

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

FACULDADE DE MEDICINA

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DO HIRSUTISMO

AUTOR: KAREN OPPERMAN

ORIENTADOR: PROF DRA POLI MARA SPRITZER

PORTO ALEGRE, 1992.

Ao Hugo, que como eu, acredita
no conhecimento e na verdade.

AGRADECIMENTOS

Especialmente para Dra. Poli Mara Spritzer, orientadora dedicada e conhecedora, amiga paciente e incansável, cujos ensinamentos ultrapassam os caminhos da ciência. Sou-lhe grata pela oportunidade do convívio com sua pessoa.

Ao Hugo Roberto Kurtz Lisbôa, meu marido, companheiro e amigo de todas as horas, que sempre me estimulou a alcançar meus objetivos. Com carinho e ternura, te agradeço.

Aos meus pais Aquilino e Lacy, pelo constante incentivo aos estudos, desde há muito tempo.

Ao Dr. Gildo Katz, pela amizade e dedicação, e por acreditar realmente na capacidade das pessoas.

Ao Dr. Francisco Lulhier, responsável pelas dosagens hormonais do laboratório de radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A Dra. Maria Midori Cho, pelo auxílio na coleta de exames laboratoriais e na realização dos testes funcionais.

A Sra Iracema Vera Soares, pelo auxílio na coleta das amostras sangüíneas dos exames basais e dos testes funcionais.

A Dra. Elaine Sangali Mallmann, pela co-participação no nosso laboratório de coletas e de realização dos testes funcionais.

Ao estatístico Marco Giacomelli, que me auxiliou na composição do banco de dados para este estudo, e na execução da Análise Discriminante.

A Prof. Sídia Maria Calegari Jacques, pelo aprendizado na área estatística durante este curso, e pelas orientações iniciais para este trabalho.

Ao acadêmico Eduardo Ott, pelo auxílio na confecção das figuras e gráficos para esta tese.

Ao Eng. Agrônomo Dr. Carlos Costa, pelo auxílio na digitação final desta tese, na Universidade de Passo Fundo.

Ao Depto. de Fisiologia e às suas alunas do curso de pós-graduação, pelo empréstimo e auxílio na utilização inicial do microcomputador.

Ao Dr. Antônio Carlos Gerbase, pela introdução ao programa Epi Info 5-01.

Aos colegas contratados e residentes da Emergência Ginecológica do HCPA, pela colaboração na minha ausência para participar do curso de pós-graduação.

Aos professores e monitores do curso de pós-graduação em Clínica Médica, pelo bom nível das disciplinas.

Ao Dr. Antônio Carlos Grüber pelo auxílio no manejo do programa Harvard Graphics.

A Isabel Cristina Bittencourt Oliveira, por sua disponibilidade.

Aos meus amigos, que de uma maneira simpática, "aguentaram" o tema : minha tese.

SUMÁRIO

pág.

Agradecimentos.....	I
Resumo.....	IV
Lista de abreviaturas.....	VII
1.Introdução.....	1
1.1.Produção e secreção de andrógenos.....	3
1.1.1.Biossíntese de andrógenos.....	4
1.1.1.1.Secreção de andrógenos pela adrenal.....	5
1.1.1.1.1.Sítio de biossíntese de andrógenos.....	5
1.1.1.1.2.Produção de andrógenos pela adrenal.....	6
1.1.1.1.3.Controle de produção de andrógenos pela adrenal.....	7
1.1.1.2.Secreção de andrógenos pela adrenal.....	9
1.1.1.2.1.Sítio de biossíntese de andrógenos.....	9
1.1.1.2.2.Produção de andrógenos pelo ovário.....	10
1.1.1.2.3.Controle da produção de andrógenos pelo ovário.....	11
1.1.1.2.4.Secreção androgênica ovariana durante o ciclo menstrual.....	13
1.2.Fisiologia do crescimento do pêlo.....	14
1.3.Níveis de andrógenos em mulheres com hirsutismo.	16
1.4.Hirsutismo por ovários policísticos.....	19
1.5.Hirsutismo por hiperplasia adrenal congênita de	

início tardio (não-clássica).....	28
1.6.Hirsutismo idiopático.....	34
1.7.Investigação clínica e laboratorial do hirsutismo.....	36
2.Objetivos.....	41
2.1.Geral.....	41
2.2.Específico.....	42
3.Material e métodos.....	43
3.1.Pacientes.....	43
3.1.1.Grupo estudo.....	43
3.1.2.Grupo controle.....	44
3.1.3.Tamanho da amostra.....	45
3.2.Métodos.....	45
3.2.1.Anamnese.....	45
3.2.1.1.Determinação do ciclo menstrual.....	46
3.2.2.Exame físico.....	47
3.2.3.Diagnóstico de ovulação.....	48
3.2.4.Avaliação hormonal.....	49
3.2.4.1.Dosagens hormonais basais.....	51
3.2.4.2.Testes funcionais.....	52
3.2.4.2.1.Teste do LHRH.....	52
3.2.4.2.2.Teste do ACTH.....	53
3.2.5. Análise estatística.....	54
3.2.6.Processamento dos dados.....	55
3.2.6.Delineamento de pesquisa.....	56
4.Resultados.....	57
4.1.Grupo controle.....	57
4.1.1.Características clínicas.....	57

4.1.2.Exames laboratoriais.....	58
4.1.2.2.Andrógenos e estradiol.....	58
4.1.2.3.Testes funcionais.....	59
4.1.2.3.1.Teste do ACTH curto.....	59
4.1.2.3.2.Teste do LHRH.....	61
4.2.Grupo estudo.....	63
4.2.1.Características clínicas.....	63
4.2.2.Resultados laboratoriais.....	67
4.2.2.2.Estradiol e andrógenos.....	67
4.2.2.3 Testes funcionais.....	69
4.2.2.3.1.Teste do ACTH curto.....	69
4.2.2.3.2.Teste do LHRH.....	70
4.3.Classificação etiológica do hirsutismo.....	71
4.4.Pacientes com hiperplasia adrenal congênita de início tardio.....	74
4.4.1.Características clínicas.....	75
4.4.2.Resultados hormonais.....	77
4.4.2.1.Estradiol e andrógenos.....	77
4.4.2.2.1.Teste do ACTH curto.....	79
4.4.2.2.2.Teste do LHRH.....	82
4.5.Pacientes com hirsutismo idiopático.....	82
4.5.1.Características clínicas.....	82
4.5.2.Resultados hormonais.....	84
4.5.2.1.Estradiol e andrógenos.....	84
4.5.2.2.Testes funcionais.....	86
4.6.Pacientes com disfunção ovariana.....	86
4.6.1.Características clínicas.....	87

4.6.2.Resultados hormonais.....	89
4.6.2.1.Estradiol e andrógenos.....	89
4.6.2.2.Testes funcionais.....	91
4.6.2.2.2.Teste do LHRH.....	91
4.7.Pacientes com ovários policísticos tipo I....	96
4.7.1.Características clínicas.....	06
4.7.2.Resultados hormonais.....	97
4.7.2.1.Estradiol e andrógenos.....	97
4.7.2.2.Testes funcionais.....	97
4.8.Pacientes com ovários policísticos tipo II....	98
4.8.1.Características clínicas.....	98
4.7.2.Resultados hormonais.....	99
4.7.2.1.Estradiol e andrógenos.....	99
4.7.2.2.Testes funcionais.....	103
4.8.Resultados hormonais relacionados aos grupos etiológicos.....	103
4.9.Análise discriminante.....	103
5.Discussão.....	110
5.1.Grupo controle.....	111
5.2.Grupo estudo.....	117
5.3.Análise discriminante.....	141
6.Conclusões.....	144
7.Referências bibliográficas.....	147
8.Apêndice.....	172

RESUMO

Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de se identificar e caracterizar a população de mulheres com hirsutismo do nosso meio. Para este fim, foi investigada uma amostra de pacientes com esta queixa.

O hirsutismo pode ser uma queixa freqüente, principalmente em regiões de colonização mediterrânea, sendo esta uma característica do nosso local de trabalho (RS). O hirsutismo pode estar relacionado a graus variados de hiperandrogenismo, e manifestar-se como queixa isolada, ou como parte de um quadro clínico mais florido. Quanto a sua etiologia, pode ser decorrente de um processo neoplásico e/ou por uma disfunção ovariana ou adrenal, ou mesmo por uma hiperutilização androgênica pelo folículo piloso.

Partindo-se destes conceitos iniciais, formulou-se um protocolo de pesquisa para caracterizar e definir o diagnóstico etiológico em uma amostra de mulheres hirsutas. Esta pesquisa iniciou em maio/89, em um grupo de pacientes que procuraram espontaneamente a

Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Serviço de Endocrinologia do HCPA, com esta queixa. Foram analisados dados clínicos e laboratoriais de 58 mulheres hirsutas e comparados aos resultados de um grupo controle. Os exames hormonais foram processados por RIE, no laboratório de radioimunoensaio do HCPA.

Os resultados foram analisados estatisticamente através do teste "T" de Student ou ANOVA, e da análise discriminante nesta amostra de hirsutas e de mulheres controle.

Com a avaliação dos dados coletados pode-se caracterizar a amostra de mulheres hirsutas em mulheres com hirsutismo por disfunção ovariana (ciclos menstruais disfuncionais, níveis de andrógenos elevados, níveis normais de 17OHP), separadas em ovários policísticos tipo I ou tipo II (PCOI ou II) conforme a resposta do LH ao LHRH, mulheres com hiperplasia adrenal congênita de início tardio (níveis de 17OHP basais e/ou estimulados elevados), e mulheres com hirsutismo idiopático (ciclos menstruais regulares e ovulatórios e exames hormonais normais). Não foi detectado nenhum caso de hirsutismo de origem tumoral.

A amostra geral de hirsutas caracterizou-se por ter níveis mais elevados de andrógenos quando comparados ao grupo controle, por ter uma média de IMC > 25kg/m² e por ter ciclos disfuncionais em 59% dos casos.

Através deste estudo, pode-se identificar os diferentes grupos etiológicos conforme a seguinte classificação: hirsutismo por hiperplasia adrenal congênita de início tardio em 8,9% dos casos, por PCO tipoI em 30,3%, por PCO tipoII em 12,5% e hirsutismo idiopático em 48,2% dos casos.

LISTA DE ABREVIATURAS

- A - androstenediona
- ACTH - hormônio adrenocorticotrófico
- AdiolG - androstanediol glucorinado
- Delta FSH - valor da diferença entre o valor máximo após o estímulo e o valor basal do FSH
- Delta LH - valor da diferença entre o valor máximo após o estímulo e o valor basal do LH
- DHEA - dehidroepiandrosterona
- DHEAS - sulfato de dehidroepiandrosterona
- DHT - dihidrotestosterona
- DPC - diagnostic products corporation
- DUM - data da última menstruação
- E2 - estradiol
- E1 - estrona
- F - cortisol
- FAI - índice de andrógenos livres
- FSH - hormônio folículo-estimulante
- FSH máx - valor máximo do FSH após o estímulo do LHRH
- GnRH - hormônio hipotalâmico liberador de gonadotrofinas
- IMC - índice de massa corporal

LH - hormônio luteinizante
LH máx - valor máximo do LH após o estímulo do LHRH
LHRH - hormônio hipotalâmico liberador de gonadotrofinas
LOAH - hiperplasia adrenal congênita de início tardio
OHPROGMAX - valor da 17-hidróxiprogesterona após o estímulo com ACTH
PCO - ovários policísticos
Prl - prolactina
SHBG - globulina ligadora de esteróides sexuais
TB - temperatura basal
T - testosterona
X3 - ciclos oligomenorreicos
X4 - amenorréia
21OHD - deficiência da 21-hidroxilase
17OHP - 17-hidróxiprogesterona

1. INTRODUÇÃO

O hirsutismo pode ser definido como o crescimento excessivo de pêlos na mulher em áreas anatômicas características do padrão de distribuição masculino. Representa num grande número de casos uma afecção biológica com repercussões psicossociais. Sua prevalência é variável e é detectado com maior freqüência em regiões de colonização mediterrânea (HAMILTON e TERADE, 1962). Padrões culturais de cada região são fatores determinantes para a investigação do hirsutismo pela paciente.

Nas duas últimas décadas, com o desenvolvimento e utilização de métodos de exploração diagnóstica, houve um progresso considerável quanto à compreensão da fisiopatologia do hirsutismo. Este, pode estar relacionado ao aumento da produção de andrógenos de origem ovariana ou adrenal e/ou a uma hiperutilização dos andrógenos fornecidos à pele em concentrações normais (KUTTENN et al, 1977, SPRITZER et al, 1985).

O hirsutismo como manifestação clínica do

hiperandrogenismo pode se apresentar isoladamente ou como parte de um quadro mais florido com distúrbios menstruais e outros sinais de virilização.

No hiperandrogenismo de causa ovariana, a entidade clínica de maior prevalência é a Síndrome dos Ovários Policísticos (PCO) que pode se manifestar de variadas formas. O aumento da produção de andrógenos e as alterações menstruais com oligoovulação são achados freqüentes nesta entidade (HATCH,1981). GOLDXIEHR e GREEN, (1962), em uma revisão de 1000 casos de PCO encontraram uma proporção de hirsutismo em 69% dos casos, de sangramento disfuncional em 29%, infertilidade em 74% e obesidade em 41% dos casos.

O hiperandrogenismo de origem adrenal mais frequentemente diagnosticado, responsável por aproximadamente 5 a 10% dos casos de hirsutismo, é devido à Hiperplasia Adrenal Congênita de Início Tardio (LOAH), também denominada de forma Não-Clássica (KUTTENN et al, 1985, NEW et al,1985, AZZIZ e ZACUR,1989, LOBO et al,1980).

Nos casos de hirsutimo em que não há disfunção ovariana, nem adrenal, e que o crescimento de pêlos não se justifica pelo excesso de andrógenos e sim por uma sensibilidade aumentada do folículo pilo-sebáceo em relação aos andrógenos, é denominado de hirsutismo idiopático. (KUTTENN et al,1980, ROSENFELD et al,1986). Nestes casos, tem sido encontrado uma maior atividade da

5-alfa-redutase junto ao folículo-piloso quando comparadas às mulheres com hirsutismo com hiperandrogenismo (KUTTENN et al,1977).

A descrição detalhada da produção, metabolismo e secreção androgênica será descrita a seguir.

Uma revisão na literatura a cerca da fisiopatologia do hirsutismo e das suas modalidades diagnósticas acima relacionadas será pormenorizada nesta seção.

1.1 PRODUÇÃO E SECREÇÃO DE ANDRÓGENOS

Estudos preliminares de REICHSTEIN e SCHPPER em 1943, demonstraram a presença de andrógenos nas glândulas adrenais sem contudo poder provar a secreção androgênica pelas mesmas. HECHTER et al em 1953 e BLOCH et al (1957), observaram que a adrenal continha as enzimas necessárias para converter acetato e colesterol em glicocorticóides e andrógenos.

No passado, acreditava-se que os andrógenos na mulher provinham totalmente da adrenal. DORFMAN e SHIPLEY, (1956), declararam que "não havia razões para se acreditar que o ovário fosse uma fonte produtora de andrógenos". Posteriormente, trabalhos demonstraram que os ovários

produziam andrógenos em quantidades razoáveis. (BAIRD et al, 1968).

A secreção de andrógenos pelos ovários e pelas adrenais bem como os andrógenos produzidos através da conversão periférica dos estrógenos, são os responsáveis pela concentração androgênica das mulheres.

1.1.1. BIODÍNTESI DE ANDRÓGENOS

As vias de biossíntese dos andrógenos, as enzimas envolvidas e sua localização intracelular são similares na adrenal e no ovário. Há no entanto, diferenças nas rotas utilizadas. Assim, os andrógenos circulantes são provenientes de fonte preferencialmente gonadal ou adrenal. A concentração plasmática reflete um somatório da secreção glandular e da produção tecidual extra-glandular, e dos clearance hepático e extra-hepático.

O colesterol, precursor da síntese dos esteróides é derivado em grande parte do colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) (BROWN et al, 1979).

Os principais produtos da secreção adrenal são a dehidroepiandrosterona (DHEA) e o seu sulfato (DHEAS). No ovário, o principal andrógeno secretado é a androstenediona (A).

1.1.1.1. SECREÇÃO DE ANDRÓGENOS PELA ADRENAL

1.1.1.1.1. SÍTIO DE BIOSÍNTESE DE ANDRÓGENOS

A córtex adrenal consiste de 3 zonas: glomerulosa, fasciculada e reticular. A zona glomerulosa sintetiza primariamente esteróides C-21 com atividade mineralocorticóide. A exata relação entre andrógenos e as zonas reticular e fasciculada não está totalmente estabelecida. (LONGCOPE,1986). Na literatura encontram-se vários relatos que argumentam a favor de uma zona específica para a função esteroidogênica. GRIFFITHS et al, (1963), e BELL et al (1980), demonstraram que ambas zonas fasciculada e reticular podem sintetizar glicocorticóides e andrógenos. Estes autores, juntamente com MAROULIS e ABRAHAM (1980), concluem que a diferença na secreção de esteróides por zonas pode ser quantitativa e não qualitativa.

1.1.1.1.2. PRODUÇÃO DE ANDRÔGENOS PELA ADRENAL

Como referido anteriormente, os principais andrógenos secretados pela adrenal são a DHEA e o DHEAS. Embora sejam rapidamente interconvertidos periféricamente, podem ser produzidos por vias separadas na adrenal (GOLDSTEIN et al, 1960). Trabalhos posteriores de LEBEAU et al(1964), e KILLINGER e SOLOMON (1965), demonstraram que a via principal do DHEAS é através da conversão do DHEA.

Noventa por cento (7 a 14mg/dia) da taxa da produção diária do DHEAS provém diretamente da adrenal, sendo o restante originário da conversão periférica da DHEA (ABRAHAM,1974, CUMMING et al,1982, SPEROFF et al,1989).

A adrenal é responsável por cerca de 80% da produção de DHEA (3 a 4 mg/dia).

Na adrenal, a A é secretada constantemente em torno de 1,0 a 1,5 mg/dia (20 a 30% da taxa de produção total na mulher). A via principal para sua formação é através da DHEA.

A testosterona (T) é secretada em torno de 50 ug/dia (15 a 20% da produção total) pelas adrenais (HORTON e TAIT, 1966, KIRSCHNER e BARDIN, 1972). A maior fonte de produção é através da conversão periférica da A.

A produção de androstanediol e dihidrotestosterona (DHT) pela adrenal não é significativa (LONGCOPE,1986).

A 11-beta-hidroxiandrostenediona é secretada pela adrenal, mas sua atividade androgênica como precursor ou diretamente como molécula ativa, é insignificante (LONGCOPE,1986).

1.1.1.1.3. CONTROLE DA PRODUÇÃO DE ANDRÔGENOS NA ADRENAL

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é o maior estímulo para a secreção de glicocorticóides. É também, um potente modulador da secreção de andrógenos pela adrenal. Comparativamente, seu efeito estimulador é maior em relação ao cortisol do que aos andrógenos (ODELL,1989).

VAITUKAITIS et al (1969), NIESCHLAG et al, (1973), demonstraram que o ACTH pode estimular a secreção de andrógenos pela adrenal. Verificaram que após a administração de ACTH sintético, os níveis de DHEA aumentaram significativamente, o mesmo não ocorrendo com o DHEAS. Foi também demonstrado que os níveis de DHEA, mas não seu sulfato, variam sincronicamente com os níveis de cortisol (ROSENFELD et al,1975).

A secreção de A pelas adrenais também parece ser regulada pelo ACTH (ANDERSON e YEN, 1976, WEIL et al, 1979). Quanto aos níveis de T, não se alteraram significativamente após o estímulo de ACTH (WEIL et al, 1979). ANDERSON e YEN (1976), já tinham sugerido que o aumento dos níveis de T ao estímulo do ACTH, fosse o resultado da conversão periférica de A.

Tem sido descrito que outros hormônios podem modificar a secreção de andrógenos pela adrenal. Estes incluem os estrógenos, prolactina, hormônio do crescimento, gonadotrofinas, lipoproteína, e o hormônio identificado como pituitário estimulador da secreção androgênica e do cortisol (CASH) (PARKER e ODELL, 1980). O uso de estrógenos está relacionado ao efeito clínico de aumento de pêlos axilares e pubianos em meninas com disgenesia gonadal, sem, entretanto, uma comprovação do aumento de DHEA e DHEAS. Também está relacionado ao efeito in vitro de inibição da 3-beta-desidrogenase, determinando um acúmulo de DHEA.

A prolactina, por sua vez, apenas quando em níveis suprafisiológicos poderia estimular a secreção de DHEAS, DHEA e A (PARKER e ODELL, 1980).

Em 1942, ALBRIGHT et al pensavam que o hormônio luteinizante (LH) poderia ter uma ação reguladora

sobre a secreção de andrógenos pela adrenal. Entretanto, parece que entre as gonadotrofinas, apenas a gonadotrofina coriônica (HCG) pode ter alguma função sobre a secreção de andrógenos pela córtex adrenal fetal (GRUMBACH et al, 1978, PARKER e ODELL, 1980).

1.1.1.2. SECREÇÃO DE ANDRÓGENOS PELO OVÁRIO

1.1.1.2.1. SÍTIO DE BIOSÍNTESE DE ANDRÓGENOS

O folículo de De Graaf (RYAN e PETRO, 1966), o corpo lúteo (HAMMERSTEIN et al, 1964) e o estroma (SAVARD et al, 1965) são áreas de biossíntese de andrógenos nos ovários.

O principal andrógeno sintetizado no folículo, nas células da teca, é a A (RYAN e PETRO, 1966), em quantidades menores, T (McNATTY et al, 1979), e em quantidades mínimas, DHEA e DHT (SAVARD et al, 1965, SPEROFF et al, 1989). As células da granulosa também sintetizam A, T e DHT, porém em quantidades reduzidas (RYAN e PETRO, 1966 e McNATTY et al, 1979). Seu maior produto de secreção são os estrógenos provenientes da aromatização dos andrógenos fornecidos pelas células da teca.

Embora o principal esteróide secretado pelo corpo lúteo seja a progesterona, este também produz A e em menor quantidade T (SAVARD, 1965).

No estroma, ou tecido intersticial, a A é o principal andrógeno identificado. O estroma também sintetiza T, DHT e DHEA em menores quantidades. Em relação a outros tecidos celulares ovarianos, as células estromais sintetizam maiores quantidades de T (SAVARD et al, 1965, McNATTY et al, 1979).

Estes autores demonstraram que a A é o andrógeno secretado principalmente pelo ovário. A exata contribuição de cada compartimento ovariano não está totalmente esclarecida.

1.1.1.2.2. PRODUÇÃO DE ANDRÓGENOS PELO OVÁRIO

Aproximadamente 60% da produção total de A provém do ovário. Na fase folicular do ciclo menstrual, a taxa de produção ovariana de A é em torno de 1.0 mg/dia, podendo aumentar no período peri-ovulatório para 3,0-3,5 mg/dia (BAIRD et al, 1968)

Há referências na literatura da produção ovariana de DHEA em torno de 1,0-2,0 mg/dia (20% da produção total) (ABRAHAM, 1974). Não foi possível detectar níveis de DHEAS através da punção de veias ovarianas (RIVAROLA et al, 1967, McNATTY et al, 1979), reforçando a

exclusividade da secreção adrenal deste andrógeno.

O ovário secreta 50 ug/dia de T, perfazendo 25% da produção total. Aproximadamente 50% da produção de T é através da conversão periférica de A, e 25% provém da adrenal. (HORTON e TAIT,1966, KIRSCHNER e BARDIN, 1972, SPEROFF et al, 1989).

No período pré-ovulatório, a produção ovariana de andrógenos aumenta em cerca de 10-15% (SPEROFF et al, 1989).

