, desde o comedonal, papulopustular, noduloquístico até ao conglobata. As lesões de acne resultam da interação complexa entre os androgénios e determinada estirpe de bactérias (*Propionibacterium acnes*), havendo também um enquadramento genético (3, 5). Assim, os androgénios estimulam as glândulas sebáceas a produzir grandes quantidades de sebo (lípidos) e as bactérias transformam os lípidos em ácidos gordos (AG); a junção do sebo com os AG causa uma resposta inflamatória que leva à hiperqueratinização da superfície folicular, resultando nas lesões visíveis. No entanto, 60% das mulheres com acne têm níveis normais de androgénios, mas com um aumento da 5 α -reductase (3).

Como tratamentos específicos para o acne têm sido recomendados os antibióticos tópicos (Clindamicina e Eritromicina), o gel de Peróxido de Benzoil, retinóides tópicos, as Tetraciclina orais ou a Isotretinoína (5). Os contraceptivos orais, nomeadamente os que contêm o acetato de Ciproterona, têm um efeito benéfico no tratamento do acne.

Por definição a virilização consiste em clitoromegália, voz grave, calvície e o habitus corporal modificado.

Quando os Síndromes de Hiperandrogenismo actuam na vida intra-uterina, tendo como causa mais comum a Hiperplasia congénita da supra-renal, o quadro clínico poderá ser uma ambiguidade sexual.

Diagnóstico

Perante uma mulher com hiperandrogenismo, após exclusão de possível causa iatrogénica (administração exógena de androgénios ou outros fármacos), é essencial ponderar sobre os possíveis diagnósticos diferenciais, como: 1) Anovulação persistente; 2) Síndrome de Cushing; 3) Hiperplasia SR tardia; e 4) Tumores secretores de androgénios (1,2).

Para a avaliação correcta dum hiperandrogenismo devemos solicitar os seguintes doseamentos hormonais: LH, FSH, Estradiol, Progesterona, Androstenediona, DHEAS, 17-Hidroxiprogesterona, Testosterona, Prolactina e função tiróideia (1).

A DHEAS deriva exclusivamente da glândula SR e é uma medida directa da actividade androgénica correlacionando-se com o nível dos ceto-esteróides urinários; uma medição ao acaso é suficiente pois tem uma longa semi-vida e um turnover lento. Os seus níveis poderão estar aumentados se existir hiperprolactinémia e idade avançada. Não devemos es-

quecer que um nível normal de DHEAS não exclui patologia SR (1).

A Androstenediona tem origem ovárica e SR; valores superiores a 100 mg/dl levantam a hipótese dum tumor ovárico (1).

A medição da 17-Hidroxiprogesterona deve ser matinal. Valores superiores a 200 ng/dl obrigam a que se faça o teste da estimulação com ACTH; se o teste for normal, exclui hiperplasia SR; se os resultados forem anormais, apontam para hiperplasia SR do tipo deficit 21-hidroxilase. Pelo contrário, valores inferiores a 200 ng/dl excluem a existência de hiperplasia SR do tipo deficit 21-hidroxilase (1).

A Testosterona pode ser utilizada como medida da actividade ovárica e SR. Encontra-se aumentada em 70% das mulheres anovulatórias com hirsutismo e o aumento da fracção livre ocorre por diminuição da SHBG. Se o valor da testosterona total for superior a 200 ng/dl, devemos suspeitar dum tumor produtor de androgénios (1).

Diagnóstico diferencial:

1- Anovulação persistente

A anovulação persistente pode apresentar-se com níveis elevados de LH, relação LH/FSH = 2, estrogénios elevados, Progesterona baixa, Androstenediona elevada e, por vezes mesmo, com hiperprolactinémia (1).

Em 75% dos casos de mulheres anovulatórias encontram-se ovários poliquísticos (2); havendo múltiplas causas para a anovulação, o ovário poliquístico (OP) é o resultado dum distúrbio funcional e não um defeito central específico ou local (1).

Por definição o ovário poliquístico resulta da anovulação persistente com etiologias e manifestações clínicas que incluem resistência à insulina e hiperinsulinémia, tal como hiperandrogenismo; ou seja, o ovário poliquístico surge quando há um estado de anovulação que persiste. Pensa-se que uma alteração da base na região promotora do gene CYP17 (gene codificador da P450c 17 α) poderá ser um factor significativo na expressão do hiperandrogenismo e especula-se que uma adrenarca prematura será factor de risco de SOP (2).