Embora tenha sido observada a atividade da 5-alfa-redutase no tecido ovariano (SMITH et al,1974), a concentração de DHT na veia ovariana não foi maior do que no tecido periférico (CALABRESI et al, 1976).

1.1.1.2.3. CONTROLE DA PRODUÇÃO DE ANDRÓGENOS PELO OVÁRIO

O ovário secreta estrógeno, progesterona e andrógenos, cujas vias de biossíntese referidas anteriormante são as mesmas das adrenais . As células envolvidas na síntese dos esteróides são as da teca interna e da granulosa do folículo, tecais do corpo amarelo e as intersticiais do estroma. Estas células apresentam uma receptividade desigual ao LH e FSH, que varia ao longo do ciclo e que é principalmente condicionada pela presença de receptores específicos correspondentes. Além do controle das gonadotrofinas, os

próprios esteróides produzidos podem agir diretamente sobre as células adjacentes, influenciando o desenvolvimento e a secreção das mesmas.

Embora ambos LH e FSH estimulem o ovário, somente o LH está diretamente envolvido no controle da síntese e liberação de andrógenos. As células do compartimento ovariano que estão especificamente envolvidas na síntese androgênica, células da teca e do estroma, têm receptores para o LH (RICHARDS, 1980). Experimentos in vitro demonstraram que ambos tipos de células respondem ao LH ou ao HCG (SAVARD et al, 1965). Estes receptores também aparecem nas células da granulosa, mas apenas nos grandes folículos (ZELEZNIK et al, 1974). O LH promove a síntese de andrógenos por estimular a conversão de colesterol à pregnenolona. (MAKRIS e RYAN, 1975).

O FSH estimula o desenvolvimento folicular e promove a síntese de estrógenos pelas células da granulosa, a partir de andrógenos (aromatização), secretados pela teca e tecido intersticial. As células da granulosa são as únicas que possuem receptores para o FSH. No final da fase folicular, o FSH induz a síntese de receptores de LH nas células da granulosa do folículo já em fase pré-ovulatória. Nesta fase, então, o LH e o FSH controlam juntos a conversão de andrógenos a estrógenos. Enquanto que nos folículos pequenos a atividade aromatásica é discreta e a concentração de andrógenos

elevada, nos grandes folículos pré-ovulatórios a aromatização é intensa e a concentração de estrógenos é até 100 vezes superior a T (HILLIER et al,1980).

A produção de andrógenos pelo corpo lúteo também parece estar sob o controle do LH. Este hormônio atua basicamente na manutenção do corpo lúteo após a ovulação (FRITZ e SPEROFF,1982).

Em relação à progesterona (P), sua síntese é realizada quase que exclusivamente pelas células lúteas, que respondem ao estímulo do LH. No período pré-ovulatório pode-se detectar um discreto aumento de seus níveis, como conseqüência da ação do LH sobre as células da granulosa (SPEROFF et al, 1989).

1.1.1.2.4. SECREÇÃO ANDROGÊNICA OVARIANA DURANTE O CICLO MENSTRUAL

Como a secreção androgênica ovariana está sob a influência do LH, os níveis de andrógenos variam durante o ciclo menstrual. Os níveis de A e T são menores na fase folicular inicial e vão aumentando até a ovulação, para então gradualmente diminuir durante a fase lútea. (JUDD e AYEN,1973).Entretanto, AEDO et al (1980), observaram que o pico de secreção na fase lútea de A e T ocorre precocemente. Eles também observaram que neste mesmo

período a secreção de A e T foi similar nas veias ovarianas de ambos ovários, indicando que o folículo pré-ovulatório e o corpo lúteo, não são os principais responsáveis na secreção destes esteróides, e sim o estroma sob a influência do LH. Os demais andrógenos DHT, DHEA, e DHEAS permanecem relativamente estáveis durante o ciclo menstrual, reforçando o conceito de que o ovário não secreta quantidades significativas destes andrógenos (ABRAHAM, 1974, AEDO et al, 1980).

1.2. FISILOGIA DO CRESCIMENTO DO PÊLO

O desenvolvimento do folículo piloso se inicia aproximadamente na 8a. semana de gestação, como um derivado da epiderme. É composto inicialmente por uma coluna de células que se prolifera da parede basal de epiderme e protrui para dentro da derme. Células mesodérmicas em contato com esta estrutura formam o aparato pilo-sebáceo.

A quantidade de folículos pilo-sebáceos é determinada neste estágio embrionário inicial, e, novos folículos não serão mais produzidos.

O padrão de crescimento piloso também é pré-determinado geneticamente. O pêlo cresce ciclicamente com fases alternadas de atividade (anágeno), e inatividade (telógeno). Uma fase intermediária, a fase de involução

rápida, é denominada de catágeno. O comprimento do pêlo é determinado primariamente pela duração do anágeno (SPEROFF et al,1989).

Primeiramente, o pêlo surge fino, curto, e discretamente pigmentado (pêlo "vellus", pré-puberal). Durante a puberdade, com o aumento dos níveis de andrógenos ovarianos e adrenais, o pêlo "vellus" é transformado em pêlo terminal, longo e mais pigmentado.

O conceito do hirsutismo implica em já ter havido a transformação do pêlo "vellus" em terminal. A hipertricose está relacionado ao aumento do pêlo não-terminal (lanugo), associado ao uso de drogas ou malignidade.

Os esteróides sexuais, principalmente os andrógenos, atuam sobre o crescimento do pêlo. Os efeitos hormonais sobre o folículo pilo-sebáceo são relacionados na literatura da seguinte maneira:

1- Os andrógenos, particularmente a testosterona, iniciam o crescimento com aumento do diâmetro e pigmentação do pêlo, e, provavelmente, estimulam as mitoses celulares, exceto no cabelo;

2- Os estrógenos atuam essencialmente no escalpo, como antagonistas dos andrógenos, retardando o início do crescimento, e tornando o pêlo mais fino e menos pigmentado;

3- O efeito direto da progesterona sobre o pêlo é mínimo.

A pele e o folículo piloso são andrógeno-responsivos e têm a capacidade de metabolização androgênica. A ação dos andrógenos T e A nos órgãos-alvos, ocorre através de sua redução em DHT pela 5-alfa-redutase junto ao cofator fosfato nicotinamida adenina nucleotídeo (NADPH). A DHT é então ligada a um receptor proteico citoplasmático (GAGLIARDI, 1991), que transporta o andrógeno para dentro do núcleo celular, onde é ligado à cromatina, e inicia a transcrição da informação genética armazenada. Alguns estudos histoquímicos têm demonstrado que a localização dos receptores pode ser nuclear e não citoplasmática (GASC et al, 1984, KING e GREENE, 1984). No folículo piloso, esta operação resulta na promoção do crescimento do pêlo.

1.3. NÍVEIS DE ANDRÓGENOS EM MULHERES COM HIRSUTISMO

A partir dos critérios de produção e utilização dos andrógenos em mulheres com hirsutismo e dos estudos de KUTTENN et al (1977), e de MOLTZ et al (1984), pode-se distinguir, sob bases fisiopatológicas, perfis hormonais correspondentes às diferentes etiologias do hirsutismo.

Devido a sua metodologia, e, aos resultados obtidos, o estudo de KUTTENN (1977), tornou-se clássico entre os trabalhos de diagnóstico do hirsutismo. Por este motivo, será pormenorizado nesta seção: 40 mulheres com hirsutismo foram classificadas em três grupos etiológicos, conforme a disfunção básica de cada paciente: hirsutismo de origem ovariana (ovários policísticos à celioscopia), origem adrenal (hiperplasia adrenal congênita de início tardio e/ou síndrome de cushing), e hirsutismo idiopático (ausência de disfunção ovariana e/ou adrenal). Foram realizadas dosagens de andrógenos e os valores foram comparados aos obtidos em mulheres normais. A média dos andrógenos do grupo estudo (n=40), quer dos parâmetros de produção (A, T) ou de "utilização" androgênica (DHT, androstanedióis), foram significativamente mais elevados em relação aos controle.

O grupo de mulheres com hirsutismo de origem ovariana caracterizou-se por níveis maiores de A e T em relação aos outros grupos etiológicos.

No grupo de pacientes com hirsutismo idiopático os valores dos androstanedióis urinários, metabólitos da DHT foram os mais elevados. Estes achados ocorrem devido à transformação "in situ" da DHT, sintetizada a partir da conversão da T através da 5-alfa-redutase, em 3-alfa e 3-beta androstanedióis.

Em relação aos parâmetros de "utilização" dos andrógenos, foi observado que a capacidade de 5-alfa-

redução da T era mais elevada na pele de mulheres hirsutas. Comparando-se os sub-grupos etiológicos, a amostra com hirsutismo idiopático apresentou esta atividade ainda mais elevada.

O estudo de Moltz et al(1984), confirmou os achados de uma maior produção de andrógenos ovarianos e/ou adrenais, através da cateterização das veias glandulares em 60 mulheres com hirsutismo não tumoral.

Neste estudo, quando avaliadas individualmente, foi detectado em 88,3% das pacientes hipersecreção de pelo menos um dos seguintes esteróides: T, DHT, A, DHEA, DHEAS ou 17OHP. Este achado, entretanto, não resulta necessariamente no aumento dos níveis periféricos. Um efeito dilucional ou o aumento do clearance plasmático podem justificar este evento(MAROULIS et al,1981). Os autores classificam o hiperandrogenismo em relação à produção de andrógenos, em ovariano, adrenal ou combinado.

A seguir, descrevo a fisiopatologia e prevalência das diferentes etiologias do hirsutismo abordadas com este estudo: ovariano, adrenal e idiopático. Outras patologias que poderiam estar envolvidas etiologicamente com o hirsutismo, como a Síndrome de Cushing e/ou tumores produtores de andrógenos, não serão pormenorizadas, uma vez que não foram detectadas neste trabalho.

1.4. HIRSUTISMO POR OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A patogênese da síndrome dos ovários policísticos tem sido objeto de intensa controvérsia durante muitas décadas. Os primeiros relatos descritivos sobre as alterações escleróticas dos ovários, surgiram há mais de cem anos. Em 1935, Stein e Leventhal reconheceram uma associação entre ovários policísticos bilateral e um complexo de sinais constituídos por amenorréia, hirsutismo e obesidade. Esta tríade de sinais foi então considerada como critérios principais para o diagnóstico da síndrome de Stein-Leventhal. Posteriormente, em 1964, Stein relatou que após a ressecção ovariana em cunha, bilateral, nas pacientes com esta síndrome, o ciclo menstrual tornava-se regular em 95% dos casos.

Estudos morfológicos, bioquímicos e endocrinológicos posteriores, revelaram que os critérios de Stein e Leventhal foram inadequados e que esta síndrome

incluía distúrbios bioquímicos e fisiológicos heterogêneos. O termo "doença dos ovários policísticos" ou "síndrome dos ovários policísticos" foi introduzido para enfatizar a heterogeneidade desta síndrome.

A causa definitiva do PCO não é conhecida. A característica policística do ovário está associada à ausência de ciclicidade das gonadotrofinas. Esta situação pode ser secundária a outras causas de anovulação. O ovário policístico é considerado o resultado de um desarranjo funcional, e não um defeito específico central ou local (SPEROFF et al, 1989).

YEN (1986), descreve a possibilidade desta síndrome se originar como consequência de uma irregularidade adrenal que ocorre durante a fase de maturação sexual inicial.

A hipótese da adrenarca exagerada para a gênese do PCO tem como condição que a zona reticulada seja inapropriadamente estimulada, resultando em uma aumentada secreção androgênica adrenal. Como consequência, haveria um aumento na formação de estrógenos extra-glandular, induzindo um aumento da relação LH/FSH e conseqüentemente na secreção de andrógenos ovarianos. YEN (1986), salienta que os achados da secreção elevada de andrógenos adrenais observados em 50% das pacientes com PCO pode representar uma hiperfunção residual da zona reticulada.

Tem sido descrito que o PCO pode ser uma condição herdada, e que o seu modelo de transmissão seja através da forma dominante ligada ao cromossoma X.(YEN, 1986, GIVENS et al,1976). Para confirmar o envolvimento do cromossoma X, há o relato de casos com deleção do braço longo do cromossoma X , e de mosaicismo envolvendo anormalidades de número e estrutura do mesmo, em mulheres com PCO (HERRADOR et al,1964, GIVENS et al,1975). Contudo, a grande maioria das pacientes tem um cariótipo 46 XX. Assim, pacientes com anormalidades do cromossoma X podem representar um sub-grupo das pacientes com PCO. GIVENS, 1976, relata que há maior incidência de hirsutismo e oligomenorréia com a transmissão paterna, embora com uma variada expressão fenotípica.

ROSENFELD et al (1990),partindo do pressuposto que a superprodução de andrógenos ovarianos dependente de mecanismos gonadotróficos seja o mecanismo central da patogênese, sugerem que o PCO usualmente resulte de uma hiperfunção de uma enzima formadora de andrógenos (citocromo P450-17alfa) no interior das células teca-intersticiais.

Dos eventos fisiopatológicos do PCO a disfunção característica das gonadotrofinas é a elevação crônica do

LH e uma relativa supressão do FSH. YEN et al (1970), mediram os níveis diários das gonadotrofinas de 16 mulheres com diagnóstico de PCO por culdoscopia ou laparotomia e comparou com os níveis de 16 mulheres com ciclos ovulatórios. Os dados mostraram que os níveis médios do LH nas pacientes com PCO foram significativamente superiores aos níveis médios da fase folicular das pacientes controle. As concentrações individuais diárias de LH foram altamente variáveis. Os níveis médios de FSH mantiveram-se constantes e foram significativamente menores do que os níveis da fase folicular das pacientes controle. Assim, nas pacientes com PCO, o modelo cíclico da secreção de FSH e LH, estava tipicamente ausente e houve uma secreção desproporcionalmente alta de LH com uma secreção constantemente baixa de FSH. Estes achados são consistentes com o conceito de que um distúrbio na regulação hipotalâmica da secreção de gonadotrofinas pode ser causalmente relacionado com a anovulação crônica e esteroidogênese anormal em pacientes com PCO. (YEN et al, 1970, 1980).

Em 1986, YEN publica dados demonstrando que as concentrações altas de LH nas pacientes com PCO são o resultado da liberação de pulsos de maior amplitude pela unidade hipotálamo-hipofisiária. Pulsos ocasionais de FSH são coincidentes. A frequência dos pulsos de LH pode estar

aumentada ou ser similar a da fase folicular de ciclos normais. A disparidade entre a secreção de LH e FSH é devido à seletiva inibição de FSH por um fator ovariano, a inibina. YEN descreve que em aproximadamente 10% das pacientes com PCO os níveis basais e o modelo pulsátil da secreção de LH são indistinguíveis daqueles das pacientes com ciclos normais. Estes achados refletem a variação diária na amplitude e frequência dos pulsos de LH, que são determinados pela flutuação dos níveis de estrógenos circulantes. (YEN, 1986)

Há evidências que uma concentração anormal de estrógenos circulantes ocasione a secreção característica de gonadotrofinas na síndrome dos ovários policísticos (McKENNA et al, 1988). Os níveis de estrona nas pacientes com PCO podem estar elevados como consequência da conversão excessiva de andrógenos em estrógenos.

A enzima aromatase está presente no tecido adiposo e em pacientes obesas a conversão da androstenediona disponível em estrona é maior do que em pacientes com peso normal. De outra forma, a estrona pode estar elevada em mulheres com peso normal que têm níveis aumentados de androstenediona circulante. Comparando-se aos níveis de T, precursor do estradiol, os níveis de A estão mais disponíveis no sangue da mulher. A androstenediona é pouco ligada à proteína carreadora, enquanto que a testosterona circula na forma não livre em

mais do que 90%. Estas considerações reforçam o conceito de que o estrógeno dominante produzido pela aromatização periférica é a estrona.

Um fator recentemente relacionado, é a diminuição da concentração da SHBG nas pacientes anovulatórias com níveis elevados de testosterona (SPEROFF et al,1989). Apesar de não haver uma hipersecreção de estradiol nas pacientes com PCO, os níveis de estradiol livre estão aumentados devido à diminuição significativa do SHBG. O aumento na secreção de LH como expresso na relação LH/FSH é positivamente relacionado aos níveis de estradiol livre (LOBO et al,1981). Os valores encontrados de LH podem se equiparar com os do pico ovulatório ou aos níveis pós-menopáusicos.

KAZER et al (1987), novamente investigando as características dos pulsos de LH no PCO, confirmam as observações iniciais de YEN (1986). Seus resultados sugerem que os níveis séricos elevados de LH nas pacientes com PCO sejam devido primariamente ao aumento da amplitude e não da freqüência dos pulsos de LH. A determinação da freqüência dos pulsos de LH é importante pois pode refletir os pulsos hipotalâmicos de GnRH (REBAR et al,1976). Os autores questionam o conceito de que um defeito primário central na liberação de GnRH, teria um papel na patogênese do PCO, uma vez que não conseguiram detectar um aumento na freqüência dos pulsos de LH. Por

outro lado, a elevação dos pulsos de LH poderia refletir o aumento da amplitude dos pulsos de GnRH. Alternativamente, o aumento da amplitude de LH poderia ser devido ao aumento da sensibilidade ao GnRH sabidamente estar presente no PCO (REBAR et al,1976).

WALDSTREICHER et al (1988), por sua vez, consideraram que o padrão de secreção das gonadotrofinas (LH alto e FSH baixo), pudesse representar uma dessensibilização parcial da pituitária devido ao aumento da freqüência da secreção de GnRH. Este evento foi associado ao aumento na amplitude e freqüência da secreção de LH, e correlacionou-se com os níveis de estrógeno circulante.

SPEROFF et al (1989), sugerem que os trabalhos anteriores falharam em detectar o aumento na freqüência dos pulsos por não terem amostrado os níveis circulantes adequadamente. Parece razoável que este aumento da atividade ocorra tanto em área hipotalâmica como hipofisiária.

Os níveis baixos de FSH representam a sensibilidade do sistema do feedback negativo ao estrógeno, pelo estradiol livre ou pela estrona produzida periféricamente que se encontram elevados. Contribuindo para a diminuição dos níveis do FSH está a inibina, que é produzida em maiores quantidades nos ovários policísticos (TANABE et al,1983)

Em resumo, os níveis relativamente constantes de estrógeno que formam a base para a aciclicidade estão refletidos nos níveis cronicamente elevados da estrona derivada principalmente da conversão extraglandular da androstenediona. Isto resulta numa ausência de feedback e conseqüente secreção inadequada de LH e FSH pelo sistema hipotálamo-hipofisiário, fatores determinantes na manutenção da anovulação crônica na síndrome do PCO. (YEN, 1986).

Quanto aos níveis dos andrógenos nas pacientes com PCO, tem sido encontrado um aumento significativo dos hormônios androgênicos e seus precursores. Incluem-se os esteróides androgênicos potentes, 17-beta-hidroxiesteróides (DHT, T e androstanediol) e os menos androgênicos porém importantes precursores, 17-cetosteróides (DHEA, DHEA-S, A).

AXELROD e GOLDZIEHR (1961), realizaram um experimento sobre a biossíntese de esteróides ovarianos no qual avaliaram os defeitos no metabolismo destes esteróides em pacientes com PCO, comparados com os resultados de um tecido ovariano normal. No tecido ovariano policístico, foi detectado uma deficiência na aromatização, 17-hidroxiilação, e na atividade da 3-beta-desidrogenase. Isto resultou na deficiente síntese de estrógenos e um acúmulo de andrógenos (testosterona,

dehidroepiandrosterona, androstenediona e outros metabólitos C19).

As manifestações clínicas do PCO são variadas. A característica principal é a anovulação, e a amenorréia está presente em aproximadamente 55% dos casos. (SPEROFF et al, 1989). A virilização verdadeira é rara, mas 70% das pacientes anovulatórias apresentam algum grau de hirsutismo. O desenvolvimento do hirsutismo depende não somente dos níveis de andrógenos séricos, mas também da sensibilidade do folículo-piloso aos andrógenos. Este conceito, justificaria a presença ou não do hirsutismo, em mulheres com PCO e com níveis semelhantes de andrógenos (LOBO R et al, 1983).

A obesidade tem sido classicamente referida como um importante achado clínico, mas, em função do conceito de que a anovulação crônica pode originar-se de várias causas, sua presença é extremamente inconstante, e não tem valor diagnóstico (SPEROFF et al, 1989).

Os sintomas são uma conseqüência da anovulação: sangramento disfuncional, amenorréia, hirsutismo, e infertilidade. GOLDZIEHER e GREEN, 1962, analisaram as manifestações clínicas de 1079 pacientes com PCO e obtiveram as seguintes freqüências (médias) dos achados: obesidade (51%), infertilidade (74%), sangramento uterino disfuncional (29%), temperatura basal bifásica (15%) e corpo lúteo por ocasião da cirurgia (22%).

1.5. HIRSUTISMO POR HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA DE INÍCIO TARDIO (NÃO-CLÁSSICA)

Muitos casos de hiperplasia adrenal congênita, a inabilidade em sintetizar cortisol, são causados pela deficiente atividade da 21-hidroxilase necessária para converter 17-hidroxiprogesterona em 11-deoxicortisol. KUTTENN et al(1985), SPEISER et al (1985), NEW et al (1989), referem que 90% destas hiperplasias sejam devido ao déficit da 21-hidroxilase (21OHD). A enzima 21-hidroxilase é um citocromo microsossomial P450 denominado P450XXI ou P450c21 (WHITE e NEW,1992). Nesta dissertação, a enzima será referida como 21-hidroxilase. NEW et al (1986), descrevem que a prevalência da variante não-clássica é maior do que a forma clássica, sendo inclusive, uma das mais freqüentes disfunções enzimáticas conhecidas.

A doença clássica ocorre em aproximadamente 1/10.000 nascimentos e a forma nao-clássica ocorre em aproximadamente 1% da população geral (SPEISER et al, 1985).

A baixa síntese de cortisol decorrente do déficit enzimático resulta na estimulação crônica da córtex adrenal pelo ACTH com conseqüente superprodução dos precursores do cortisol. Alguns destes precursores fazem

parte da via de biossíntese dos andrógenos e determinam sinais e sintomas devido ao excesso de andrógenos produzidos nesta patologia. (WHITE and NEW, 1992).

Jacques Decourt, em 1957, foi o primeiro autor a publicar a associação de uma síndrome de virilização pós-puberal com o aumento dos 17-cetosteróides e pregnanetriol (DECOURT et al, 1957)

Em 1958, Jayle et al, relacionaram a deficiência da 21-hidroxilase adrenal com o quadro clínico de virilização peri ou pós-puberal. (JAYLE et al, 1958).

A hiperplasia adrenal pode se manifestar através de um espectro de variantes clínicas, incluindo as formas gravemente afetadas, clássicas, tipo "virilizante" simples, ou apresentando também um defeito na biossíntese da aldosterona tipo "perdedora de sal". A forma denominada não-clássica, pode ser assintomática ou associada a sintomas decorrentes do excesso de andrógenos desenvolvidos durante a infância ou puberdade (NEW e SPEISER, 1986).

A deficiência da 21-hidroxilase (21OHD) é herdada como uma característica autossômica recessiva monogênica, localizada junto ao complexo de histocompatibilidade maior, HLA, os haplotipos. Em particular, o haplotipo incomum A3;BW47;DR7 é associado em cerca de 10% das formas clássicas (perdedora de sal ou virilizante simples), enquanto que o HLA - B14;DR1 é associado com 70% dos alelos para a forma não-clássica.

Baseados nestas associações e em estudos familiares de pacientes com estas diferentes variações da doença, os autores sugerem que estas características sejam herdadas como variantes alélicas (WHITE and NEW, 1992).

A hiperplasia adrenal congênita de início tardio (LOAH), ou, não-clássica, é caracterizada por virilismo, distúrbio menstrual e manifestações endocrinológicas consistentes com a deficiência da 21-hidroxilase que se manifesta na infância tardia ou adolescência.

As mulheres com a 21OHD na forma não-clássica diferentemente das com a síndrome clássica, não demonstram evidências de virilização in útero e nascem com orifícios vaginais e uretrais normais, sem fusão labial; a clitoromegalia discreta é compatível com o diagnóstico. Ambas formas respondem ao tratamento com glicocorticóides (NEW,1986).

A LOAH pode manifestar-se nas mulheres somente após a puberdade, determinando hirsutismo de graus variados (CHETKOWSKI et al, 1984). Clinicamente estas pacientes podem ser indistinguíveis das mulheres com hirsutismo por outras causas (CHROUSOS et al, 1982, LOBO et al,1980).

A frequência de LOAH em mulheres com hirsutismo é variável e está relacionada na literatura em torno de 1

a 30% (AZZIZ e ZACUR, 1989, CHETKOWSKI et al, 1984, CHROUSOS et al, 1982, KUTTENN et al, 1985)

NEW e SPEISER (1986), relataram que os primeiros pacientes com a forma não-clássica descritos por eles, foram detectados durante um estudo dos familiares dos pacientes com 21OHD na forma clássica. Alguns membros das famílias tinham perfis bioquímicos característicos de uma 21OHD leve, embora os achados clínicos que freqüentemente acompanham esta patologia (isto é, virilização, puberdade e crescimento anormal e infertilidade) estivessem ausentes. As investigações destes familiares, portadores da forma não-clássica, demonstraram que eram determinados pela herança de dois defeitos genéticos recessivos: um gen para a forma intensa, clássica, da 21OHD (21OH intensa) e um gen para a forma leve, não clássica da 21OHD (21OH leve). Assim, o genótipo 21OH intensa/21OH leve resulta em portadores assintomáticos da forma não-clássica da 21OHD.

Estudos familiares subseqüentes revelaram que outro genótipo é possível de ocorrer na 21OHD não-clássica: aquele de forma homozigótica para a 21OH leve, isto é, 21OH leve/21OH leve (NEW, 1986).

Desta forma, a 21OHD não clássica não precisa necessariamente ser detectada apenas em famílias com a 21OHD clássica, mas pode estar presente tanto na forma assintomática como na adrenarca precoce em crianças, em "PCO-like" nas meninas adolescentes e mulheres na fase

adulta (hirsutismo e disfunção ovariana), e baixa estatura e diminuição da fertilidade em ambos os sexos (KOHN et al,1982).

Na forma atenuada da deficiência da 21OHD, o aparecimento tardio dos sintomas levou alguns autores supor que seria uma doença adquirida e não congênita (MANESH et al, 1968). Posteriormente ficou comprovado que a síndrome é determinada por uma mutação genética, e, que de acordo com a intensidade desta mutação pode haver uma variabilidade na expressão clínica (WHITE et al,1992).

A mutação do aminoácido Val-281 - Leu ocorre em todos ou quase todos os pacientes com a 21OHD não-clássica com os haplotipos B14;DR1 (SPEISER et al,1988). Esta mutação resulta em uma enzima com 50% da atividade normal quando o substrato é a 17-hidroxiprogesterona, mas somente 20% para a progesterona.

A homozigose para esta mutação determina na 21OHD não-clássica significantes anormalidades bioquímicas e sintomas variáveis devido ao excesso de andrógenos resultantes. Alguns pacientes desenvolvem sinais de virilização na fase inicial da vida, podendo ser diagnosticados como tendo a forma virilizante simples da doença. Por outro lado, portadores heterozigóticos das mutações da forma perdedora de sal, também podem ter 50% da atividade normal da 21-hidroxilase, mas estes pacientes são assintomáticos e têm mínimas alterações bioquímicas. Estes dados sugerem que a atividade in vivo da 21-hidroxilase pode ser menos de 50% da normal, nas pacientes

com 21OHD não-clássica. Este aparente paradoxo pode ser explicado através do papel da progesterona intraadrenal. Esta, em concentrações fisiológicas (2-4 uM), atua como um poderoso inibidor competitivo da 21-hidroxilase mutante para seu próprio substrato, a 17-hidroxiprogesterona. Assim, pequenas diferenças na concentração da progesterona intraadrenal poderia resultar nas diversas variabilidades clínicas, que é a característica da 21OHD não-clássica (WHITE et al,1992).

A detecção da grande maioria das mutações da 21OHD pode ser feita diretamente usando a técnica de hibridização de genoma para detectar deleções e oligonucleotídeos específicos e identificar pequenas mutações no DNA (WHITE et al,1992).

Clinicamente, as pacientes com 21OHD não-clássica não diferem de outras mulheres hiperandrogênicas, apresentando sinais e sintomas similares, como acne, hirsutismo e oligoovulação (AZZIZ e ZACUR,1989). Medidas dos níveis de andrógenos basais não auxiliam no diagnóstico (KITTEEN et al,1985, DEWAILLY et al,1986, KUTTEEN et al , 1987). Os níveis plasmáticos basais da 17-hidroxiprogesterona e especialmente seu aumento após a estimulação com ACTH leva ao diagnóstico da deficiência parcial da 21-hidroxilase (KUTTEEN et al, 1985, AZZIZ e ZACUR,1989. NEW et al, 1983).

1.6. HIRSUTISMO IDIOPÁTICO

Conceitualmente o hirsutismo idiopático está relacionado à hiperutilização de andrógenos séricos pelo folículo piloso, na ausência de distúrbios ovarianos e/ou adrenais (KUTTENN et al, 1977).

Inicialmente, BARDIN e LIPSETT em 1967, descreveram o aumento do clearance metabólico da testosterona nos casos de hirsutismo. Isto resultaria principalmente do aumento do metabolismo da testosterona por tecidos extra-hepáticos (KIRSCHNER e BARDIN, 1972), o que pode ser demonstrado pelo maior aumento da conversão da T em DHT e androstanedióis no sangue de mulheres hirsutas mais do que em mulheres normais.

Esta utilização androgênica é mediada nos órgãos-alvo através do receptor de andrógenos e da enzima 5-alfa-redutase, que facilitam a transformação da T em DHT, um andrógeno mais ativo devido sua maior afinidade pelo receptor (MAUVAIS-JARVIS et al, 1986).

A atividade da 5-alfa-redutase pode ser medida através da dosagem urinária ou sérica dos metabólitos reduzidos pela conversão da T, as quais são, a DHT, androstanedióis, e, mais recentemente, pela dosagem da androsterona (ADTG) (BROCHU et al, 1987). A intensidade da ação da 5-alfa-redutase depende tanto do "substrato"

(produção de andrógenos circulantes disponíveis), como pela "afinidade" dos órgãos-alvo aos andrógenos.

Em relação às outras causas de hirsutismo, foi no hirsutismo idiopático que KUTTENN et al (1977), demonstraram ser maior a atividade desta enzima. HORTON et al (1982), relataram que o aumento da 5-alfa-redução da T na pele se correlaciona mais com os níveis plasmáticos de 3-alfa-androstanediol glucorinado (3alfa-diol-G) do que com os níveis plasmáticos de DHT. SERAFINI e LOBO (1985), também descreveram que nas mulheres com hirsutismo idiopático o aumento da atividade desta enzima se correlaciona com os níveis plasmáticos do 3alfa-diol-G.

O excesso da atividade da 5-alfa-redutase como causa de hirsutimo parece bem estabelecido na literatura, mas o exato nível da anormalidade da regulação da enzima e seu controle genético necessitam ser elucidados (MAUVAIS-JARVIS et al,1986)

A intensidade e a distribuição dos pêlos nas mulheres com hirsutismo idiopático podem se assemelhar às mulheres com hirsutismo ovariano ou por LOAH. Clinicamente, as mulheres com hirsutismo idiopático apresentam-se com ciclos menstruais regulares, ovulatórios.

1.7. INVESTGAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DO HIRSUTISMO

Há um consenso na literatura a respeito da função da anamnese na avaliação etiológica do hirsutismo. As características do início e da evolução do crescimento dos pêlos, poderiam ser dados indicativos para a suspeita de tumores produtores de andrógenos.

HATCH et al (1981), SPEROFF et al (1989), descreveram que a história menstrual pode ser definitiva na avaliação do diagnóstico do hirsutismo. As disfunções ovarianas, caracterizadas por ciclos irregulares e anovulatórios são freqüentemente relacionadas ao hirsutismo. SPEROFF et al (1989), relatara que 70% das mulheres anovulatórias desenvolvem hirsutismo.

Na avaliação clínica do hirsutismo, o método preferencialmente utilizado na maioria dos estudos, é o método semi-quantitativo de Ferriman e Gallwey (1961) (HATCH et al,1981, SPRITZER e KUTTENN,1986, RITTMASER e LORIAUX,1987,McCLAMROCK ET AL, 1991). A quantidade e a distribuição do pêlo pode ser um índice do efeito androgênico (RITTMASER e LORIAUX,1987). Outros sinais de hiperandrogenismo e virilização devem ser avaliados. O tamanho do clitóris pode estar aumentado no hirsutismo

idiopático, porém uma glândula com dimensões maiores de 100mm² sugere hiperandrogenismo severo.

Quanto à avaliação laboratorial, são muitas e diversas as rotinas de medidas hormonais descritas na literatura. HELFER et al (1990), em seu estudo, avaliaram o custo e a efetividade das medidas dos andrógenos e gonadotrofinas na avaliação rotineira do hirsutismo. Iniciam suas conclusões chamando a atenção para a importância da anamnese na orientação dos exames solicitados.

A dosagem rotineira da prolactina na avaliação do hirsutismo, tem sido defendida por LOBO et al(1980) e SPEROFF et al, (1989), devido ao seu efeito direto sobre a adrenal e, pelo aumento da DHEAS observado. Já HELFER et al (1990), não compartilham desta mesma conduta na investigação diagnóstica do hirsutismo.

As medidas dos hormônios tireoideos têm sido realizadas por alguns autores (STULBERG et al, 1990) durante a investigação do hirsutismo, mas, a maioria dos estudos sugerem que esta avaliação seja realizada apenas na suspeita clínica de doenças da tireóide.

As determinações plasmáticas dos andrógenos, por radioimunoensaio, substituíram as medidas dos 17-cetosteróides e 17-hidróxesteróides urinários. SPEROFF et al,(1989), sugeriram que, como parte da avaliação inicial do hirsutismo, fossem avaliados os níveis de T, DHEAS e

17OHP.

HATCH et al (1981), descreveram que a investigação etiológica deveria compreender as dosagens de todos os andrógenos possíveis: T, T livre, A, DHEA, androtanedióis, e DHT.

A avaliação dos níveis de T total, parece ser suficiente para o screening de tumores produtores de andrógenos (SPEROFF et al, 1989). Estes mesmos autores, sugeriram que as pacientes com T acima de 200mg/dl deveriam ser avaliadas para afastar a presença de tumores ovarianos ou adrenais.

Na suspeita de tumores ovarianos, a ecografia parece ser um exame apropriado, devido sua sensibilidade e especificidade no diagnóstico de massas ovarianas. Na investigação de tumores adrenais, a CT tem sido descrita como o exame de escolha (RITTMASER e LORIAUX, 1987, SPEROFF et al, 1989).

Em alguns casos especiais, tem sido utilizado o cateterismo das veias gonadais e adrenais. SPEROFF et al, (1989), sugeriram que este exame fosse realizado apenas na avaliação das adrenais, e, se houvesse suspeita de tumor ovariano, não confirmado por CT, deveria ser realizada a exploração cirúrgica dos ovários.

A necessidade da determinação de LH e/ou FSH na investigação do hirsutismo depende do quadro clínico estabelecido (RITTMASER e LORIAUX, 1987). Estes autores se referiram ao diagnóstico de PCO, que já foi amplamente explanado na seção 1.4, pág. 19, neste trabalho.

Outros exames são citados como parte da investigação etiológica, em algumas situações: medida do cortisol urinário e teste de supressão com dexametasona na suspeita de Síndrome de Cushing, níveis basais de insulina e em resposta ao teste de glicose na vigência de um quadro clínico compatível com resistência à insulina (RITTMASER e LORIAUX, 1987).

A avaliação dos eixos hipotálamo-hipófise-adrenal, e, hipotálamo-hipófise-ovariano pode determinar o envolvimento gonadal ou adrenal na etiologia do hirsutismo (SPRITZER et al,1986).

O teste do ACTH curto, tem sido referido como método diagnóstico de LOAH, uma das causas principais de hirsutismo de origem adrenal, através das medidas da 17OHP basal e estimulada (NEW et al, 1983, SPRITZER, 1986, AZZIZ e ZACUR,1989,SPEROFF et al, 1989, WHITE et al, 1992).

A avaliação do eixo hipotálamo-hipofisiário-ovariano, através do teste do LHRH, tem sido descrita como método padrão-ouro no diagnóstico de PCO (WANG et al,1976, REBAR et al , 1986, YEN et al, 1986). A resposta dissociada do LH/FSH ao estímulo do LHRH, em pacientes com suspeita clínica e hormonal de disfunção ovariana, é um

indicativo de ovários policísticos (YEN, 1980, SPRITZER, 1986).

A proposta da realização deste trabalho foi a de caracterizar clínica e laboratorialmente uma amostra de mulheres com hirsutismo no nosso meio e, através deste estudo, poder realizar o diagnóstico etiológico de um modo simplificado e acessível.

2.OBJETIVOS

2.1. GERAL

2.1.1. Analisar e caracterizar os padrões clínicos e endocrinológicos do hirsutismo em uma amostra de mulheres que consultaram por esta queixa.

2.2. ESPECÍFICO

2.2.1. Descrever as características clínicas , os níveis hormonais basais e após diferentes estímulos, numa amostra de mulheres com hirsutismo.

2.2.2. Classificar o hirsutismo em hirsutismo por hiperplasia adrenal congênita de início tardio (LOAH), hirsutismo por disfunção ovariana (PCO) e hirsutismo idiopático através da análise dos resultados obtidos com o protocolo de pesquisa;

2.2.3. Determinar a freqüência das diferentes etiologias do hirsutismo, na amostra de pacientes hirsutas estudadas, a partir de um protocolo de investigação clínico-laboratorial;

2.2.4. Verificar a correlação eventual entre o grau de severidade do hirsutismo e os diagnósticos etiológicos;

2.2.5. Submeter os dados da amostra de hirsutas à análise discriminante, na tentativa de criar um modelo diagnóstico com um menor número de variáveis.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. PACIENTES

3.1.1. GRUPO ESTUDO

Foram avaliadas 78 pacientes que consultaram por hirsutismo na Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, durante o período de maio\89 a dezembro\90.

Os critérios de inclusão na amostra foram:

1. Estar na menacme;
2. Estar desprovida de hormonioterapia há pelo menos 2 ciclos.

Os critérios de exclusão utilizados no estudo foram as seguintes entidades clínicas:

1. Hiperprolactinemia;
2. Doenças das tireóide.

Entre as 78 pacientes foram excluídas 3 pacientes hiperprolactinêmicas, 1 paciente pós-menopáusia e 16 pacientes desistiram da investigação etiológica do hirsutismo. Cinquenta e oito pacientes (n=58) foram submetidas ao protocolo de investigação etiológica do hirsutismo. A seleção desta amostra ocorreu em ordem seqüencial, por adesão .

3.1.2. GRUPO CONTROLE

Treze pacientes sem hirsutismo, com ciclos regulares e ovulatórios, selecionadas conforme os padrões de inclusão e exclusão da amostra do grupo estudo, foram submetidas ao mesmo protocolo de investigação do hirsutismo. Nesta amostra também foi considerado critério de exclusão mulheres com IMC (Índice de Massa Corporal) maior do que 30 kg/m² , critério diagnóstico de obesidade, conforme ABRAHAM S (1983).

Este grupo foi considerado controle para a padronização dos testes laboratoriais utilizados neste estudo.

3.1.3. TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi determinado através do cálculo do n pela ANOVA conforme um critério de classificação.

3.2. MÉTODOS

O protocolo de investigação etiológica do hirsutismo foi constituído de anamnese, exame físico e avaliação hormonal.

3.2.1. ANAMNESE

A anamnese foi dirigida para a história do hirsutismo, com a caracterização da forma do início e

condições associadas, e, de sua evolução. Também foram coletados dados referentes ao tipo do ciclo menstrual, paridade, história familiar de hirsutismo e/ou infertilidade, procedência familiar, uso de medicações, método anticoncepcional utilizado e investigação e tratamentos prévios realizados.

3.2.1.1. DETERMINAÇÃO DO CICLO MENSTRUAL

O tipo do ciclo menstrual foi determinado a partir da informação sobre as datas das últimas menstruações (DUM) por no mínimo 3 ciclos anteriores ao estudo. Também foi investigada a intensidade e o número de dias do fluxo menstrual.

Ciclos regulares foram considerados aqueles com periodicidade relativamente constante, com duração de 25 a 35 dias, com fluxo menstrual até 7 dias de curso (SPEROFF L, 1989)

Ciclos disfuncionais foram considerados quando apresentavam as seguintes características:

- Ciclos irregulares: polimenorreicos (frequência menstrual maior do que a descrita como regulares) ou alternados, longos (acima de 35 dias) e curtos (abaixo de 26 dias).

- Ciclos oligomenorreicos: periodicidade de 45

dias ou mais.

- Amenorréia: ausência de menstruação por no mínimo 90 dias.

3.2.2. EXAME FÍSICO

O exame físico consistiu das medidas de peso, altura e pressão arterial.

O grau do hirsutismo foi avaliado através do escore de Ferriman (FERRIMAN e GALLWEY, 1961), método de avaliação clínica que quantifica a presença de pêlos em onze (11) regiões anatômicas pré-determinadas. Conforme a quantidade de pêlos em cada área examinada, há uma pontuação de 0 (zero) a 4 que somadas entre si resultam num escore final, quantificando o grau do hirsutismo.

A avaliação do grau do hirsutismo segundo o método de Ferriman foi realizada pela autora em todas as pacientes. Inicialmente esta avaliação foi submetida a outro examinador que atuou na validação do método.

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado para todas as pacientes. A fórmula utilizada foi peso em Kg pela medida da altura em metros elevada ao quadrado (P/h^2). Foi considerada obesa a paciente com $IMC > 30$ e com excesso de peso com $IMC > 25$ (ABRAHAM, 1983)

O exame de mamas com inspeção e palpação foi realizado em todas as pacientes, incluindo pesquisa de galactorréia.

A inspeção da genitália externa foi realizada em todas as pacientes, para a avaliação de sinais de virilização. Nas pacientes que possibilitavam o exame, o toque vaginal bimanual também foi efetuado.

3.2.3. DIAGNÓSTICO DE OVULAÇÃO

O diagnóstico de ovulação foi realizado através da medida da temperatura basal (TB) durante pelo menos dois ciclos consecutivos, e da dosagem seriada da progesterona na 2a fase do ciclo menstrual..

A medida da TB foi considerada bifásica (padrao ovulatório) quando houve aumento da temperatura bucal em aproximadamente 0,4 oC e, se manteve durante 11 a 16 dias (média de 14 dias) (MORRIS N M et al,1976), caracterizando a fase lútea. O aumento da temperatura geralmente ocorre 24 a 48 horas após o pico de LH, coincidentes com o aumento dos níveis séricos de progesterona.

A dosagem seriada de progesterona sérica foi

utilizada como método diagnóstico de ovulação nas pacientes que ciclavam. Foram solicitadas as medidas da progesterona nos dias 4, 6 e 8, ou, 3, 5, e 7 a partir do dia em que houve o aumento da temperatura bucal. Foi considerada progesterona ovulatória, valores acima de 3,0 ng/ml e que houvesse um aumento destes níveis no meio da fase lútea, para 6,5 a 10 ng/ml (SPEROFF.L,1989).

3.2.4. AVALIAÇÃO HORMONAL

A avaliação hormonal foi realizada durante o 1o e 10o dia da fase folicular do ciclo menstrual, ou em qualquer dia durante a amenorréia, se essa fosse a característica do ciclo da paciente. As coletas foram efetuadas na Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e processadas pelo laboratório de radioimunoensaio deste hospital.

As amostras foram coletadas com um período de repouso mínimo de 10 minutos após à punção de veia periférica, com um "butterfly" 23.

O processamento das dosagens hormonais foram realizadas no soro das amostras sangüíneas.

As variações intra e inter-ensaio das dosagens hormonais foram, respectivamente:

- Estradiol: CV 7.0% e 15%, com sensibilidade de 8,0 pg/ml (Kit comercial: DPC - Diagnostic Products Corporation);

- Androstenediona: CV 10,3% e 20,5%, com sensibilidade de 0,1 ng/ml (Kit comercial: DPC);

- Testosterona: CV 8,0% e 13,0%, com sensibilidade de 0,12 ng/ml (Kit comercial: DPC);

- Sulfato de Dehidroepiandrosterona: CV 5,5% e 9,5%, com sensibilidade de 2,5 ng/ml (kit comercial: DPC);

-17-hidrosxi-progesterona: CV 6,5% e 10,8%, com sensibilidade de 0,1 ug/dl (kit comercial: DPC);

- Cortisol: CV 5,5% e 9,5%, com sensibilidade de 0,4 ug/dl (Kit comercial: Serono);

- LH: CV 4,5% e 6,7% com sensibilidade de 0,3 mUI/ml (Kit comercial: Serono);

- FSH: CV 5,5% e 7,5%, com sensibilidade de 0,3 mUI/ml (Kit comercial: Serono).

3.2.4.1. DOSAGENS HORMONAIIS BASAIS

Foram realizadas rotineiramente nos grupos estudos e controle, a medida da prolactina (PRL), estradiol (E2), dos andrógenos testosterona (T), androstenediona (A) e do sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS).

Os níveis de PRL foram obtidos através de um pool de 3 amostras com um intervalo mínimo de 15 min em cada medida. A hiperprolactinemia foi definida como a média das 3 amostras superior a 25,0 ng/ml.

As dosagens de estradiol foram realizadas com 2 coletas com um intervalo de 15 min entre as amostras. A média destes dois valores foi considerada como valor absoluto para cada paciente.

Os valores para o E2 foram expressos em pg/ml, para a T e A em ng/ml, e para o DHEAS em ug/dl.

3.2.4.2. TESTES FUNCIONAIS

As pacientes com hirsutismo (n=58) e as mulheres controle (n=13), foram submetidas aos testes funcionais do LHRH e do ACTH curto. Estes testes foram realizados durante a fase inicial ou média (1o ao 10o dia do ciclo), ou, durante a amenorréia (se assim se apresentava a paciente), porém, em dias diferentes.

3.2.4.2.1. TESTE DO LHRH

3.2.4.2.1.1. TÉCNICA

O teste do LHRH consistiu das medidas das gonadotrofinas luteinizantes (LH) e folículo-estimulante (FSH), aos 0, 30, 60 e 90 minutos após a infusão endovenosa de 200 ug de gonadorrelina (Relisorm, Serono).

3.2.4.2.1.2. AVALIAÇÃO DO TESTE

Foram consideradas medidas de LH e FSH basal, os valores obtidos no tempo 0 (zero);

LH max e FSH max foi considerado o maior valor absoluto obtido entre as medidas dos 30,60 e 90 min após a infusão de gonadorrelina;

Delta LH e delta FSH foi considerado o valor da diferença obtida entre o valor máximo após o estímulo e o valor basal;

O aumento em vezes (Xaum) do LH e do FSH estimou o número de vezes acima do valor basal que foi obtido com os valores máximos para o LH e para o FSH.

Os valores das gonadotrofinas foram expressos em mUI/ml.

3.2.4.2.2. TESTE DO ACTH

3.2.4.2.2.1. TÉCNICA

O teste do ACTH curto, consistiu das medidas de cortisol (F) e da 17-hidroxiprogesterona (17OHP) aos 0 e aos 60 minutos após a injeção intramuscular de ACTH sintético. 0,25 mg (Cortrosina aquosa, 0,25mg, Organon).