Existem vários critérios para efectuar o diagnóstico de síndrome do ovário poliquístico (SOP), desde critérios clínicos (Oligomenorreia, amenorreia, ciclos regulares, hirsutismo, acne / seborreia, esterilidade/infertilidade e obesidade); critérios biológicos (aumento da LH - não tem valor específico dado o carác-

ter pulsátil da secreção da LH; aumento da testosterona e Androstenediona - 50% dos casos; aumento da Prolactina - 15 a 30% dos casos; e diminuição da SHBG - na maioria dos casos); e critérios ecográficos [(1- nº aumentado de folículos ováricos (> 5 em cada ovário), dimensões inferiores a 8mm, muitas vezes dispostos de forma radiaria; 2- volume ovárico aumentado, à custa do estroma e estroma ecogénico denso; e 3- aumento da vascularização do estroma (mas 8 a 25% de mulher normais apresentam estes critérios)]. O doppler pulsado e a cores, e a ecografia tridimensional melhoram a objectividade destas observações e permitem a análise quantitativa do estroma ovárico (1-3).

Poderemos encontrar múltiplas anomalias das gonadotrofinas no SOP como: aumento da amplitude e frequência do pulso da LH, aumento da bioactividade da LH, aumento da frequência da secreção pulsátil da GnRH (que poderá ser atribuída a uma redução da inibição opióide ao nível do hipotálamo), aumento da amplitude dos pulsos de GnRH e aumento da resposta da LH à GnRH exógena (3).

2- Síndrome de Cushing

A Síndrome de Cushing resulta da secreção aumentada e persistente de Cortisol pela SR podendo ter diversas causas. Caracteriza-se por alterações somáticas típicas, HTA e/ou depressão, e o seu diagnóstico é presumido após medição dos níveis de Cortisol urinário, podendo-se efectuar o teste de frenação pela Dexametasona para obter a confirmação.

3- Hiperplasia Supra-Renal de Expressão Tardia

A hiperplasia SR tardia apresenta-se como um excesso de produção de androgénios por um defeito enzimático. Trata-se duma doença autossómica recessiva, aparecendo mais tardiamente que a forma clássica. Existem níveis elevados de 17-OHP, com níveis de DHEAS normais (ou aumentados) e uma relação LH/FSH normal. Os défices enzimáticos mais comuns são: 1) 21-hidroxilase (tipo I) - "deficit" mundial mais comum de carácter autossómico recessivo; ocorre por mutações no gene CYP21; 2) 3 (-hidroxiesteróide desidrogenase (tipo II) - SR e ovário afectados (1,2). Uma pequena percentagem (1 a 5 %) das mulheres com hirsutismo tem uma resposta biológica compatível com a forma menos severa de hiperplasia SR do tipo 21-hidroxilase.

4- Tumores secretores de androgénios

Os tumores secretores de androgénios são entida-

des raras, devendo ser suspeitados se houver rápida e progressiva virilização e/ou, níveis de testosterona superiores a 200 ng/dl, e/ou níveis de DHEAS superiores a 800 ng/ml. Esses tumores podem ser divididos em:

a) Tumores ováricos - tumores funcionantes dos ovários (tumores células Sertoli-Leydig, células da granulosa, tecomas, estroma esclerosante, ginandroblastomas, puros de células de Sertoli e tumores dos cordões sexuais com túbulos anulares (SCTAT)); tumores não funcionantes dos ovários (por estimulação da secreção androgénica no estroma circundante) e tumores de células esteróides (luteoma estromal, tumores células Leydig, tumores não específicos). O diagnóstico é feito por ecografia, TAC ou RMN (tumores habitualmente de pequenas dimensões);

b) Tumores SR - tumores raros, a maioria adenomas, caracterizando-se por níveis elevados de androgénios e de glicocorticóides. Se estes tumores SR forem unilaterais e superiores a 4 cm devem ser excisados; se bilaterais e com dimensões inferiores a 3 cm, provavelmente são metastáticos (2). Se houver suspeita de tumor produtor de androgénios devemos efectuar TAC das SR e/ou ecografia transvaginal / RMN (1, 2).

Terapêutica

A terapêutica do hiperandrogenismo tem como objectivos: diminuir a produção de androgénios, induzir a ovulação, evitar os efeitos da hiperinsulinismo na DCV e DM, atingir peso normal, proteger o endométrio e diminuir o risco cardiovascular.