3.2.4.2.2.2. AVALIAÇÃO DO TESTE

As medidas da 17OHP e do cortisol foram analisadas como valores absolutos de cada hormônio.

Foi calculado a média e o valor limite superior das mulheres do grupo controle (percentil 95), para a 17OHP. Estes valores foram considerados normais para a avaliação dos resultados no grupo estudo.

Os valores da 17OHP foram expressos em ng/ml, e do F em ug/dl.

3.2.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados através do teste "T" de Student (para 2 variáveis), ou análise de multivariância (para + de 2 variáveis). Para as variáveis que não tinham distribuição normal, foi utilizado o teste não paramétrico de Kuskall-Wallis.

O nível de significância aceito na análise dos resultados foi de 0,05.

Também foi utilizado o teste de correlação

entre o LH basal e as respostas explosivas do LH ao LHRH, calculando-se o índice de Spearman e testando sua significância.

Avaliou-se a acurácia do LH basal em diagnosticar respostas explosivas do LH ao LHRH, calculando-se a sensibilidade, especificidade e o valor preditivo do LH basal, usando como padrão-ouro o teste do LHRH.

O método estatístico Análise Discriminante foi empregado para a avaliação e criação de um modelo linear das variáveis utilizadas neste estudo.

3.2.6. PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os dados coletados foram processados em microcomputador IBM, modelo AT 460, 33 MHz. O banco de dados foi criado no programa dBASE III. A manipulação dos dados e a análise estatística foram realizadas no programa EPIINFO 5.01 e no programa para análise discriminante.

O editor de textos utilizado foi o WordStar 5.0 e as figuras e gráficos foram realizadas com o programa Harvard Graphics.

3.2.7. DELINEAMENTO DE PESQUISA

O delineamento de pesquisa é o de um estudo transversal controlado.

4. RESULTADOS

4.1. GRUPO CONTROLE

4.1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A amostra do grupo controle compreendeu 13 pacientes femininas que apresentavam ciclos regulares e ovulatórios (diagnosticados pelo controle da temperatura basal durante três ciclos menstruais). A idade média deste grupo foi de $28,3 \pm 8,1$ anos, com a idade mínima de 19 anos e a máxima de 43 anos. A média do escore de Ferriman foi de $5,4 \pm 2,1$ anos, e o escore máximo encontrado foi de 10 e o mínimo de 3. Nenhuma paciente foi considerada obesa ($IMC > 30$) e a média do IMC foi de $17,53 \pm 10,74$ kg/m².

4.1.2. EXAMES LABORATORIAIS

As coletas para as dosagens dos exames hormonais e dos testes dinâmicas foram realizados entre os dias 1 e 10 do ciclo menstrual, entre 8.00 e 10.00 horas. Os testes dinâmicos foram realizados em dias diferentes, neste mesmo período.

Os resultados hormonais deste grupo de mulheres controle, pode ser visto também em forma de tabela, no final da dissertação, no apêndice.

4.1.2.2. ANDRÔGENOS E ESTRADIOL

A média do estradiol (E2) do grupo controle foi $65,22 \pm 33,99$ pg/ml. A média dos andrógenos avaliados, ou seja, da testosterona total (T) foi $0,54 \pm 0,34$ ng/ml, da androstenediona (A) foi $2,49 \pm 1,38$ ng/ml, e do sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) foi $205,77 \pm 108,80$ ug/dl. Estes resultados estão representados na figura 3.1 e 3.2, juntamente com as médias do grupo estudo.

4.1.2.3. TESTES FUNCIONAIS

4.1.2.3.1. TESTE DO ACTH CURTO

Os resultados deste teste na amostra do grupo controle estão expressos na tabela 1.1. O teste do ACTH curto compreende as medidas do cortisol (F) e da 17-hidroxiprogesterona (17OHP) basais e aos 60' após o estímulo do ACTH (cortrosina) 0,25 mg IM. A média do cortisol e da 17OHP basais foram $13,00 \pm 5,05$ ug/dl para o F e $0,65 \pm 0,37$ ng/ml para a 17OHP, e, após o estímulo, $32,01 \pm 8,73$ ug/dl para o F, e, $2,44 \pm 0,93$ ng/ml, para a 17OHP.

Tabela 1.1 Medidas basais da 17OHP e cortisol após o teste do ACTH curto no grupo controle

	Basais	Pós ACTH
17OHP (ng/ml)	0.65 (± 0.37)	2.44 (± 0.93)
Cortisol (ug%)	13.00 (± 5.05)	32.01 (± 8.72)

4.1.2.3.2. TESTE DO LHRH

Os valores das gonadotrofinas (LH,FSH) basais e em resposta as estímulo do LHRH 200ug EV estão descritos na tabela 1.2 e são apresentados utilizando-se quatro parâmetros diferentes: valor basal, valor máximo, delta (diferença) entre o valor máximo e o valor basal (delta LH ou FSH) e em número de vezes o valor basal (xbasal).

O valor máximo foi considerado o maior valor encontrado entre os tempos 30, 60 e 90' após o estímulo do LHRH.

As médias das gonadotrofinas do grupo controle foram para o LH: valor basal $3,85 \pm 1,86$ mUI/ml, valor máximo $11,24 \pm 5,05$ mUI/ml, delta $7,35 \pm 4,41$ mUI/ml e o xbasal $3,16 \pm 1,08$ mUI/ml. Para o FSH as médias dos valores foram respectivamente $6,60 \pm 2,27$, $9,33 \pm 2,27$, $3,88 \pm 1,95$ e $1,67 \pm 0,6$ mUI/ml.

Os valores dos exames laboratoriais do grupo controle foram comparados aos valores considerados normais pelo laboratório de radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os resultados do grupo controle tiveram menor dispersão quando comparados aos valores normais do laboratório.

O parâmetro escolhido para a avaliação do teste nas pacientes do grupo estudo, foi o delta LH.

Tabela 1.2 Valores das gonadotrofinas basais e resposta ao teste do LHRH no grupo controle

	LH (mUI/ml)	FSH (mUI/ml)
Basal	3.85 (\pm1.86)	6.60 (\pm2.27)
Valor Máximo	11.24 (\pm5.05)	9.33 (\pm2.27)
Delta LH	7.35 (\pm4.41)	3.88 (\pm1.95)
X Basal	3.16 (\pm1.08)	1.67 (\pm0.61)

4.2. GRUPO ESTUDO

4.2.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

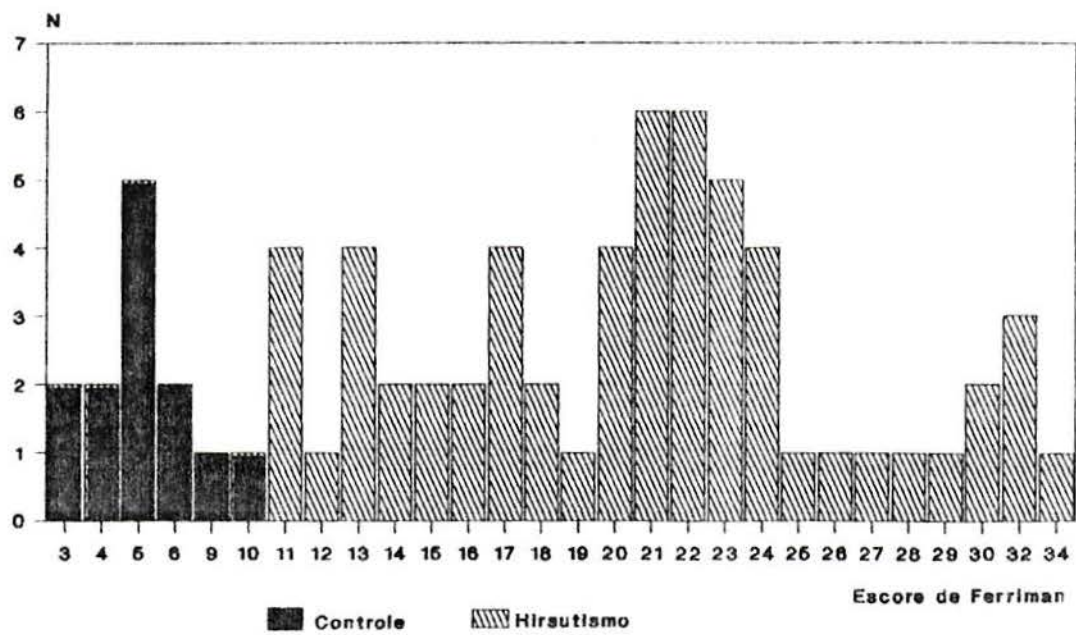
Foram estudadas 58 pacientes com a queixa de hirsutismo durante o período de maio/89 a dezembro/90, na Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As pacientes foram incluídas seqüencialmente por ordem de procura pelo atendimento do hirsutismo.

A idade média deste grupo foi de 25,2 \pm 7,1 anos não diferindo significativamente do grupo controle (28,3 \pm 8,1). A idade máxima do grupo estudo foi de 42 anos e a mínima de 14 anos.

A média do IMC deste grupo foi de 25,81 \pm 6,14.kg/m².

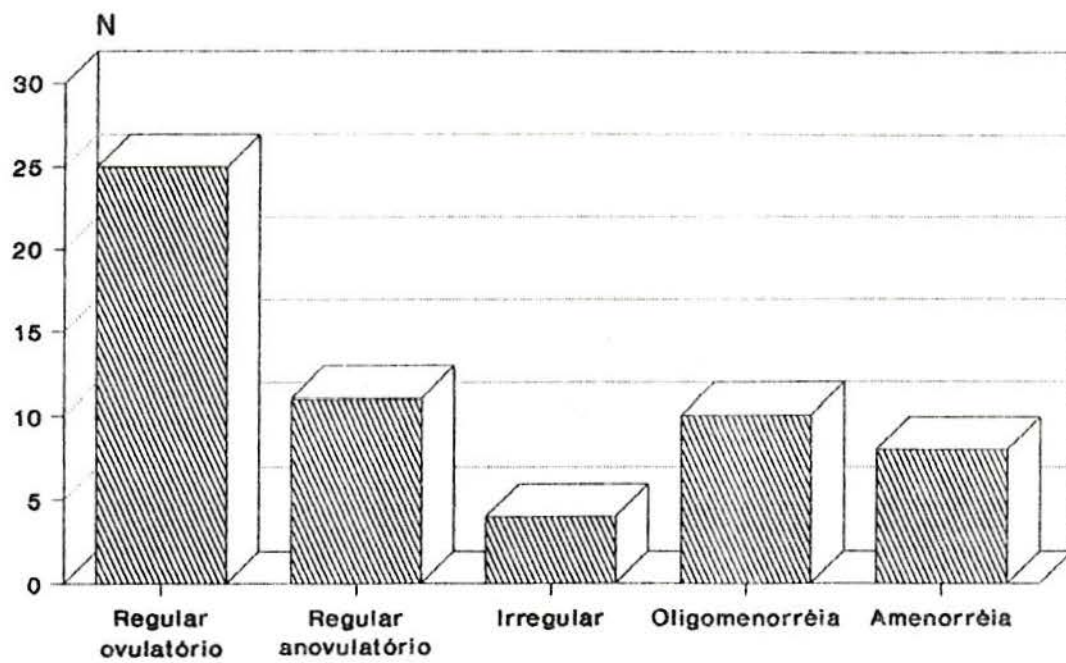
A média do escore de Ferriman foi significativamente maior do que no grupo controle (20,6 \pm 5,9 e 5,4 \pm 2,06, respectivamente), para um $p < 0,00001$. O escore máximo neste grupo foi 34 e o mínimo 11. A distribuição dos escores de Ferriman pode ser avaliada na figura 1. Observou-se uma distribuição bimodal representada pelos escores 21 e 22.

Figura 1 Distribuição do Escore de Ferriman nos grupos hirsutismo e controle



A descrição dos ciclos menstruais está representada na figura 2. A classificação dos ciclos menstruais conforme indicado em Materiais e Métodos permitiu separar o grupo de pacientes hirsutas em pacientes com ciclos regulares e ovulatórios (n=28, 48% das pacientes) e pacientes com ciclos disfuncionais (n=30, 52% das pacientes).

Figura 2 Distribuição do tipo de ciclo menstrual na amostra de mulheres com hirsutismo



4.2.2 RESULTADOS LABORATORIAIS

4.2.2.2. ESTRADIOL E ANDRÓGENOS

Os valores das médias dos andrógenos e estradiol estão representados nas figs 3.1 e 3.2, juntamente com as médias do grupo controle. A dosagem de E2 no grupo estudo teve como resultado a média de $58,99 \pm 28,90$ pg/ml e não diferiu do grupo controle com média de $65,22 \pm 33,99$ pg/ml.

A média da T foi $0,77 \pm 0,39$ ng/ml, significativamente maior do que a média do grupo controle $0,54 \pm 0,39$ ng/ml para um $p < 0,05$. As médias da A e do DHEAS tiveram uma tendência a ser mais elevadas no grupo das hirsutas embora não tenham sido estatisticamente significativo: A: $3,0 \pm 1,4$ e $2,5 \pm 1,4$ ng/ml e DHEAS: $272,5 \pm 180,2$ e $205,8 \pm 108,8$ ug/dl para hirsutas e controle respectivamente.

Figura 3.1 Níveis de andrógenos nos grupos hirsutismo e controle

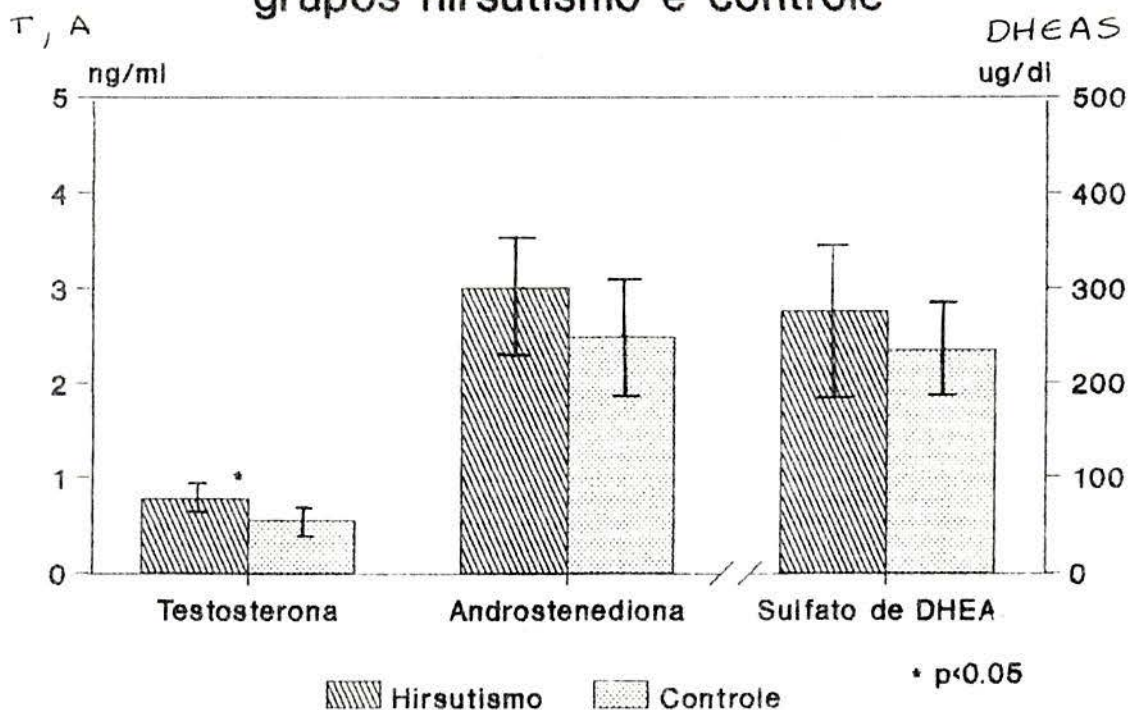
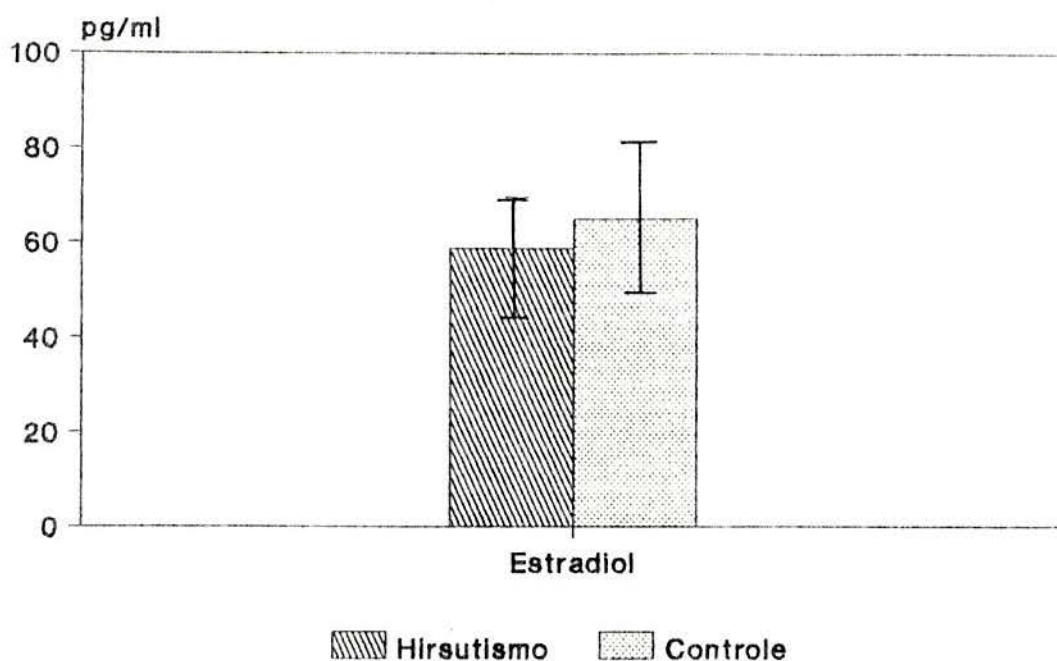


Figura 3.2 Estradiol nos grupos hirsutismo e controle



4.2.2.3. TESTES FUNCIONAIS

4.2.2.3.1. TESTE DO ACTH CURTO

O teste do ACTH curto, que consiste nas medidas de 17OHP e F plasmáticos aos 0' e 60' após o estímulo de ACTH, foi realizado nas 58 pacientes hirsutas, e as médias da 17OHP e F basais para este grupo foram $1,21 \pm 2,23$ ng/ml e $13,79 \pm 4,85$ ug/dl respectivamente. Não houve diferença significativa nas médias quando comparadas às do grupo controle, para a 17OHP de $0,65 \pm 0,37$ ng/ml e para o F $13,00 \pm 5,05$.

Do grupo de pacientes hirsutas, apenas 2 pacientes tiveram os valores basais da 17OHP significativamente superiores à média dos controles (10,0 e 14,2 ng/ml), para um $p < 0,05$. Após o estímulo com ACTH, 5 pacientes tiveram seus níveis de 17OHP acima do percentil 95 da curva das mulheres do grupo controle. Estas pacientes foram consideradas como LOAH.

Os resultados do teste do ACTH curto podem ser

vistos na figura 5.1 e 5.2.

4.2.2.3.2. TESTE DO LHRH

Os resultados das gonadotrofinas (LH e FSH) no teste do LHRH no grupo das pacientes com hirsutismo (n=58), foram analisados individualmente e não como média de grupo, para diminuir o risco de erros de interpretação diagnóstica .

Em relação aos níveis basais das gonadotrofinas, não houve diferença significativa entre o grupo de hirsutas e o controle. Para o LH, $4,18 \pm 2,87$ (controle: $3,85 \pm 1,86$) mUI/ml, e para o FSH, $5,45 \pm 1,89$ (controle: $5,59 \pm 1,06$) mUI/ml.

Os valores das gonadotrofinas aos 0, 30, 60 e 90' após o estímulo do LHRH foram analisados segundo os quatro (4) critérios anteriormente descritos. Através da análise das respostas individuais ao estímulo da gonadorrelina, pode-se identificar dois tipos de respostas do LH: explosiva e normal.

Foram consideradas respostas explosivas do LH, os valores acima do percentil 95 dos níveis encontrados no grupo controle para cada critério estudado, isto é, para o

LH basal o limite superior para um $p < 0,05$ foi 7,49 mUI/ml, para o LH máx foi 21,14 mUI/ml, para o delta LH foi 14,72 mUI/ml e o aumento do número de vezes em relação ao valor basal (xaum) foi 7,24 vezes.

Da análise das respostas no teste do LHRH no grupo estudo, conforme o descrito no grupo controle, 17 pacientes apresentaram resposta explosiva. Os valores do teste para estas pacientes estão representados na tabela 3.1, mais adiante nesta seção.

4.3. CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO HIRSUTISMO

O grupo de pacientes hirsutas (n=58) completou a investigação do hirsutismo seguindo o protocolo de pesquisa. Houve perda de duas (2) pacientes que deveriam ter repetido o teste do ACTH para obter-se um diagnóstico de certeza, porém, as mesmas abandonaram a investigação.

Cinquenta e seis pacientes foram classificadas segundo os critérios clínicos e laboratoriais descritos em Material e Métodos e analisados nesta seção. Clinicamente as pacientes foram classificadas conforme a regularidade (periodicidade) do ciclo menstrual e através do diagnóstico de ciclos ovulatórios (com a medida da

temperatura basal e dosagem de progesterona sérica seriada), e, então, foram separadas em dois grupos: pacientes com ciclos regulares e ovulatórios e pacientes com ciclos não regulares e anovulatórios (com disfunção ovariana).

Além da avaliação dos critérios clínicos, as pacientes foram catalogadas conforme os resultados dos andrógenos estudados: 1) andrógenos (T, A, DHEAS) em níveis normais ou no limite superior, e 2) andrógenos elevados. Esta classificação ocorreu ao compararmos os resultados obtidos no grupo estudo com os valores do grupo controle.

As pacientes que tiveram níveis basais ou pós-ACTH acima do percentil 95 dos níveis do grupo controle, foram diagnosticadas como pacientes com Hiperplasia Adrenal Congênita de Início Tardio (ou forma não-clássica, LOAH). As pacientes que tiveram níveis de 17OHP acima do percentil 95, foram submetidas a um novo teste para confirmação diagnóstica.

O teste do LHRH separou as pacientes com resposta explosiva do LH ao LHRH, das pacientes com resposta normal ao estímulo. Este teste teve sua aplicação justificada nas pacientes com disfunção ovariana.

A partir do somatório destes resultados, para

cada paciente hirsuta, as pacientes foram assim classificadas:

1 - Pacientes com níveis basais e/ou estimulados de 17OHP acima do percentil 95 da média das pacientes controle, foram diagnosticadas como hirsutismo por hiperplasia adrenal congênita de início tardio (n=5).

2 - Pacientes com ciclos regulares e ovulatórios com níveis de andrógenos dentro da normalidade ou no limite superior da normalidade, com 17OHP basal e estimulada normais, foram classificadas como pacientes com hirsutismo idiopático (n=27);

3 - Pacientes com ciclos anovulatórios, com andrógenos aumentados, com 17OHP basal e estimulada normais foram classificadas como pacientes com disfunção ovariana. Este grupo de pacientes (n=24) foi subdividido e classificado segundo à resposta ao LHRH. As pacientes com resposta explosiva do LH ao LHRH foram classificadas como pacientes com ovários policísticos (PCO) tipo I (n=17). As pacientes com resposta normal do LH ao LHRH foram classificadas como pacientes com ovários policísticos tipo II (PCO "like", n=7).

Conforme a classificação etiológica do hirsutismo realizada através da avaliação clínica e hormonal já referida anteriormente, os resultados de cada grupo diagnóstico foram analisados separadamente.

4.4. PACIENTES COM HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA DE INÍCIO TARDIO

O grupo classificado como hirsutismo por LOAH na forma não clássica, foi composta por 5 pacientes, representando 8,9% da amostra de hirsutas investigadas neste estudo.

4.4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A idade média da amostra de pacientes com LOAH foi $24,20 \pm 5,80$ anos ($28,3 \pm 8,1$), sem diferença estatística em relação ao controle. A idade mínima foi 15 e a máxima 29 anos.

A média do escore de Ferriman foi $22,4 \pm 7,4$, significativamente superior ao grupo controle ($5,38 \pm 2,06$) e semelhante à média das demais hirsutas. O IMC como média do grupo foi $22,03 \pm 2,90$. Nenhuma paciente foi considerada obesa.

Das cinco pacientes com LOAH, duas tinham ciclos oligomenorreicos e três tinham ciclos regulares e ovulatórios.

Os dados clínicos do grupo de pacientes com LOAH estão descritos na tabela 2.

Tabela 2 Características clínicas das pacientes com LOAH

Nº	Escore de Ferriman	Ciclos Menstruais	IMC
1	27	Oligomenorréia	19.18
2	30	Oligomenorréia	26.76
3	24	Regular Ovulatória	20.47
4	20	Regular Ovulatória	20.30
5	11	Regular Ovulatória	21.48

4.4.2. RESULTADOS HORMONAIS

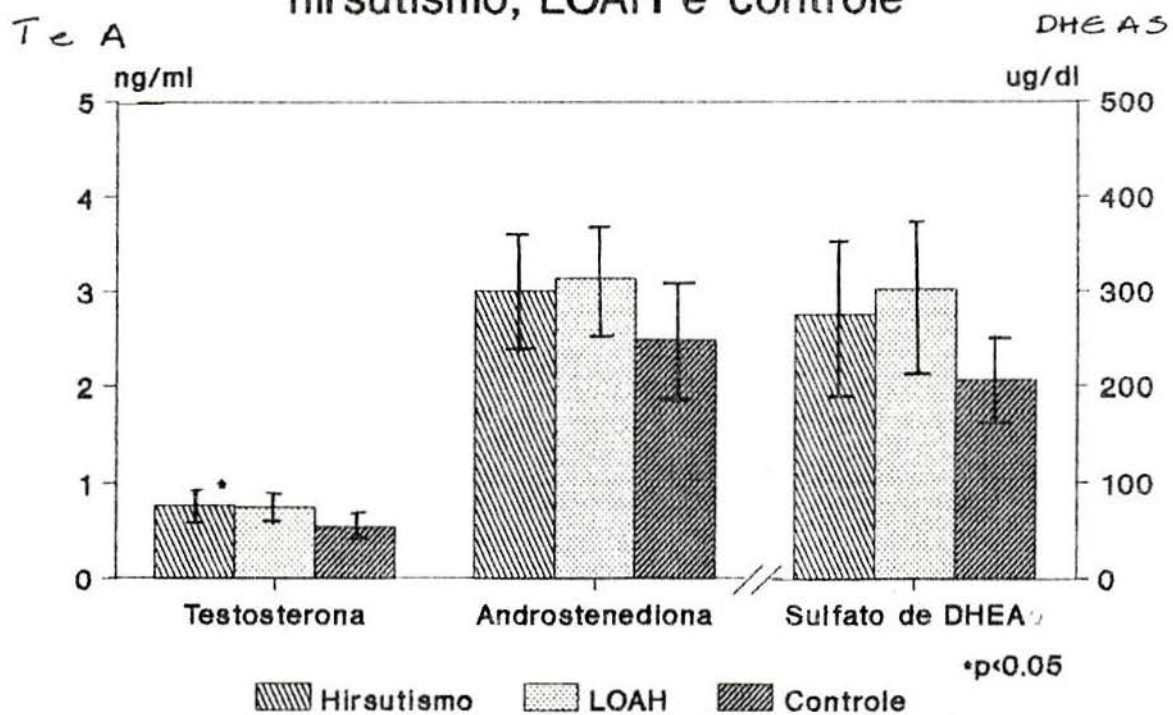
4.4.2.1. ESTRADIOL E ANDRÓGENOS

A média do E2 para a amostra de hirsutas com LOAH foi $79,60 \pm 18,43$ e não diferiu da média das pacientes controle, $65,22 \pm 33,99$ pg/ml.

Os níveis dos andrógenos tiveram tendência a ser mais elevados que o grupo controle, embora não estatisticamente significativos: para a T: $0,75 \pm 0,38$ (controle: $0,54 \pm 0,34$) ng/ml; para a A: $3,13 \pm 1,50$ (controle: $2,49 \pm 1,38$) ng/ml; para o DHEAS: $302,40 \pm 185,78$ (controle: $205,77 \pm 108,80$) ug/dl. Quando analisados individualmente, apenas 1 das 5 pacientes teve a T acima do percentil 95 em relação ao controle ($1,25$ ng/ml), e 2 das 5 para a DHEAS ($430,00$ e $518,00$ ug/dl).

Os resultados dos andrógenos como média, estão descritos na figura 4, comparados aos do grupo controle e de hirsutas em geral.

Figura 4 Níveis de andrógenos nos grupos hirsutismo, LOAH e controle



4.4.2.2. TESTES FUNCIONAIS

4.4.2.2.1. TESTE DO ACTH CURTO

A média dos níveis de 17OHP e F basais do grupo de pacientes com LOAH, comparativamente ao grupo controle, foram respectivamente, $5,75 \pm 6,03$ (controle: $0,65 \pm 0,37$) ng/ml $p < 0,01$ para a 17OHP, e $13,38 \pm 4,62$ (controle: $13,00 \pm 5,05$) ug/dl para o F. Após o estímulo do ACTH, os níveis médios da 17OHP foram de $24,56 \pm 15,85$ (controle: $2,44 \pm 0,93$) ng/ml $p < 0,01$, e do F de $28,88 \pm 10,5$ (controle: $32,01 \pm 8,73$) ug/dl.

Quando analisados individualmente os resultados dos níveis de 17OHP basal e estimulada das cinco pacientes com LOAH, observamos que em duas, os níveis basais de 17OHP foram normais em relação ao controle.

Os resultados individuais para a 17OHP basal (b) e estimulada (e) destas 5 pacientes foram, respectivamente: $10,00(b)$ e $40,00(e)$; $2,63(b)$ e $40,00(e)$; $14,20(b)$ e $26,00(e)$; $1,10(b)$ e $9,80(e)$; $0,80(b)$ e $7,00(e)$ ng/ml.

Os níveis do F basal(b) e estimulado(e) nas 5 pacientes, foram, respectivamente: $10,00(b)$ e $16,4(e)$; $7,80(b)$ e $25,00(e)$; $20,00(b)$ e $25,00(e)$; $15,00(b)$ e $34,00(e)$; $13,50(b)$ e $44,00(e)$ ug/dl.

O diagnóstico de LOAH foi realizado quando os valores de 17OHP basal e/ou estimulada encontravam-se acima do percentil 95 da média do grupo controle. Para a 17OHP basal o limite superior considerado (1,96 DP) foi 1,37 ng/ml, e, para a 17OHP estimulada foi 4,26 ng/ml. Os valores da 17OHP estimulada neste grupo foram 1,6 a 9,4 vezes acima do percentil 95. Duas pacientes responderam ao teste com valores intermediários (7,00 e 9,80 ug/dl) em relação às outras três (26,00, 40,00 e 40,00 ug/dl) e às pacientes controle.

Os resultados do teste do ACTH curto estão demonstrados na figura 5.1 e 5.2. Esta figura está representando também os valores das médias e dos limites superiores (considerando o percentil 95, ou seja, 1,96 DP) do grupo de hirsutas e do grupo controle, para a 17OHP e para o F.

Figura 5.1 Teste do ACTH no grupo hirsutismo e controle - Resposta da 17OHP

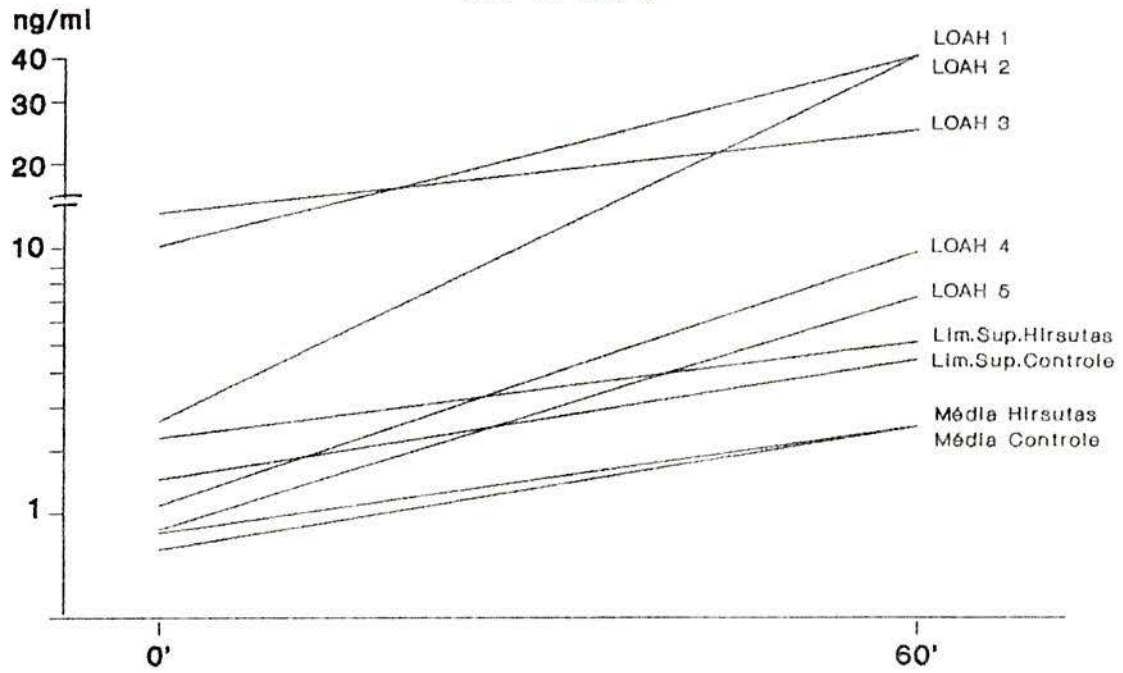
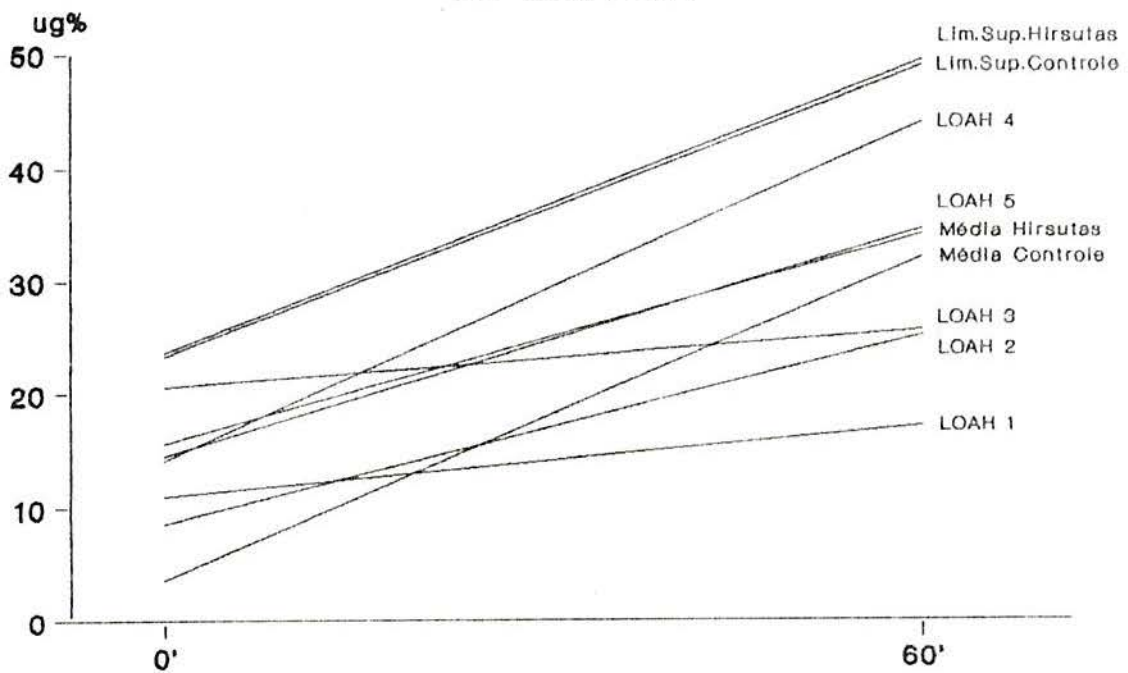


Figura 5.2 Teste do ACTH no grupo hirsutismo e controle - Resposta do Cortisol



4.4.2.2.2. TESTE DO LHRH

Os resultados deste teste foram semelhantes ao grupo controle.

4.5. PACIENTES COM HIRSUTISMO IDIOPÁTICO

A amostra de pacientes classificadas como hirsutismo idiopático foi de 27 pacientes, representando 48,2% da amostra de hirsutas, que completaram a investigação segundo o protocolo deste estudo.

4.5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A idade média do grupo das pacientes com hirsutismo idiopático foi $26,18 \pm 7,37$ e não diferiu significativamente da média do grupo controle, $28,3 \pm 8,1$ anos. A idade mínima foi 15 anos e a máxima 42 anos.

A média do escore de Ferriman foi $19,5 \pm 5,9$ e

foi significativamente diferente do grupo controle, com $5,4 \pm 2,1$ $p < 0,000001$. Quando comparado o escore de Ferriman da amostra de pacientes com hirsutismo idiopático com as demais pacientes hirsutas, não foi observada diferença estatisticamente significativa.

O IMC deste grupo de pacientes foi $24,90 \pm 5,93$, significativamente maior quando comparado ao grupo controle, com $17,53 \pm 10,74$, $p < 0,05$. Foram consideradas obesas cinco (5) pacientes com $IMC \geq 30,0$ e três (3) com excesso de peso, $IMC > 25,0$. Oito (8) pacientes deste grupo foram consideradas com excesso de peso ou obesas.

A caracterização dos ciclos menstruais deste grupo etiológico foi de ciclos regulares e ovulatórios, totalizando 25 pacientes (92,5%), Duas pacientes tinham ciclos irregulares (7,5%) devido à fisiologia própria da faixa etária (peri-menopausa).

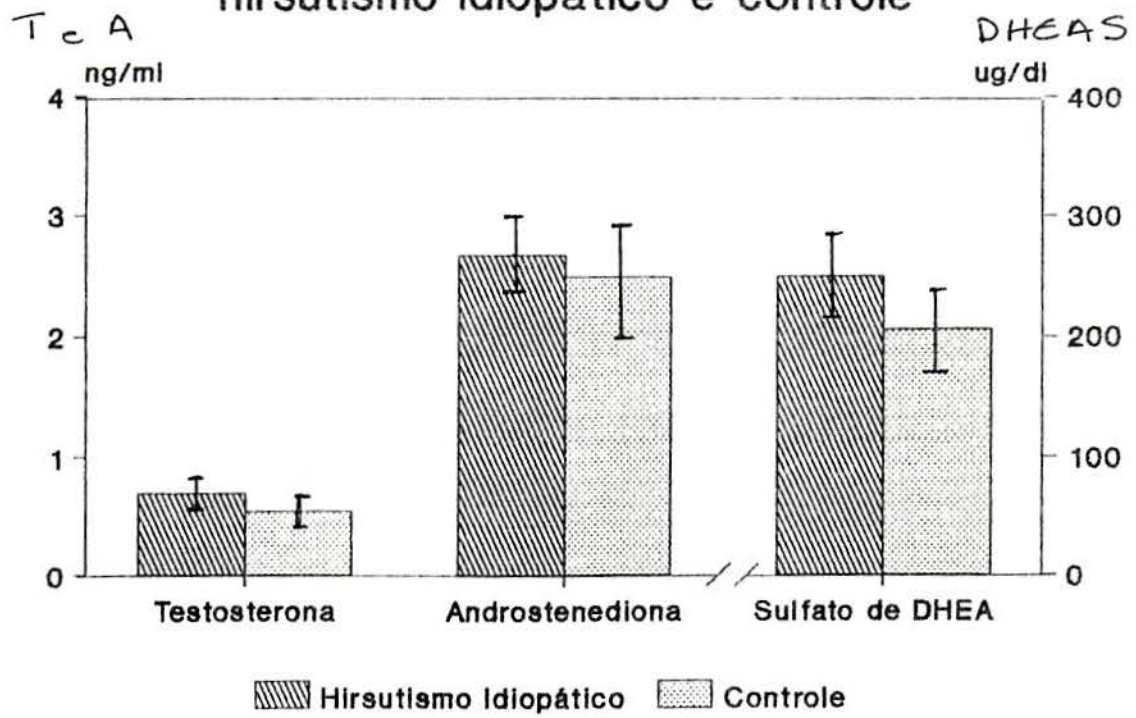
4.5.2. RESULTADOS HORMONAIIS

4.5.2.1. ESTRADIOL E ANDRÓGENOS

A média do E2 para o grupo com hirsutismo idiopático foi 55,78 \pm 22,61 e não diferiu do grupo controle, 65,22 \pm 33,99 pg/ml.

A média para a T foi 0,69 \pm 0,34 (controle: 0,54 \pm 0,34 ng/ml), para a A 2,67 \pm 0,93 (controle: 2,49 \pm 1,38 ng/ml) e para o DHEAS 250,00 \pm 112,52 (controle: 205,77 \pm 108,8 ug/dl). Os resultados dos andrógenos não foram estatisticamente diferentes dos resultados do grupo controle. A figura 6 representa os valores dos andrógenos do grupo das pacientes com hirsutismo idiopático comparados ao grupo controle.

Figura 6 Níveis de andrógenos nos grupos hirsutismo idiopático e controle



4.5.2.2. TESTES FUNCIONAIS

Para a amostra de pacientes com hirsutismo idiopático os resultados dos testes funcionais foram semelhantes aos resultados do grupo controle.

4.6. PACIENTES COM DISFUNÇÃO OVARIANA

Um grupo de 24 pacientes (41,4% do grupo de hirsutas) foi classificado como pacientes com disfunção ovariana. Esta classificação foi realizada através da identificação de pacientes com ciclos menstruais anovulatórios, com andrógenos elevados e com o teste do ACTH curto normal.

4.6.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

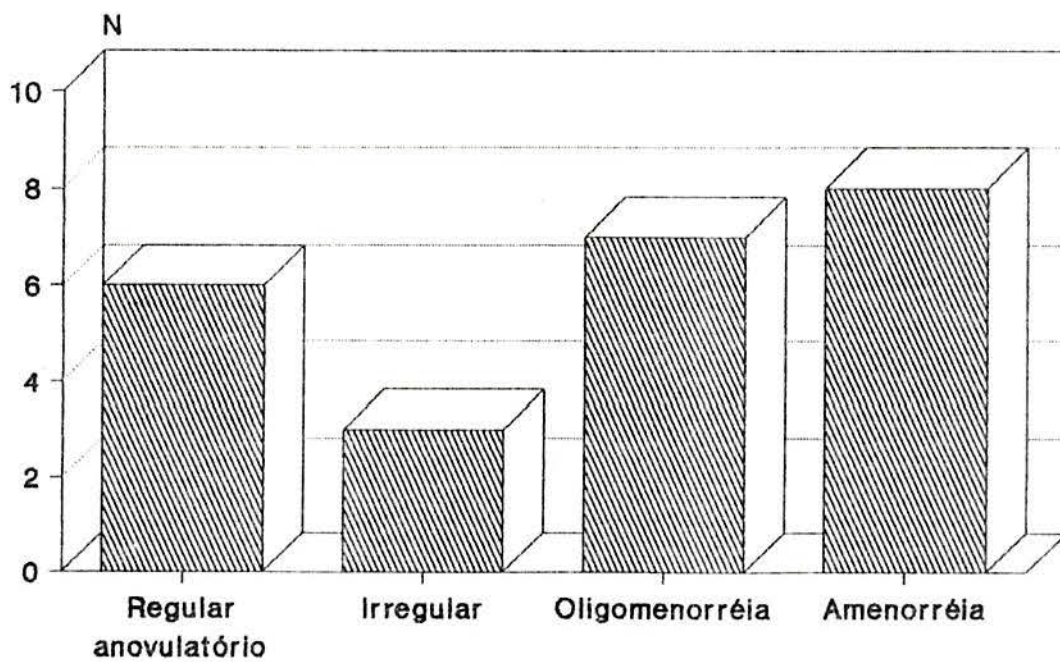
A idade média da amostra de hirsutas com disfunção ovariana foi de 25,1 \pm 6,8 anos, não diferindo do grupo controle (28,3 \pm 8,1) anos. A idade mínima foi 15 e a máxima 36 anos.

A média do escore de Ferriman foi 21,2 \pm 5,8, significativamente superior ao grupo controle (5,38 \pm 2,06) e não diferiu do escore da amostra do grupo geral de hirsutas (20,6 \pm 5,90).

A média do IMC da amostra de pacientes com disfunção ovariana foi 27,92 \pm 6,52, significativamente maior do que o grupo controle, 17,53 \pm 10,74 $p < 0,05$. Oito (8) pacientes tiveram um IMC > 30 e sete (7) > 25 , sendo consideradas obesas e com excesso de peso, respectivamente, totalizando 62,5% da amostra.

A distribuição dos ciclos menstruais está representada na figura 7. Seis (6) pacientes tinham ciclos regulares anovulatórios (25%), três (3) pacientes ciclos irregulares (12,5%), sete (7) pacientes ciclos oligomenorreicos (29,2%) e oito (8) pacientes estavam em amenorréia (33,3%).

Figura 7 Distribuição dos ciclos menstruais das hirsutas com disfunção ovariana



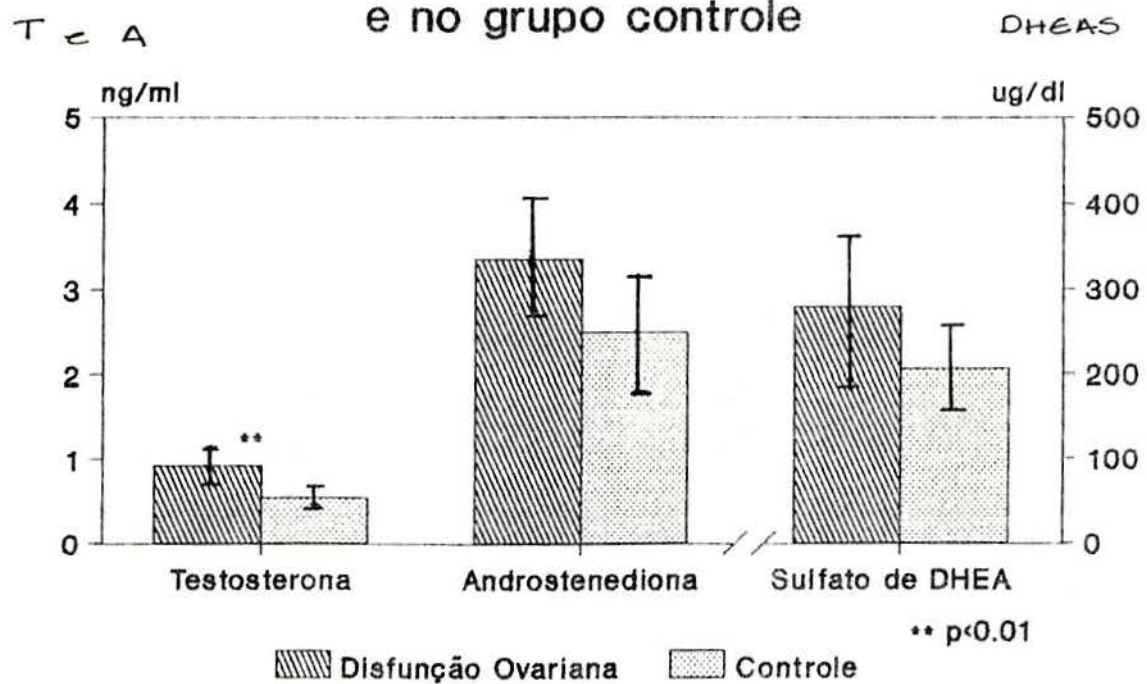
4.6.2. RESULTADOS HORMONAIS

4.6.2.1. ESTRADIOL E ANDRÓGENOS

A média do E2 para a amostra de hirsutas com disfunção ovariana foi $58,99 \pm 28,90$ pg/ml, e não diferiu do grupo controle com $65,22 \pm 33,99$ pg/ml.