A - Distúrbios menstruais

Se a jovem não pretende engravidar, a terapêutica de 1ª linha são os anticoncepcionais orais (ACO) de baixa dosagem com acetato de ciproterona, que levam à diminuição da LH e ao aumento da SHBG (5).

Quando a mulher pretende engravidar, deverá ser prescrita uma terapêutica indutora da ovulação. O Citrato de Clomifeno é utilizado como agente de 1ª linha, 50 mg/dia durante 5 dias (podendo a dosagem atingir os 200 mg/dia), iniciando-se entre os 3º e 5º dias do ciclo (5). Recorre-se à terapêutica com gonadotrofinas em doentes resistentes ao citrato de Clomifeno, utilizando, por exemplo, FSH recombinante em doses baixas, com monitorização ecográfica (1,5).

B - Hirsutismo e acne

Se a principal preocupação for o hirsutismo e/ou o

acne, os ACO são eficazes e devem ser utilizados logo à partida. O componente estrogénico inibe a secreção de LH e diminui a testosterona; além disso, tem um efeito supressor directo ao nível da função das glândulas sebáceas. Os estro-progestativos reduzem os níveis de ACTH, levando a diminuição da DHEAS. Formulações com Desogestrel, Gestodeno, Norgestimato e Drospirenona provocam um aumento maior da SHBG (1, 5).

O Acetato de Ciproterona é um progestativo que inibe a secreção de gonadotrofinas e bloqueia a acção androgénica, ligando-se ao seu receptor (inibidor competitivo). Pode ser usado isoladamente ou associado a um contraceptivo oral, sendo eficaz em 70% dos casos (1, 5), sendo o progestativo de eleição no tratamento do hirsutismo.

O efeito máximo no acne é observado ao fim de 2 meses enquanto que o hirsutismo requer pelo menos 6 meses de tratamento (efeito máximo aos 9-12 meses, que é a duração do ciclo de crescimento do pelo) (3, 5). Para prevenir o crescimento de novos pelos, o ideal seria juntar aos ACO a remoção dos pelos antigos/adultos por electrólise (3, 5). A duração do tratamento nestas pacientes é de 1 a 2 anos (mesmo doentes que se mantêm anovulatórias, a supressão da testosterona mantém-se 6 meses a 2 anos após suspensão da terapêutica) (1,5).

A Dexametasona suprime a secreção endógena de ACTH, sendo utilizada nos "deficits" enzimáticos SR, na dose de 0,25 a 0,5 mg diários. Deve ser prescrita nos casos de hirsutismo ou de níveis elevados de DHEAS. Em casos de hiperplasia SR congénita está indicado usar glicocorticóides (3, 5).

A Espironolactona é um antiandrogénio aprovado pela FDA (diurético antagonista da Aldosterona); ela compete pelo receptor androgénico no ovário e na SR, inibindo directamente a 5(-reductase nos folículos pilosos. Deve iniciar-se com uma dosagem de 200 mg/dia e depois a manutenção ser efectuada com 25-50 mg/dia, associada a Progestativo; poderá ainda associar-se aos ACO para potenciar a acção destes. Deve ser feita contracepção quando há actividade sexual pelo eventual risco teratogénico.

A Flutamida é um antiandrogénio não esteróide, actuando ao nível do receptor androgénico, que inibe directamente o crescimento piloso; usa-se na dose de 250 mg 3id (efeito aos 6 meses), tendo no entanto efeitos hepatotóxicos (3,5).

O Finasteride inibe a actividade da 5 α -reductase podendo ser o mais eficaz para o hirsutismo idiopático e a alopecia androgénica (5 mg id) (3). Devem ser utilizados métodos anti-conceptivos uma vez que poderá ter efeitos teratogénicos. Está em estudo uma

nova formulação com 1mg/ dia para a calvície masculina (1, 5).

Existem ainda diversos fármacos que se poderão utilizar para o tratamento do hirsutismo e do acne, como a Cimetidina, um creme com progestativo, a Eflornitina tópica para o hirsutismo facial, o Minoxidil em aplicação tópica para calvície feminina, o Cetoconazol 200mg/dia (inibe a síntese de androgénios por inibir a P450 sistémica) (3, 5).

C - Anomalias metabólicas

O tratamento das anomalias metabólicas (hiperinsulinismo/ resistência à insulina/ intolerância à glicose) consiste na perda de peso, na utilização de Metformina, das Tiazolidinedionas ou do D-qui-ro-inositol (1,5).