Os valores dos andrógenos deste grupo foram superiores às médias do grupo controle: para T $0,92 \pm 0,39$ (controle: $0,54 \pm 0,34$) ng/ml $p < 0,01$, para A $3,36 \pm 1,77$ (controle: $2,49 \pm 1,38$) ng/ml e para DHEAS foi $280,50 \pm 185,17$ (controle: $205,77 \pm 108,80$) ug/dl. Estes resultados estão representados na figura 8.

Figura 8 Níveis de andrógenos nas
pacientes com disfunção ovariana
e no grupo controle



4.6.2.2. TESTES FUNCIONAIS

4.6.2.2.1. TESTE DO ACTH CURTO

Os resultados deste teste são semelhantes aos do grupo controle.

4.6.2.2. TESTE DO LHRH

Conforme referido anteriormente, o teste do LHRH separou a amostra de hirsutas com disfunção ovariana em 2 grupos : com resposta explosiva (n=17), PCO I, e com resposta normal do LH ao LHRH (n=7), PCO II. A média dos valores do LH para os quatro (4) critérios do grupo com resposta explosiva comparada à amostra do grupo controle foi: LH basal $6,47 \pm 4,18$ ($3,85 \pm 1,86$) $p < 0,05$, LH máx $45,64 \pm 22,86$ ($11,24 \pm 5,05$), $p < 0,001$, delta LH $40,64 \pm 21,82$ ($7,35 \pm 4,41$) mUI/ml, $p < 0,01$ e xaum $8,32 \pm 5,13$ ($3,16 \pm 1,08$) vezes, $p < 0,01$.

Para o grupo com resposta normal (PCOII) os valores para o LH foram, respectivamente: LH basal $3,17 \pm 2,68$, LH máx $10,70 \pm 4,39$, delta LH $7,53 \pm 2,41$ mUI/ml e xaum $4,22 \pm 1,78$ vezes. As médias do LH para os quatro critérios neste grupo não diferiram significativamente das médias do grupo controle.

Para o FSH, as médias dos valores para as pacientes com resposta explosiva do LH ao LHRH (PCO I) foram: FSH basal $5,59 \pm 1,06$ (controle: $6,60 \pm 2,27$), FSH máx $12,45 \pm 4,73$ (controle: $9,33 \pm 2,27$) $p < 0,05$, delta FSH $6,88 \pm 4,33$ (controle: $3,88 \pm 1,95$) mUI/ml $p < 0,05$ e xaum $2,47 \pm 0,93$ (controle: $1,67 \pm 0,61$) vezes.

Os valores do FSH para o grupo com resposta normal do LH ao LHRH (PCO II), foram, respectivamente: FSH basal $4,35 \pm 2,08$, FSH máx $9,30 \pm 1,96$, delta FSH $7,53 \pm 2,41$ mUI/ml e xaum $1,76 \pm 0,25$ vezes. Os valores estimulados do FSH para o grupo de PCO II foram esmelhantes ao grupo do PCOI.

Conforme descrito no ítem 4.1.2.3.2, o critério escolhido para a análise das respostas individuais para o teste foi o delta LH. Como valor discriminatório de respostas normais ou explosivas, o delta considerado foi de $14,70$ mUI/ml (limite superior no percentil 90). Os resultados do teste do LHRH para os grupos PCO I, PCO II e controle estão descritos na tabela 3.1 (para o LH), e 3.2 para o FSH).

A média dos valores do LH basal para o grupo de pacientes com resposta explosiva (PCO I) foi significativamente maior em relação ao grupo de pacientes com resposta normal do LH (PCO II) $p < 0,05$ (tab. 3.1).

Tabela 3.1 Teste do LHRH nas pacientes com disfunção ovariana - resposta do LH (mUI/ml)

	Basal	Máximo	Delta	x Aumento
Controle	3.85 ±1.86	11.25 ±5.05	7.35 ±4.41	3.16 ±1.08
PCOI	6.41 ^{*, A} ±3.18	45.64 ^{***, C} ±22.85	40.64 ^{**, B} ±21.82	8.32 ^{**, A} ±5.13
PCOII	3.17 ±2.68	10.70 ±4.39	7.53 ±2.41	4.22 ±1.78

* p<0.05 em relação ao controle
 ** p<0.01 em relação ao controle
 *** p<0.00001 em relação ao controle
 A p<0.05 em relação ao PCOII
 B p<0.01 em relação ao PCOII
 C p<0.00001 em relação ao PCOII

Tabela 3.2 Teste do LHRH nas pacientes com disfunção ovariana - resposta do FSH (mUI/ml)

	Basal	Máximo	Delta	x Aumento
Controle	6.60 ±2.27	9.33 ±2.27	3.88 ±1.95	1.67 ±0.61
PCOI	5.59 ±1.06	12.79 ±4.50	7.36 [*] ±4.16	2.47 ±0.93
PCOII	4.35 ±2.08	9.30 ±1.96	7.53 ±2.41	1.76 ±0.25

* p<0.05 em relação ao controle

Foi demonstrada correlação entre os níveis do LH basal e do delta LH ($r = 0,63$, $p < 0,05$).

A eficácia do LH basal em diagnosticar respostas explosivas em pacientes com disfunção ovariana foi analisada considerando o LH basal $\geq 6,0$ mUI/ml como ponto de corte. A figura 9 representa a acurácia do LH basal em relação ao teste do LHRH. A sensibilidade e a especificidade do LH basal $\geq 6,0$ em diagnosticar respostas explosivas foi calculada e foi, respectivamente, 58 e 85%. O valor preditivo positivo (VP+) foi 91% e o negativo (VP_) 37%.

Figura 9 Eficácia do LH basal comparado ao teste do LHRH na avaliação de respostas explosivas

		RESPOSTA DO LH AO LHRH	
		EXPLOSIVA	NORMAL
LH BASAL (mUI/ml)	≥6.0	10	1
	<6.0	7	6

$$\text{Sensibilidade} = \frac{10}{17} = 58\% \quad \text{Especificidade} = \frac{6}{7} = 85\%$$

$$\text{Valor Preditivo +} = \frac{10}{11} = 91\%$$

$$\text{Valor Preditivo -} = \frac{6}{13} = 37\%$$

As características clínicas e laboratoriais das pacientes com PCOI e com PCOII serão apresentadas a seguir, separadamente.

4.7. PACIENTES COM OVÁRIOS POLICÍSTICOS TIPO I

4.7.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A amostra de pacientes com PCO I (n=17) teve uma idade média de 23,5 \pm 6,5 anos, e não houve diferença significativa em relação ao grupo controle. A idade mínima foi 15 anos e a máxima 34 anos.

A média do escore de Ferriman foi 20,7 \pm 5,8, significativamente superior ao grupo controle, e semelhante à amostra geral de hirsutas.

A média do IMC deste grupo foi 25,31 \pm 5,14, significativamente superior à média do IMC do grupo controle, 17,53 \pm 10,74 p<0,05. Cinco (5) pacientes obtiveram o IMC > 30, obesas, e cinco (5) > 25, com excesso de peso.

Todas pacientes tinham ciclos anovulatórios, assim distribuídos: amenorréia 47%, oligomenorréia 17,6%, irregulares 17,6%, regulares e anovulatórios 17,6%.

4.7.2. RESULTADOS HORMONAIIS

4.7.2.1. ESTRADIOL E ANDRÓGENOS

A média do E2 para a amostra de pacientes com PCOI foi 58,37 \pm 40,01 e foi semelhante à média do grupo controle (65,22 \pm 33,99) pg/ml.

Os valores dos andrógenos foram significativamente superiores aos resultados do grupo controle e são para a T 1,00 \pm 0,41 (controle:0,54 \pm 0,34) $p < 0,01$, para a A 3,65 \pm 1,95 (controle:2,49 \pm 1,38) ng/ml $p < 0,05$ e para o DHEAS 263,35 \pm 129,00 (controle:205,77 \pm 108,80) ug/dl. Estes resultados estão descritos na figura 10.1, 10.2 e 10.3.

4.7.2.2. TESTES FUNCIONAIS

Os testes funcionais deste grupo de pacientes já foram anteriormente apresentados. As tabelas 3.1 e 3.2 descrevem o teste do LHRH nas pacientes da amostra do PCO I comparado aos resultados dos grupos PCO II e controle.

4.8. PACIENTES COM OVÁRIOS POLICÍSTICOS TIPO II

4.8.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A idade média da amostra de pacientes hirsutras com PCO II (n=7) foi 28,86 \pm 6,72 anos e foi semelhante à média do grupo controle. A idade mínima foi 17 e a máxima 36 anos.

A média do escore de Ferriman para este grupo de pacientes foi 22,4 \pm 6,1 e foi estatisticamente superior ao grupo controle e semelhante ao grupo geral de hirsutas.

O IMC médio da amostra foi 33,83 \pm 4,74, $p < 0,01$. Cinco (5) pacientes tiveram seu IMC ≥ 30 e duas (2) > 25 . Todas (100%) foram consideradas obesas ou com excesso de peso.

Os ciclos menstruais deste grupo de pacientes caracterizaram-se por ciclos anovulatórios e foram assim distribuídos: oligomenorreicos 50% e regulares e anovulatórios 50%.

4.7.2. RESULTADOS HORMONAIIS

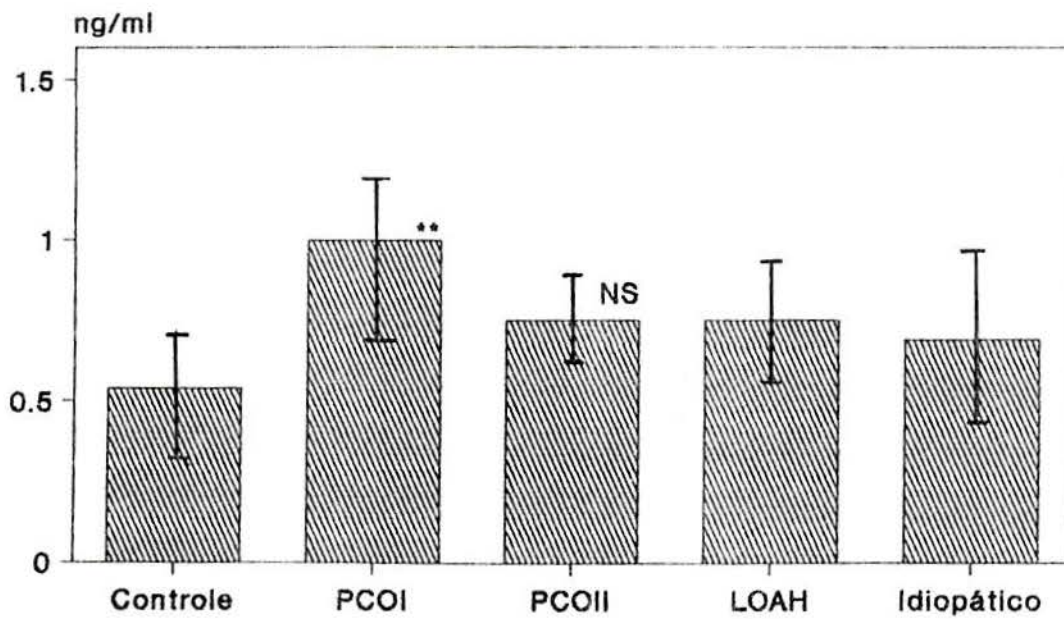
4.7.2.1. ESTRADIOL E ANDRÓGENOS

A média do E2 para a amostra de pacientes com PCO II foi $52,13 \pm 22,23$, não sendo diferente dos níveis do grupo controle ($65,22 \pm 33,99$) pg/ml.

Os valores dos andrógenos foram superiores aos resultados do grupo controle e são para a T: $0,75 \pm 0,31$ (controle: $0,54 \pm 0,34$), para a A: $2,66 \pm 0,80$ (controle: $2,49 \pm 1,38$) ng/ml e para o DHEAS: $322,14 \pm 290,18$ (controle: $205,77 \pm 108,80$) ug/dl. Estes resultados estão descritos na figura 10.1, 10.2 e 10.3.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis dos andrógenos dos grupos PCO I e PCO II.

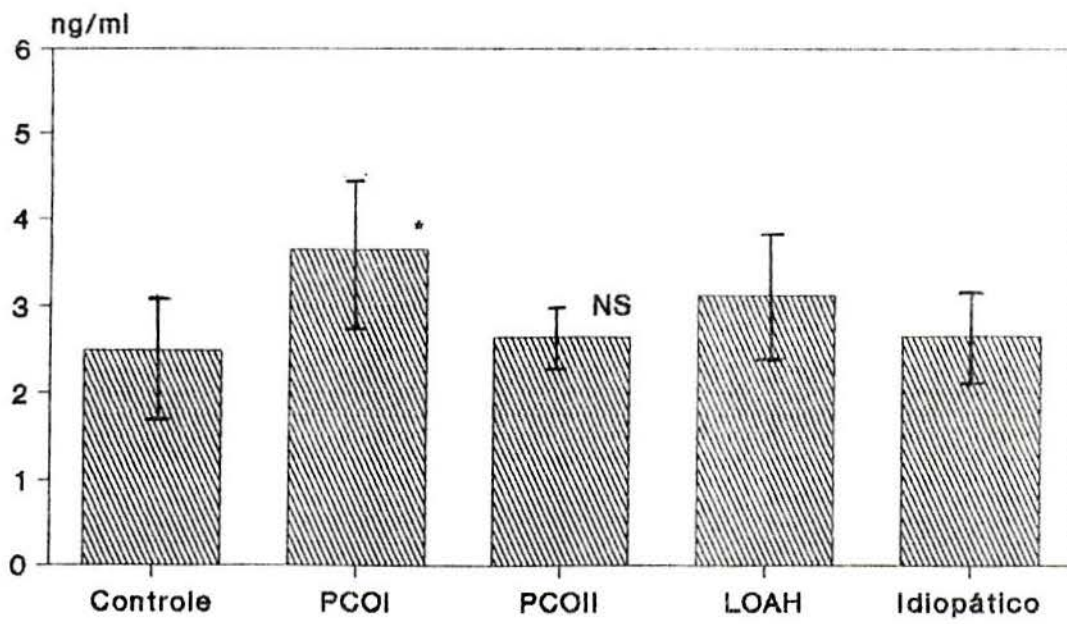
Figura 10.1 Níveis de testosterona em pacientes hirsutas



** $p < 0.01$ em relação ao controle

NS não significativo em relação ao PCOI

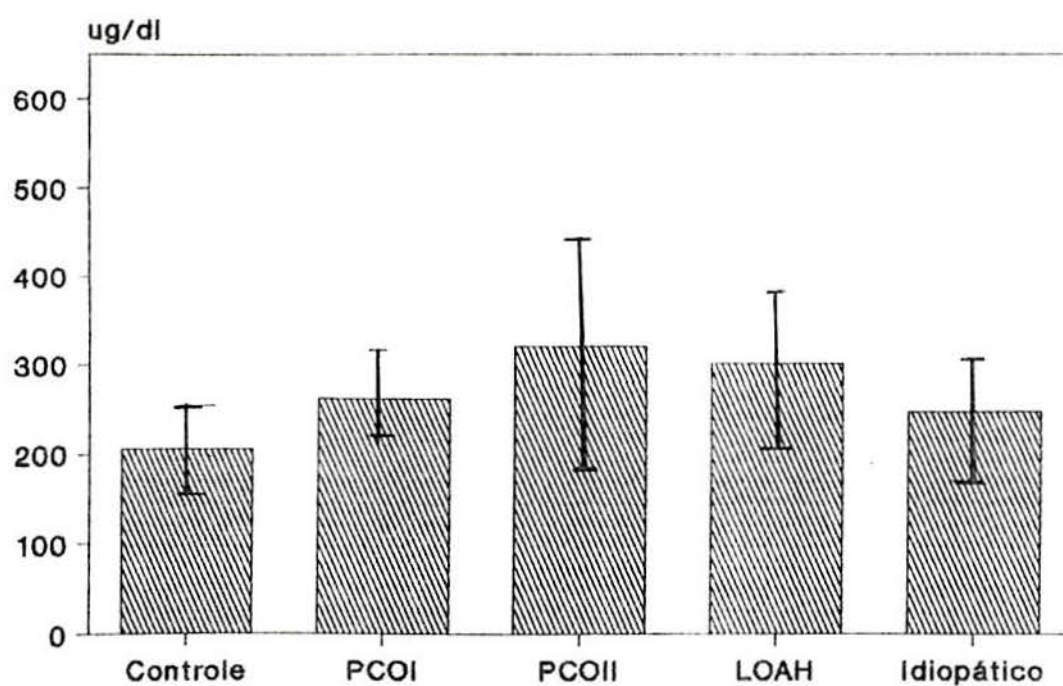
Figura 10.2 Níveis de androstenediona em pacientes hirsutas



* $p < 0.05$ em relação ao controle

NS não significativo em relação ao PCOI

Figura 10.3 Níveis de Sulfato de DHEA em pacientes hirsutas



4.7.2.2. TESTES FUNCIONAIS

A descrição do teste do LHRH nas pacientes está descrito no ítem 4.3.2.2. Os resultados podem ser vistos nas tabelas 3.1 e 3.2.

4.8. RESULTADOS HORMONAIIS RELACIONADOS AOS GRUPOS ETIOLÓGICOS

Os resultados dos andrógenos estão descritos em relação aos grupos etiológicos do hirsutismo e podem ser vistos nas figuras 10.1, 10.2 e 10.3.

4.9. ANÁLISE DISCRIMINANTE

Os dados coletados das 58 pacientes com hirsutismo foram submetidos à análise discriminante. Quinze variáveis clínicas e laboratoriais analisadas neste estudo foram submetidas à seleção (tipos de ciclos menstruais, obesidade, andrógenos, variáveis representantes dos testes do ACTH e do LHRH) através do modelo de "stepwise", utilizando-se o critério de minimização do Lambda de Wilks. As variáveis preditoras

selecionadas foram: OHPROGMÁX (valor da 17OHP após o estímulo do ACTH), LHmáx (o valor máximo do LH após o estímulo do LHRH), X3 (ciclos oligomenorreicos), obesa (o valor do IMC) e X4 (ciclos amenorreicos).

Esta técnica seleciona as variáveis com maior representatividade (importância) para discriminar os diagnósticos etiológicos pré-definidos: hirsutismo por PCOI (PCOI), hirsutismo por PCOII (PCOII), hirsutismo idiopático (idiop) e hirsutismo por hiperplasia adrenal congênita de início tardio (LOAH - nesta análise representado por hac).

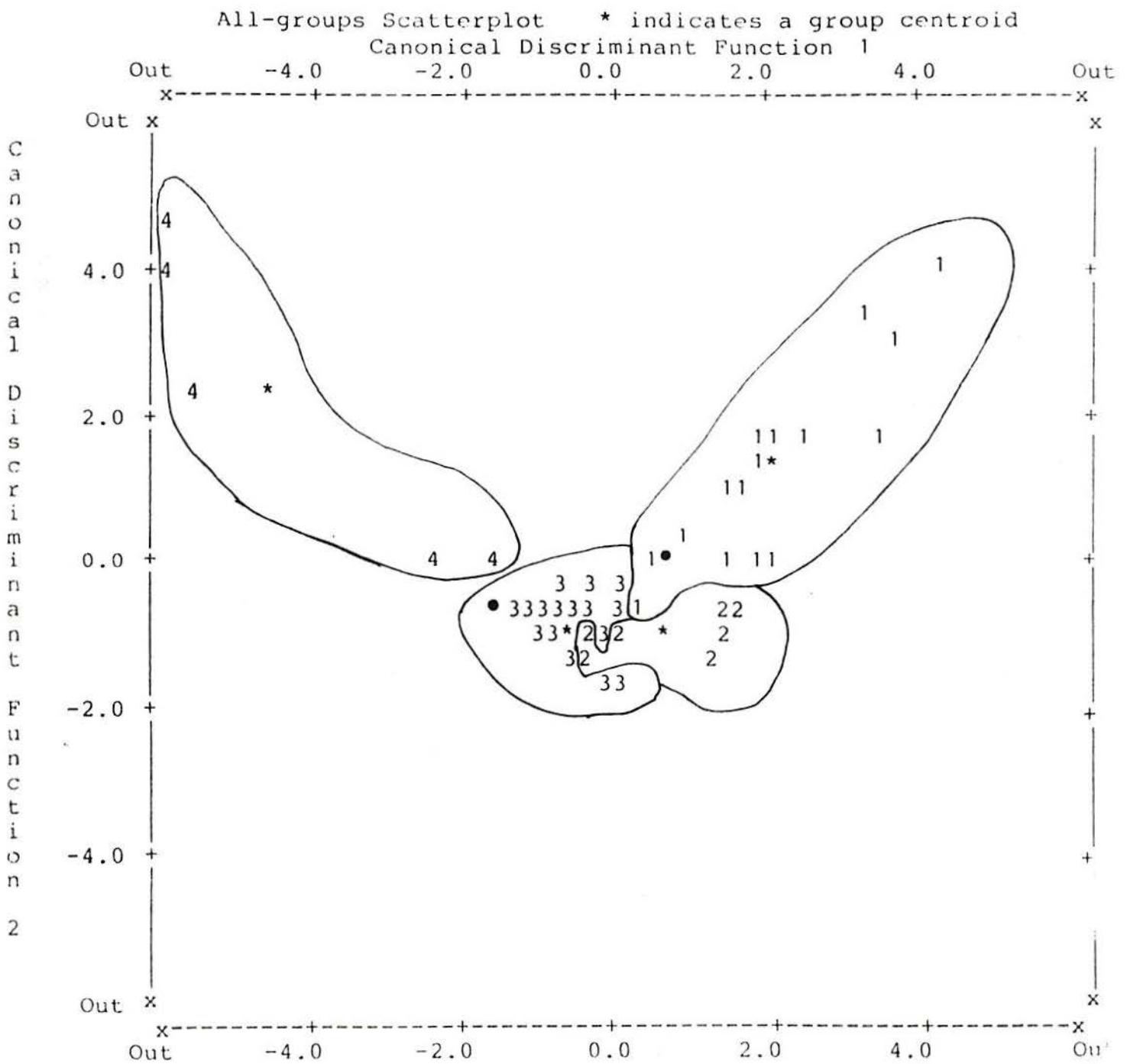
Para fins de seleção das variáveis foram utilizadas as funções canônicas. Pode-se observar que as funções 1 e 2 são responsáveis por 89% da variabilidade total inter-grupos. De posse das funções discriminantes canônicas, pode-se classificar um indivíduo em uma das populações definidas. Uma maneira é utilizar o "mapa territorial", definido como o diagrama de dispersão entre a função 1 e a função 2 (figura 11). Neste diagrama estão traçados os limites entre as populações (diagnósticos etiológicos).

A figura 12 representa o mesmo diagrama de dispersão, porém de modo que permite a observação do agrupamento dos indivíduos pertencentes a uma mesma população. Trata-se de uma maneira intuitiva de se verificar a adequacidade do modelo ajustado.

Figura 12 Diagrama de Dispersão Agrupamentos de Individuos

Symbols used in Plots

Symbol	Group	Label
1	1	pco I
2	2	pco II
3	3	idiop
4	4	hac
●		All Ungrouped Cases
*		Group Centroids



Utilizando o conceito de casos corretamente classificados, pode-se formar uma tabela de contingência entre os resultados da classificação (tabela 4). Através desta tabela pode-se observar que 87,50% dos casos foram corretamente classificados utilizando-se a análise discriminante.

Tabela 4. Tabela de Contingência na Classificação de Individuos

Classification Results -

Actual Group		No. of Cases	Predicted 1	Group Membership		
				2	3	4
Group pco I	1	17	15 88.2%	0 .0%	2 11.8%	0 .0%
Group pco II	2	7	0 .0%	4 57.1%	3 42.9%	0 .0%
Group idiop	3	27	0 .0%	0 .0%	27 100.0%	0 .0%
Group hac	4	5	0 .0%	0 .0%	2 40.0%	3 60.0%
Ungrouped Cases		2	0 .0%	0 .0%	2 100.0%	0 .0%

Percent of "grouped" cases correctly classified: 87.50%

Classification Processing Summary

- 58 Cases were processed.
- 0 Cases were excluded for missing or out-of-range group codes.
- 0 Cases had at least one missing discriminating variable.
- 58 Cases were used for printed output.

5. DISCUSSÃO

O hirsutismo é uma queixa freqüente entre as mulheres do nosso meio. Sua importância clínica está diretamente relacionada ao desconforto estético e psicológico que sua presença confere à mulher. Pode, também, ser a primeira ou a única manifestação de um distúrbio androgênico mais grave.

São muitos e confusos os relatos na literatura a respeito da relação das anormalidades no metabolismo de andrógenos e do hirsutismo. A elaboração diagnóstica e o seu manejo muitas vezes pode ser complexa.

Os dados coletados através deste trabalho acoplados a uma análise na literatura sobre o hirsutismo, nos permitiu elaborar algumas considerações que serao descritas nesta seção.

5.1. GRUPO CONTROLE

Para alcançarmos os objetivos deste estudo, tivemos, primeiramente, que obter uma amostra de mulheres que pudesse representar clínica e laboratorialmente padrões considerados normais, para o nosso meio. Este grupo controle foi composto por 13 mulheres voluntárias, sem hirsutismo, que apresentavam ciclos regulares e ovulatórios, não faziam uso de hormonioterapia e não faziam parte dos critérios de exclusão. A avaliação deste grupo nos permitiu a comparação com os resultados obtidos com a amostra de mulheres com hirsutismo.

Um aspecto importante na conformação do grupo controle foi o pareamento das idades entre as amostras. A secreção de andrógenos se correlaciona negativamente com a idade, isto é, os níveis séricos dos andrógenos em mulheres com 41 anos são significativamente inferiores aos de mulheres com 25 anos ou menos (RUUTIAINEN et al, 1988), justificando a necessidade de parear as idades nas amostras. Sendo assim, a média de idade destas mulheres não diferiram, com a idade mínima de 19 e a máxima de 43 anos, limites semelhantes ao do grupo estudo.

Outro aspecto relevante na caracterização deste

grupo, foi o de excluir casos de hirsutismo leve, o que poderia dificultar a avaliação dos resultados obtidos. Em função deste cuidado, o grupo controle caracterizou-se por mulheres com escores de Ferriman e Gallwey no máximo = 10. Em trabalhos realizados por outros autores (HATCH et al, 1981), foram consideradas não hirsutas mulheres com escore de Ferriman < a 8. Entretanto, estes autores realizaram uma modificação no método, não avaliando os membros superiores. No nosso meio, como já descrito anteriormente, as mulheres, em geral, têm maior quantidade de pêlos, devido à prevalência de raças mediterrâneas, e o método por nós usado foi o descrito originalmente por Ferriman. Para sabermos ao certo qual a média do escore de mulheres normais no nosso meio, o estudo deveria ser de base populacional. O objetivo em relação a este grupo controle foi o de servir como uma amostragem de mulheres normais, sem hirsutismo, e não o de usá-lo como valor de referência para a população em geral.

Como a obesidade está relacionada a distúrbios menstruais e esta possibilidade deveria ser rejeitada para caracterizar o grupo controle, foram excluídas mulheres com IMC > 30, portanto, nenhuma participante do grupo controle foi considerada obesa (ABRAHAM S, 1983).

Finalmente, outro aspecto importante na caracterização deste grupo, foi o de excluir mulheres em que os níveis de prolactina fossem > 25ng/ml, já que a

hiperprolactinemia foi considerada fator de exclusão neste trabalho, devido à interferência com a secreção de outros hormônios (FUTTERWEIT, 1979, HIGUCHI et al, 1984 RITTMASER, 1987).

Considerando-se que os resultados obtidos se referem às coletas realizadas entre o 2o e 10o dia do ciclo menstrual, evitou-se o período peri-ovulatório, no qual se observa o aumento fisiológico dos níveis de LH. Esta medida auxiliou no controle de falsas respostas, diminuindo-se as chances de erro alfa ou de erro beta.

Entre os hormônios avaliados, o E2 foi o exame que mostrou maior dispersão, provavelmente devido às concentrações séricas muito reduzidas (pg/ml), à sensibilidade da RIE utilizada ser baixa, e com isto permitindo maiores diferenças nos resultados. Tentando minimizar este problema, foram realizadas 2 dosagens de E2, com intervalo de 15 minutos, usando-se a média entre estes 2 valores.

Os resultados dos níveis dos andrógenos T, A e DHEAS, foram semelhantes ou mais elevados aos referidos por outros autores em amostras de mulheres normais (MOLTZ et al, 1984, LORIC et al, 1988, BATES e WHITWORTH S, 1982, McCLAMROCK et al, 1991). Esta particularidade se deve, provavelmente, a menor sensibilidade dos kits comerciais utilizados.

A aplicação dos testes funcionais nesta amostra de mulheres controle, foi importante para a padronização dos valores normais para as nossas pacientes, e estes resultados foram utilizados como referência para os diagnósticos de hiperplasia adrenal congênita de início tardio (LOAH) e como auxiliar na diferenciação dos mecanismos fisiopatológicos da disfunção ovariana.

No teste do ACTH curto nesta amostra de mulheres normais, os valores basal e estimulado para o cortisol e para a 17OHP foram semelhantes aos descritos na literatura (LOBO e GOEBELSMANN, 1981, KUTTENN et al, 1985, NEW e SPEISER, 1986, AZZIZ e ZACUR, 1989).

O teste do LHRH descrito tradicionalmente na literatura utiliza 100-150 ug de HRF sintético, ou 100 ug/m² de superfície corporal, para obter-se uma resposta máxima (REBAR et al, 1973, WANG et al, 1976). O teste em nossas pacientes foi padronizado com a infusão de 200 ug de gonadorrelina, que corresponde à aproximadamente 100ug/m² de superfície corporal, devido a maior praticidade no preparo da medicação. As medidas de LH e FSH foram realizadas aos 0, 30, 60 e 90 min.

O teste do LHRH com altas doses de gonadorrelina induz à liberação de 2 "pools" hipofisiários de LH, o "rapidamente disponível" e o de "reserva". Estes "pools" de LH são causalmente relacionados aos níveis de estradiol: na fase inicial do ciclo menstrual, os níveis de E2 ainda são baixos, mas com o aumento fisiológico dos níveis do esteróide, as respostas do LH ao LHRH vão

aumentando (WANG et al,1976).

A resposta máxima geralmente é observada 15 a 30 min após a infusão para o LH e, de 30 a 45 min para o FSH (YEN et al, 1973). Neste trabalho, foi considerada a maior resposta como o valor absoluto do aumento do LH, independente do tempo em que ele ocorreu. Além do valor absoluto, foram analisadas as respostas como a diferença entre o valor absoluto e o basal (delta), e o valor em número de vezes maior do que o basal. Entre estas 3 diferentes formas de medir a mesma resposta, o delta nos pareceu mais discriminativo, pois diminui o risco de uma interpretação errônea do teste, quando os valores basais são muito baixos. Há também uma certa tendência na literatura em descrever os resultados em relação aos "deltas máximos" (WANG et al, 1976, LOBO et al, 1984).

Existe discordância, na literatura, em relação às respostas do LH e seus níveis basais. Em geral, a magnitude das respostas do LH e FSH é diretamente proporcional aos níveis basais das gonadotrofinas prévias ao teste (REBAR, 1986). Este conceito não é compartilhado por outros autores (KAZER et al, 1987), que acreditam que a resposta do LH independe dos níveis prévios, já que há uma variação nos níveis de LH durante as 24 horas.

Os valores do LH basal e em resposta ao estímulo do LHRH no grupo controle foram inferiores aos

descritos na literatura (PATTON et al, 1975, REBAR 1986, KAZER et al, 1987 , TAKAI , 1991), reforçando a necessidade da padronização deste teste para as mulheres no nosso meio.

Classicamente, a resposta do LH é maior do que a do FSH ao estímulo do LHRH no período pós-puberal (PATTON et al, 1975, REBAR, 1986), e este padrão de resposta foi mantido em nossos resultados.

Quanto ao FSH, tanto os níveis basais como em resposta ao estímulo do LHRH foram semelhantes aos descritos na literatura (PATTON et al,1975, REBAR, 1986).

5.2. GRUPO ESTUDO

Em relação ao hirsutismo e à análise dos dados coletados neste grupo, é importante tecer algumas considerações iniciais:

1. o hirsutismo pode estar associado à várias patologias;
2. o grupo estudo deste trabalho foi constituído por mulheres que vieram consultar pela queixa do hirsutismo, e não por outras queixas que poderiam estar associadas;
3. a análise e a interpretação dos resultados sempre foram realizadas em função do hirsutismo, e portanto, deve-se ter cuidado na extrapolação dos resultados para as possíveis patologias associadas.

Embora a idade média da amostra de mulheres com hirsutismo tenha sido semelhante ao grupo controle, a média do IMC deste grupo foi mais elevada, considerada como excesso de peso (ABRAHAM, 1983). Esta característica pode ser freqüente neste grupo de pacientes, já que está bem definida a associação da obesidade e hiperandrogenismo (BATES e WHITWORTH, 1982, RUUTIAINEN et al, 1988, BYRNE et al, 1991).

O grau do hirsutismo avaliado pelo escore de Ferriman foi muito variável, sendo que a média do escore se assemelha a outros grupos de mulheres com hirsutismo descritos na literatura (RUUTIAINEN et al, 1988, McCLAMROCK et al, 1991). O menor escore integrante desta amostra foi 11, e o maior, 34. Para alguns autores, um escore ≥ 8 é considerado hirsutismo (HATCH et al, 1981, RUUTIAINEN et al, 1988, BYRNE et al, 1991) e, se ≥ 17 , hirsutismo severo (RUUTIAINEN et al, 1988). Se comparássemos a nossa amostra com estes relatos, a maioria das nossas pacientes seria considerada como hirsutismo severo.

Não foram detectados casos com sinais de virilização grave ou de crescimento tumoral nesta amostra estudada. Como a seleção destas pacientes ocorreu devido ao hirsutismo propriamente dito, pacientes com quadros mais graves podem ter procurado outros serviços especializados ou, a amostragem pode ter sido pequena para a detecção destes casos.

A característica e o padrão ovulatório dos ciclos menstruais da amostra de mulheres com hirsutismo foram analisadas e, 48% das pacientes tinham ciclos regulares e ovulatórios, e, 52% tinham ciclos

anovulatórios , achados semelhantes a outros estudos (RITTMASER e LORIAUX ,1987, RUUITIAINEN et al, 1988).

A média do estradiol no grupo de mulheres com hirsutismo foi semelhante à média do grupo controle. O ideal, teria sido medir também os níveis de estrona, já que este estrógeno pode estar aumentado devido à conversão periférica da androstenediona (YEN ,1980), que, por sua vez, está elevada nos casos de ovários policísticos (McCLAMROCK et al,1991, FOX et al, 1991). Esta avaliação não foi realizada devido às dificuldades técnicas laboratoriais.

As medidas dos andrógenos, T, A e DHEAS foram mais elevados neste grupo do que no grupo controle. A T teve uma média significativamente superior ($p < 0,05$) quando comparada ao grupo controle. Estes resultados se assemelham aos descritos por outros autores.(HATCH et al ,1981,MOLTZ et al, 1984,LORIC et al, 1988).

Em seu estudo, MOLTZ et al, 1984, cateterizaram as veias ovarianas e adrenais de 60 mulheres com hirsutismo não tumoral, 7 com neoplasia ovariana secretora de andrógenos e 8 mulheres controle. Os esteróides medidos e analisados foram: T, A,DHT, DHEA,DHEAS, 17OHP e F. Seus resultados em relação ao hirsutismo não tumoral demonstraram que quando medidos periféricamente,os esteróides T e DHEAS estavam elevados em 1/3 dos casos, e

A, DHEA, e 17OHP em 50% dos casos. Quando medidos nas veias ovarianas ou adrenais, havia hipersecreção glandular de pelo menos um andrógeno em 80% das mulheres. Esta discrepância nas medidas dos andrógenos em veias glandulares e periféricas se deve provavelmente a um efeito dilucional ou ao aumento do clearance plasmático em mulheres com hirsutismo (MAROULIS, 1981). Neste estudo de MOLTZ, 20% das mulheres com hirsutismo tinham níveis normais de andrógenos.

Um fator que pode estar relacionado à discrepância entre a secreção glandular e as medidas dos níveis séricos dos andrógenos é a dosagem dos níveis totais e não da fração livre dos andrógenos (HATCH R, 1981). Frequentemente os níveis da SHBG (globulina carreadora dos hormônios sexuais) estão diminuídos nas mulheres com hirsutismo (MAROULIS, 1977). A justificativa para este achado não está bem definida. HATCH et al (1981), consideram a possibilidade dos níveis de SHBG serem determinados pelos níveis de andrógenos durante a vida fetal, e que, após à puberdade, seriam modulados pela relação andrógeno/estrógeno. O andrógeno tenderia a deprimir e o estrógeno a elevar as concentrações de SHBG. Nas mulheres hirsutas com SHBG diminuído, os níveis de testosterona livre, a fração biologicamente ativa, podem estar elevados, embora os níveis de testosterona total estejam normais (ROSENFELD, 1975). Estudos mais recentes a respeito da determinação dos níveis de T em mulheres com

hirsutismo, demonstram que a medida do FAI (índice de andrógenos livres: T/SHBG), e principalmente da T-não ligada-SHBG (ligada a albumina + T livre) são os melhores índices para avaliar o excesso de andrógenos na mulher (LORIC et al, 1988).

Neste estudo, a medida dos andrógenos livres não foi realizada, pois o processamento destas dosagens ainda não estava sendo realizado pelo laboratório utilizado. Embora não tivéssemos os resultados das frações livres, a medida dos andrógenos T, A e DHEAS por RIE no nosso estudo, demonstrou que as mulheres com hirsutismo tinham níveis mais elevados quando comparadas ao grupo controle. Este achado isolado, entretanto, não tem valor no diagnóstico etiológico do hirsutismo. Para tanto, outras avaliações foram realizadas neste grupo estudo.

Sabendo que a avaliação clínica (grau de Ferriman) não discrimina os grupos etiológicos do hirsutismo (o grau de Ferriman foi o mesmo nos grupos idiopático, disfunção ovariana e por LOAH), e que os níveis de andrógenos podem ser indistinguíveis nos hirsutismos de origem ovariana e por hiperplasia adrenal congênita de início tardio (KUTTENN F et al, 1985), o teste do ACTH foi empregado inicialmente para separar o sub-

grupo com LOAH.

A necessidade de realizar sistematicamente o teste do ACTH para o diagnóstico de LOAH em pacientes com hirsutismo é compartilhada por vários autores, já que a medida da 17OHP basal pode ser normal em pacientes heterozigóticas para esta anomalia (CHROUSOS et al,1982, KUTTENN et al,1985, NEW e SPEISER, 1986, SPRITZER,1986, AZZIZ e ZACUR ,1989).

O diagnóstico de LOAH neste estudo, foi embasado nas publicações de NEW (1983), KUTTENN (1985) e de AZZIZ (1989). As duas pacientes desta amostra que tiveram resultados da 17OHP intermediários aos de pacientes controle e das respostas explosivas, poderiam ser consideradas como heterozigóticas para a forma não-clássica, ou mesmo da forma clássica da hiperplasia adrenal devido à 21OHD (AZZIZ e ZACUR, 1989). No estudo de NEW (1983), foi demonstrado a superposição de valores para indivíduos normais e heterozigóticos para a 21OHD. Portanto, estes resultados não homogêneos, podem ocorrer inclusive em pacientes sintomáticos.

O diagnóstico de LOAH somente pode ser realizado através da medida da 17OHP estimulada em 3 das 5 pacientes, cujos níveis basais estavam dentro da normalidade. A opinião de alguns autores é a de que o

teste deveria ser realizado apenas em mulheres hirsutas com níveis basais > 2.0 ng/ml (AZZIZ e ZACUR, 1989), ou > 3.0 ng/ml (SPEROFF et al, 1989), ou, como CHETKOWSKI et al, (1989), que acreditam no diagnóstico somente através de características clínicas: hirsutismo severo, virilização, início precoce dos sintomas, baixa estatura, ocorrência familiar e ciclos menstruais regulares.

Analisando as características clínicas das nossas pacientes desta amostra, não houve diferença com outros diagnósticos etiológicos do hirsutismo. Talvez se a amostra fosse maior, ou, se tivéssemos um estudo genético molecular (diagnóstico de mutações e de homozigose) deste grupo de pacientes, poderia ter havido uma associação entre estas características e o diagnóstico de LOAH.

As 5 pacientes diagnosticadas com hirsutismo por LOAH tinham níveis de cortisol basal e estimulados dentro da normalidade. Nossa amostra é pequena, entretanto, se assemelha aos resultados descritos na literatura, em que a maioria das pacientes com LOAH mantém os níveis normais de cortisol às custas da hiperplasia adrenal (KUTTENN et al, 1985, DEWAILLY et al, 1986, SPRITZER et al, 1990), inclusive após o estímulo de ACTH. Esta hiperplasia é a responsável pelo aumento dos andrógenos, como referido anteriormente neste trabalho.

Quanto aos níveis de andrógenos, a média da A, T e DHEAS foram mais elevados que o grupo controle, porém

sem significância estatística, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra. No estudo de KUTTENN, 1985, a maioria das mulheres hirsutas com LOAH, tinham níveis aumentados de A (principalmente) e de T, mas níveis normais de DHEAS. SPEROFF L, 1989, considera que na ausência de níveis elevados de DHEAS (>700 ug/dl), o teste diagnóstico para LOAH não necessitaria ser realizado.

Através da análise dos nossos resultados, tanto das características clínicas como dos níveis séricos dos andrógenos, o diagnóstico de LOAH não poderia ter sido confirmado. Juntando-se ao fato de que os níveis basais de 17OHP foram inferiores a 2.0 ng/ml em 2 pacientes desta amostra, e que não seriam diagnosticadas se os critérios de suspeição de AZZIZ e SPEROFF fossem adotados, concordamos com KUTTENN, 1985 e SPRITZER, 1986, que justifica o emprego sistemático do teste de ACTH nas pacientes com hirsutismo através de algumas considerações:

1. a possibilidade do hirsutismo ser conseqüência de LOAH é indistingüível de outras causas de hirsutismo;

2. é relativamente freqüente os casos de LOAH no grupo de mulheres com hirsutismo (8,9% no nosso estudo);

3. existe um risco, teórico, de que estas pacientes possam ter uma deficiência de cortisol nos períodos de stress.

As demais componentes da amostra de hirsutas foram agrupadas segundo a característica de seus ciclos menstruais. Desta forma, as pacientes com história de ciclos regulares desde o período pós-menarca, e comprovadamente ovulatórios através do controle da TB e das medidas de progesterona na 2a fase do ciclo foram separadas das pacientes com ciclos anovulatórios, oligo-amenorreicos. A anovulação crônica é uma das características clínicas do PCO e pode ser expressa como oligo-amenorréia (BARNES e ROSENFELD, 1989). Mulheres hirsutas com ciclos oligomenorreicos têm níveis mais elevados de T e T livre do que mulheres com hirsutismo de mesma intensidade, porém com ciclos eumenorreicos (RUUTIAINEN et al, 1988). ROSENFELD et al, 1972, usando o critério de supressão com dexametasona, concluíram que 85% das pacientes com hirsutismo e com ciclos oligomenorreicos tinham um hiperandrogenismo de origem ovariana. KIRSCHNER et al, 1976, em um estudo com cateterização das veias ovarianas, demonstraram que 90% das mulheres hirsutas com oligomenorréia, tinham um excesso de produção de andrógenos ovarianos.

De acordo com o conhecimento da relação anovulação e hiperandrogenismo (SPEROFF et al, 1989), e, com o conceito de que a maior característica clínica do PCO é a anovulação crônica (YEN, 1980), as pacientes com hirsutismo e com ciclos anovulatórios a princípio foram

consideradas como disfunção ovariana. A análise dos valores dos andrógenos e a resposta ao teste do LHRH completaram a avaliação desta amostra de hirsutas, que será detalhada durante este capítulo.

Do grupo estudo, 27 pacientes tinham seus ciclos menstruais regulares e ovulatórios, e, níveis basais e estimulados de 17OHP normais. Conforme o consenso da literatura (KUTTENN et al, 1977, HATCH et al,1981, SPRITZER et al, 1986, RITTMASER E LORIAUX,1987), estas pacientes com hirsutismo sem sintomas de disfunção ovariana ou adrenal foram classificadas como hirsutismo idiopático.

A fisiopatologia do hirsutismo idiopático está principalmente embasada na maior "utilização" de andrógenos pela folículo pilo-sebáceo (KUTTENN, 1977).A produção de andrógenos pode também estar discretamente elevada nas mulheres com hirsutismo idiopático. No estudo de KUTTENN, 1977,et al, os autores detectaram em uma amostra de 20 pacientes com hirsutismo idiopático, níveis normais de testosterona, e, discretamente elevados de A. Este achado corrobora os relatos de BARDIN e LIPSETT,1967, e ANDRÉ e JAMES,1974. Os níveis levemente aumentados de A podem refletir uma maior produção ovariana deste andrógeno (MAUVAIS-JARVIS et al, 1981).Os nossos resultados foram semelhantes aos descritos na literatura, com níveis no limite superior da média do grupo controle, sem diferença estatística.

No estudo de KUTTENN,1977. foi avaliada a capacidade da pele metabolizar T em DHT e em androstanedióis "in vitro" , método pelo qual se estima a "utilização" de andrógenos pelos órgãos-alvo, através da atividade da enzima 5-alfa-redutase. Para tanto, foram realizadas biópsias de pele em região pubiana. Entre os metabólitos DHT e androstanedióis, estes parecem ser mais fidedignos quanto ao metabolismo periférico dos andrógenos, já que a DHT pode ser metabolizada in situ em androstanedióis (KUTTENN et al,1977 HORTON et al, 1982). A medida destes metabólitos pode estar elevada quando há um aumento na produção de andrógenos, principalmente da A, como no hirsutismo de causa ovariana (KUTTENN et al, 1977), ou, quando há uma maior atividade da 5-alfa-redutase, como no hirsutismo idiopático (KUTTENN et al, 1977, SERAFINI e LOBO, 1985, MAUVAIS-JARVIS, 1986).