Basta a perda de 5 a 10% do peso habitual para haver um impacto benéfico na insulinoresistência e na função cardiovascular; se o IMC for ≤ 27 existem elevadas hipóteses de gravidez e melhoria do quadro clínico.

A Metformina é uma biguanida que inibe a neoglicogénese hepática e tem efeitos directos na esteroidogénese ovárica (por inibição da P450c 17). É eficaz tanto em mulheres obesas como em magras, usando-se na dose de 500 mg 2id ou 3id. Deve então ser utilizada em pacientes obesas (mesmo sem sinais de hiperandrogenismo) se existir hiperinsulinismo ou familiares directos com DM tipo 2, ou se a paciente apresentar intolerância à glicose ou DM tipo 2.

As Tiazolidinedionas (Pioglitazona, Rosiglitazona) são agentes sensibilizadores da insulina que melhoram a acção da insulina no fígado, músculos e tecido adiposo. A sua acção faz-se através de ligandos que promovem o uso da glicose e aumentam a sua excreção; não alteram o peso das pacientes.

O D-qui-ro-inositol é uma nova substância em estudo que aumenta a acção da insulina (1,5).

Qual a importância do tratamento do hiperandrogenismo?

O hiperestrogenismo triplica o risco de carcinoma do endométrio, aumenta três a quatro vezes o risco de carcinoma da mama, aumenta duas a três vezes o risco de carcinoma do ovário e resulta em infertilidade e/ou em esterilidade.

As alterações metabólicas descritas aumentam o risco de doenças cardiovasculares, de diabetes gestacional e de diabetes mellitus (30 anos mais cedo do que o resto da população) (1,2,4).

CONCLUSÕES

Há um número crescente de mulheres com quei-

xas de distúrbios menstruais, acne e hirsutismo (1). O SOP continua a ser a principal causa de hiperandrogenismo (3).

Perante uma paciente que apresente esta sintomatologia deverão ser solicitados doseamentos da LH, FSH, estradiol, progesterona, androstenediona, DHEAS, 17-Hidroxiprogesterona (17-OHP), Testosterona, Prolactina e função tiróideia.

Estamos perante uma anovulação persistente se a LH estiver aumentada (2x FSH) ou se houver aumento do estradiol e da androstenediona, com valores baixos de progesterona.

Pensaremos num Síndrome de Cushing se os valores de Cortisol forem elevados, e no diagnóstico de hiperplasia SR tardia se níveis aumentados de 17-OHP e valores de DHEAS normais ou aumentados. Por fim não deveremos esquecer a possibilidade de existir um tumor produtor de androgénios se ocorrer uma virilização rápida com doseamentos da testosterona superiores a 200ng/dl ou de DHEAS superiores a 800ng/dl (1, 2).

É necessário orientar a terapêutica consoante as queixas principais das jovens. Se a gravidez não é pretendida, devem-se prescrever ACO contendo Acetato de Ciproterona; aumentar a dose de Acetato de Ciproterona se resposta insuficiente e antiandrogénios (Finasteride 5mg id ou Espironolactona 50 a 100mg id) se o hirsutismo não responde aos ACO (1,2).

Pelo contrário, se pretende engravidar, devemos

utilizar o Citrato de Clomifeno 50mg dia (até 200mg) ou gonadotrofinas se houver resistência ao Citrato de Clomifeno. Deve-se adicionar Dexametasona (0,25-0,5 mg id) se existir hirsutismo e/ou valores elevados de DHEAS; adicionar Metformina 500 mg 3id se houver intolerância à glicose.

Recomendamos que a tolerância à glicose e a hiperinsulinémia devem ser pesquisadas não só nas mulheres anovulatórias e com hiperandrogenismo, mas também nas mulheres anovulatórias sem sinais de hiperandrogenismo, mas que apresentam níveis aumentados de testosterona livre (5).

BIBLIOGRAFIA

1. **Speroff L, Glass R, Kase N.:** Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility - Sixth Edition Lippincott Williams & Wilkins 2002
2. **Berek J.:** Novack's Gynecology - Thirteenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2002
3. **Goodheart HP.:** Hirsutism. Available at <http://www.emedicine.com/derm/topic472.htm>
4. **Stafford DE, Gordon CM.:** Adolescent androgen abnormalities. Curr Opin Obstet Gynecol 2002, Oct; 14(5): 445-51.
5. **Ehrmann D, Rychlik D.:** Pharmacological treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Semin Repro Med 2003, 21(3): 277-283.