Confirmando estes postulados, há o estudo de GOMPEL A et al (1986), no qual os autores comparam o efeito da aplicação percutânea de androstenediona sobre os níveis de androstanediol durante dez dias, em grupos de pacientes com hirsutismo idiopático e controle. As medidas prévias ao tratamento foram semelhantes em relação a A e mais elevada no grupo de hirsutas em relação ao AdiolG urinário (androstanediol glucorinado). Após a administração da A, os níveis séricos aumentaram em ambos grupos em torno de 600%, e houve um aumento de 300% da excreção do AdiolG no grupo com hirsutismo idiopático e de

50% no controle. Estes dados reforçam a função principal do aumento da atividade da 5-alfa-redutase no hirsutismo idiopático.

Nesta amostra de pacientes, a intensidade do hirsutismo avaliada através do escore de Ferriman, não diferiu de outros grupos etiológicos. Este achado confirma o conceito de que mesmo na ausência de hiperprodução androgênica glandular, pode haver uma manifestação clínica do hiperandrogenismo, no caso cutânea, semelhante aos quadros de disfunção ovariana ou adrenal (KUTTENN et al, 1977, RITTMASER e LORIAUX, 1987).

A média do IMC neste grupo de pacientes foi mais elevada do que o grupo controle, mas, ainda considerada normal. Apenas 3 pacientes tiveram um IMC típico de obesidade (ABRAHAM, 1983). Já está bem estabelecida a associação de obesidade e hirsutismo (RITTMASER e LORIAUX, 1987), embora esta relação tenha sido mais freqüentemente descrita nas pacientes com PCO (YEN, 1980, HATCH et al, 1981, RITTMASER e LORIAUX, 1987, SPEROFF et al, 1989).

RUUTIAINEN et al, 1988, analisaram o efeito do IMC e da idade sobre os níveis de andrógenos em um grupo de hirsutas com ciclos ovulatórios e anovulatórios. Suas conclusões foram: o IMC tem correlação positiva com a relação T/SHBG; a idade tem um efeito modulador sobre os andrógenos (ressaltando a importância do pareamento da idade entre os grupos etiológicos nesta dissertação), e, quando as mulheres obesas hirsutas foram comparadas, o

grupo com ciclos anovulatórios caracterizou-se por dosagens de andrógenos mais elevados do que as pacientes obesas com ciclos ovulatórios.

Estas considerações descritas acima, reforçam a importância do critério clínico - padrão dos ciclos menstruais - na classificação etiológica do hirsutismo.

Tendo em vista que inúmeros trabalhos já demonstraram que as mulheres com hirsutismo idiopático se apresentam com ciclos ovulatórios e andrógenos normais, e, como não temos acesso à avaliação da atividade da 5-alfa-redutase e dos androstanedióis, neste nosso trabalho, o diagnóstico de hirsutismo idiopático foi realizado através da exclusão de pacientes com LOAH e disfunção ovariana. Então, nossa amostra de pacientes com hirsutismo idiopático, foi caracterizada como tendo ciclos regulares e ovulatórios e níveis de andrógenos normais, ou, no limite superior da normalidade.

Quanto ao teste do LHRH, embora sua aplicação tenha valor nas pacientes com distúrbios ovarianos, fez parte do protocolo de investigação em todas as pacientes com hirsutismo. E, nesta amostra de mulheres com hirsutismo idiopático, conforme os critérios descritos acima, seus resultados foram semelhantes ao grupo controle, como era o esperado.

Como já descrito anteriormente, e reforçando a

importância da apresentação clínica dos ciclos menstruais, 24 mulheres com hirsutismo, hiperandrogenismo, ciclos anovulatórios e teste do ACTH normal, foram consideradas neste estudo, como disfunção ovariana. A causa mais comum de hiperandrogenismo ovariano é o PCO (HATCH et al, 1981), e, o achado clínico mais freqüente no PCO é a anovulação crônica (YEN, 1980), que pode se manifestar principalmente por ciclos oligomenorreicos, amenorréia ou por ciclos irregulares (YOUNG e GOLDZIEHER, 1988).

As primeiras alterações esclerocísticas ovarianas foram descritas por Stein e Leventhal em 1935, em que associavam ovários aumentados e policísticos, com uma síndrome clínica bem definida, amenorréia, hirsutismo e obesidade. Posteriores investigações morfológicas, bioquímicas e endocrinológicas, revelaram que havia uma grande heterogeneidade na apresentação clínica desta síndrome (YEN, 1980). Com o desenvolvimento das técnicas de radioimunoensaio para as medidas das gonadotrofinas e esteróides sexuais, pode-se avaliar e compreender a fisiopatologia da secreção hormonal nesta entidade.

A associação dos achados clínicos disfunção ovariana, hirsutismo, obesidade e ovários policísticos bilaterais, foram relacionados a doenças etiológicas diversas, criando confusão na conceituação da síndrome de ovários policísticos (PCO). Conforme YEN S S C, 1980, a síndrome de PCO é uma entidade clínica isolada, com características fisiopatológicas próprias (PCOI, PCO

típico), e, a síndrome do "PCO-like" (PCOII, PCO atípico), secundária a outras endocrinopatias que desenvolvem ovários policísticos como consequência da anovulação crônica. Como exemplo, há a síndrome de Cushing, (YEN, 1980), hiperplasia adrenal congênita de início tardio (KUTTENN et al, 1985), hiperprolactinemia (FUTTERWEIT e KRIEGER, 1979), doenças da tireóide (SOUTHREN et al, 1974) e obesidade (BATES e WITHWORTH, 1982).

A secreção elevada de LH e, relativamente constante ou baixa de FSH (YEN et al, 1970), a hipersecreção de andrógenos ovarianos e sua conversão periférica em estrona são os eventos hormonais geralmente implicados na fisiopatologia do PCO (YEN, 1986, ADASHI, 1988).

A base para o desenvolvimento da anovulação crônica no PCO não está bem estabelecida. Alguns autores sugeriram que o mecanismo fisiopatológico principal deste evento fosse a secreção aumentada de andrógenos ovarianos e sua subsequente conversão para estrógeno (REBAR et al, 1976). Mas, há dúvidas na literatura de que o hiperandrogenismo possa ter um papel primário na gênese do PCO (ADASHI, 1988). A administração de andrógenos de forma aguda em mulheres com PCO em um trabalho de DUNAIF et al (1986), não modificou o padrão de secreção das gonadotrofinas hipofisiárias. Por outro lado, a exposição crônica aos andrógenos, como observado em casos de tumores secretantes destes esteróides, pode alterar a secreção das gonadotrofinas (DUNAIF, 1984). Destes relatos, pode-se

inferir a existência de uma interação do complexo hipofisiário-gonadal, mas não de uma relação causal na gênese do PCO, entre o aumento de andrógenos e o padrão de secreção das gonadotrofinas (ADASHI, 1988). O estudo de NAGAMANI et al (1981), reforça esta conclusão, no qual o autor avaliou o modelo de secreção das gonadotrofinas basal e em resposta ao estímulo de LHRH em mulheres com hiperandrogenismo e hipertecose ovariana, e não obteve padrões compatíveis com os de PCO. Assim, embora os andrógenos possam alterar a ciclicidade ovariana e a secreção das gonadotrofinas, eles não parecem ser os responsáveis pelo padrão de secreção do LH no PCO (BILLIAR R B et al, 1985).

Neste grupo de 24 pacientes com disfunção ovariana, a média dos andrógenos A, T e DHEAS foi maior do que o grupo controle. A média da T foi estatisticamente significativa e superior à média do grupo geral de hirsutas, reforçando o conceito de disfunção ovariana e hiperandrogenismo. Este achado, como descrito anteriormente, não discrimina as pacientes do grupo com disfunção ovariana, em PCO ou "PCO like". Para este fim, as pacientes foram submetidas ao teste do LHRH, através do qual discriminou-se pacientes com PCOI (YEN et al, 1970, PATTON et al, 1975, LOBO, 1988, McCLAMROCK et al, 1991) das pacientes com outras causas de ovários androgênicos, PCOII (YEN, 1980, ARDAENS et al, 1991). Em relação à patofisiologia do PCOI e dos níveis elevados de LH nesta

disfunção, está bem estabelecido através de vários estudos, que há um aumento da sensibilidade hipofisiária ao LHRH (BERGER et al, 1975, YEN et al, 1976, REBAR et al, 1976), responsável pela exagerada resposta do LH (secreção pulsátil) nesta síndrome (YEN et al, 1976, REBAR et al, 1976, BURGER et al, 1985, BARNES et al, 1989, FILICORI et al, 1990). Nas mulheres com PCOI, os níveis do LH, basal ou em resposta ao estímulo do LHRH, são significativamente maiores do que os níveis das mulheres com PCOII, sendo estes semelhantes aos valores de mulheres normais (PATTON et al, 1975, BERGER et al, 1975, OPPERMANN et al, 1992). Por outro lado, os níveis de FSH tanto basal como em resposta ao estímulo de LHRH nas pacientes com PCOI, são descritos na literatura como semelhantes ou inferiores aos valores das mulheres normais (PATTON et al, 1975, BERGER et al, 1975, REBAR et al, 1976). Este padrão de secreção das gonadotrofinas hipofisárias, confere às pacientes com PCO a relação elevada LH/FSH (YEN, 1980, ADASHI, 1988, McCLAMROCK et al, 1991)

Esta disparidade entre a secreção de LH e de FSH pode ser compreendida por vários fatores: primeiro, o feed-back negativo do estrógeno sobre o FSH é maior do que sobre o LH (YEN et al, 1975); segundo, a resposta hipofisiária em termos de secreção de FSH é relativamente menos sensível ao estímulo do LHRH, comparativamente à secreção do LH (REBAR et al, 1976); terceiro, poderia haver uma maior secreção de inibina pelos ovários das pacientes com PCO (ADASHI, 1988), o que não é

compartilhado por outros autores (YEN, 1980); e, outra possibilidade, seria a sugerida por WALDSTREICHER et al (1988), em que esta disparidade entre a secreção de LH e FSH poderia refletir a dessensibilização parcial da hipófise, secundária ao aumento na frequência da secreção de GnRH, assunto de discussão na literatura.

Quanto aos níveis de LH nas mulheres com PCO, cerca de 10% das pacientes podem ter os níveis basais e o modelo pulsátil de LH indistingüíveis de pacientes normais (YEN, 1980). Esta particularidade representa a variabilidade diária da secreção de LH nas mulheres com PCO, e, como referido na introdução desta dissertação, se fosse avaliado o LH bioativo e não o imunorreativo, possivelmente todas as pacientes com PCO teriam os níveis elevados (KNOBIL, 1980, LOBO et al, 1983 e 1984). As concentrações elevadas de LH nas pacientes com PCO podem resultar de um aumento na amplitude ou frequência dos pulsos de LH. Há uma certa controvérsia na literatura a este respeito, principalmente em relação à frequência dos pulsos, já que parece haver um consenso em relação à elevação da amplitude dos pulsos de LH nas pacientes com PCO (REBAR et al, 1976, BURGER et al, 1985, KAZER et al, 1987, ADASHI, 1988). A definição do envolvimento dos componentes dos pulsos de LH é importante à medida que a frequência anormalmente alta dos pulsos de LH sugeriria um defeito central (pulsos hipotalâmicos) na patogênese desta síndrome (KAZER et al, 1987).

Reforçando o que já está bem estabelecido na literatura, o aumento da sensibilidade da hipófise ao LHRH, liberando níveis mais elevados de LH nas pacientes com PCO (TAKAI et al, 1991), pode ser secundário à elevação crônica e acíclica dos níveis de estrógeno, resultando numa correlação positiva entre os níveis de estrógeno e LH basal (YEN, 1980). A ação direta do estrógeno cronicamente elevado sobre a hipófise foi demonstrado por YEN S S C (1975).

Através do teste do LHRH aplicado no grupo de mulheres com disfunção ovariana, foram obtidos os dois diferentes padrões de respostas do LH, que caracterizam as pacientes com PCOI e com PCOII, descritas anteriormente.

Analisando estes grupos separadamente, observou-se que os níveis de estradiol na amostra de PCOI não foram superiores aos detectados no grupo de PCOII, nem em relação ao grupo controle. Este achado pode ter sido consequência da medida dos níveis do E2 total, e não da fração livre deste esteróide, já que o nível do SHBG diminui com a elevação dos andrógenos (LOBO R A et al, 1981). Outro aspecto que contribui para este resultado, foi não termos podido medir os níveis de estrona (E1), uma vez que este estrógeno freqüentemente se encontra elevado nas pacientes com PCOI. O aumento deste estrógeno, ocorre principalmente às custas da conversão periférica de A em E1 (YEN, 1980, LOBO et al, 1981 SPEROFF, 1989), caracterizando a relação elevada E1/E2, própria do PCOI (LOBO et al, 1981, DeVANE et al, 1985, YOUNG e GOLDZIEHER

1988). Os níveis dos estrógenos E1 e E2 nestas pacientes, além de contribuir para a anovulação e o conseqüente aumento dos andrógenos, estão intimamente relacionados com a responsividade hipofisiária ao GnRH (YEN, 1980). LOBO et al,(1981), em um estudo com mulheres com PCO e controles, correlacionou positivamente os níveis de E2-fração livre- e a relação LH/FSH. Anteriormente, YEN et al, (1975), já tinham descrito que os níveis cronicamente elevados dos estrógenos aumentavam a sensibilidade da hipófise ao GnRH. Por outro lado, o papel do E1 em relação à responsividade hipofisiária, tem sido mais recentemente explorado. Em um estudo de CHANG et al,(1982), os autores analisaram os níveis das gonadotrofinas em resposta à administração de benzoato de estrona, e verificaram que os níveis de LH não se alteraram, enquanto que os níveis de FSH foram diminuindo progressivamente. Os autores sugerem que o E1 possa reduzir seletivamente os níveis de FSH, sem alterar os níveis de LH. Estas observações são consistentes com a idéia de que a conversão extra-glandular dos precursores de andrógenos a E1 possa ter um papel na iniciação ou manutenção da disfunção da secreção das gonadotrofinas no PCO (ADASHI, 1988).

Em relação aos níveis dos andrógenos na amostra de mulheres com PCOI, estes foram superiores ao grupo controle, porém semelhantes aos valores da amostra de pacientes com PCOII. O hiperandrogenismo não discrimina etiologicamente as pacientes com hirsutismo e disfunção

ovariana, como já discutido anteriormente nesta seção.

Quando comparados aos testes de LHRH nas pacientes com PCOI descritos na literatura, os valores basais e estimulados de nossas pacientes são inferiores em relação aos valores absolutos do LH (BERGER et al, 1975, PATTON et al, 1975, REBAR et al, 1976). Entretanto, os valores deste teste no grupo controle também foram bem menores aos descritos na literatura, e, quando comparados, os níveis de LH basal ou estimulado no grupo PCOI, foram significativamente mais elevados (SPRITZER e OPPERMANN, 1990).

Partindo do pressuposto de que não há um consenso na literatura em relação aos níveis basais de LH e a conseqüente resposta ao estímulo do LHRH, e, sabendo das dificuldades práticas na realização do teste como rotina diagnóstica, avaliamos a eficácia dos níveis de LH basal em detectar respostas explosivas ao LHRH (SPRITZER e OPPERMANN et al, 1990). Além de um bom índice de correlação entre os valores basais e as respostas ao LHRH, o valor preditivo positivo do LH basal em detectar respostas explosivas, foi elevado (91,6%) (OPPERMANN et al, 1991). Este resultado permitiu aos autores, utilizar com maior credibilidade, os níveis de LH basal como critério diagnóstico (PCOI) no hirsutismo.

Analisando os resultados do FSH neste grupo de pacientes, os valores basais não foram diferentes dos

valores do grupo controle ou PCOII. Este achado está de acordo parcialmente com os resultados descritos em vários estudos, nos quais os valores basal e estimulados do FSH no PCOI são semelhante ou inferior aos do PCOII e às mulheres normais. (PATTON, et al, 1975, REBAR et al, 1976, BURGER et al, 1985, FILICORI et al, 1990). O delta FSH do grupo PCOI quando comparado ao grupo controle foi significativamente maior, porém, com resultado semelhante ao grupo PCOII; já as outras avaliações da resposta do FSH, não foram superiores em relação ao grupo controle. Estas considerações juntamente com o fato de que houve uma resposta dissociada do LH no teste do LHRH nesta amostra de hirsutas com PCOI, mantendo a relação LH\FSH elevada, traduzem caracteristicamente as gonadotrofinas no PCO.

Para o diagnóstico de ovários policísticos, outro método que tem sido utilizado por alguns autores é a ultrassonografia ovariana. Optamos pelo método tradicionalmente descrito na literatura (ciclos anovulatórios, andrógenos elevados e teste do LHRH), pelas seguintes razões: 1- O teste do LHRH é até então o mais freqüentemente utilizado, sendo correlacionado inclusive com aspectos de histologia ovariana (BERGER et al, 1975, PATTON et al, 1975, REBAR et al, 1976, FILICORI et al, 1990, YEN, 1986, TAKAI, et al, 1991) ; 2- Estudos que empregam a ultrassonografia, têm divulgado diferentes achados ecográficos como critérios diagnósticos de PCO (PARISI et al, 1984, ORSRNI et al, EL TABBACK et al, 1986); 3- ARDAENS et al (1991), publicaram estudo em que

utiliza como padrão-ouro o teste do LHRH, e, dos critérios utilizados como diagnósticos de PCOI, o achado de um estroma hiperecogênico, seria o principal sinal diagnóstico. Sendo assim, a interpretação correta do exame também dependeria da experiência técnica do realizador do mesmo; um estudo semelhante, no qual os autores utilizaram o teste do LHRH como padrão-ouro, os achados ecográficos nas pacientes com respostas explosivas tiveram uma correlação com os níveis dos andrógenos A e T, o que pode prejudicar a sensibilidade do teste diagnóstico (TAKAI I et al, 1991) . 5- A nossa intenção foi a de ter um diagnóstico fisiopatológico além da confirmação semiótica, para tanto, o teste do LHRH é o mais indicado (FRANKS, 1989, ARDAENS et al, 1991).

Em relação ao grupo com disfunção ovariana e com resposta normal ao teste do LHRH (PCOII), o achado clínico implicado no diagnóstico etiológico do PCO, como causa da anovulação crônica, foi a obesidade (BATES e WHITWORTH, 1982). Esta característica pode também ser encontrada no PCOI, e, na amostra das pacientes com PCOI no nosso estudo, 59% delas foram consideradas como obesas ou com excesso de peso. YEN (1980), descreveu que aproximadamente 50% das pacientes com PCOI são obesas, já SPEROFF (1989) considerou que sua presença é muito variável e sem significado diagnóstico. A fisiopatologia

do acúmulo de gordura, que neste caso geralmente se inicia na puberdade, não está totalmente estabelecida. Estudos "in vitro" de RONCARI e VAN (1977), têm implicado o 17-beta-estradiol como um agente de replicação de adipócitos. Assim, as células gordurosas seriam estimuladas pelo estrógeno, e o aumento do tecido adiposo nestas pacientes, seria relacionado à exposição dos adipócitos aos níveis cronicamente elevados de estrógenos, produzidos por conversão periférica (YEN, 1980).

No nosso estudo, 100% das pacientes com PCOII foram consideradas obesas ou com excesso de peso. A obesidade, nesta entidade, está relacionada como causa da anovulação e não como consequência (BATES e WHITWORTH, 1982). Os mecanismos descritos pelos quais a obesidade interfere com a ovulação são os seguintes: 1- Há um aumento na aromatização dos andrógenos em estrógenos; 2- Os níveis de SHBG diminuem, resultando em níveis mais elevados de E2 e T livres; 3- Há um aumento nos níveis de insulina que podem estimular o estroma ovariano na produção de andrógenos (SPEROFF, 1989). O hiperestrinismo tem sido relacionado causalmente com a ocorrência de PCOII (YEN S S C, 1980)

Conforme o relato das características da amostra de pacientes com PCOII, o aspecto diferencial foi a resposta normal ao teste do LHRH, já que os níveis dos andrógenos não são diferentes da amostra de PCOI.

5.3. ANÁLISE DISCRIMINANTE

Após ter analisado os resultados obtidos através do protocolo de pesquisa, e, de ter classificado o hirsutismo segundo sua etiologia, foi utilizada a análise discriminante na complementação da avaliação diagnóstica. O objetivo da aplicação desta técnica estatística, foi o de tentar criar um modelo linear entre as variáveis utilizadas neste estudo. Este modelo linear, seria representado por um número reduzido de variáveis, que foram selecionadas conforme seu grau de importância no diagnóstico etiológico do hirsutismo.

A análise discriminante selecionou as seguintes variáveis, por ordem decrescente de importância; 1- dosagem da 17OHP após o teste do ACTH, 2- resposta máxima do LH após o estímulo do LHRH; 3-ciclos oligomenorreicos; 4-obesidade; 5-amenorréia.

Para podermos interpretar estes resultados, algumas considerações prévias foram necessárias:

- A aplicação desta técnica nesta pesquisa, foi considerada adequada, uma vez que a porcentagem de diagnósticos corretos através da análise destas 5 variáveis, para cada paciente avaliada, foi de 87,50%;

- A seleção destas variáveis ocorreu como consequência dos resultados da avaliação clínica e

laboratorial do nosso meio, devendo ter o cuidado na extrapolação destes resultados em termos de valores absolutos, para estudos realizados em outros laboratórios.

Analisando a seleção destas variáveis, notou-se a semelhança dos critérios diagnósticos também por nós utilizados na classificação etiológica: o primeiro diagnóstico a ser excluído neste estudo, foi a hiperplasia adrenal congênita não clássica, e, na análise discriminante, esta variável apareceu com o maior peso, representada pela medida da 17OHP após o estímulo do ACTH. Na avaliação prévia dos níveis da 17OHP basal e estimulada, os resultados da 17OHP pós-ACTH, também foram de maior importância no diagnóstico de LOAH.

A segunda variável selecionada pela análise discriminante, foi o LH como resposta ao estímulo do LHRH. A seleção desta variável juntamente com as variáveis representativas de ciclos anovulatórios (ciclos oligomenorreicos e amenorréia), confirmam os critérios diagnósticos de disfunção ovariana por nós utilizados. Os níveis de andrógenos, valorizados na nossa classificação etiológica, não foram selecionados pela análise discriminante. Porém, seriam as próximas variáveis a serem classificadas conforme o critério de minimização de Lambda de Wilks, na seguinte ordem: T, DHEAS e A. Pensamos que estas variáveis não foram selecionadas, provavelmente porque algumas destas dosagens não tiveram resultados significativos, em relação ao grupo controle, por motivos

já explanados nesta dissertação (p. 120-121).

Ainda em relação à variável resposta do LH ao LHRH, nossos resultados demonstraram uma boa correlação do LH basal e do LH pós estímulo ao LHRH, podendo ser utilizado como valor preditivo de respostas explosivas (OPPERMANN et al, 1992). A substituição do LH máximo pelo basal em alguns casos, talvez pudesse ocorrer sem maiores perdas do poder da análise.

A outra variável selecionada, foi o critério clínico obesidade. Pode ter sido selecionada devido à prevalência de pacientes obesas, principalmente no grupo de mulheres hirsutas com disfunção ovariana. Além de ser muito freqüente neste grupo etiológico, foi relacionada causalmente no diagnóstico de PCOII. O que pode ter contribuído também para a seleção desta variável, é que a obesidade poderia estar representando outras variáveis não avaliadas neste estudo, como exemplo, os níveis de E1, de SHBG, ou, de insulina.

A outra finalidade da análise discriminante, classificar um indivíduo entre as populações existentes, (neste estudo, entre LOAH, PCOI, PCOII e idiopático), também foi alcançada com esta amostra de pacientes. Pode-se notar, através do diagrama de dispersão, um agrupamento entre as mulheres com hirsutismo de um mesmo diagnóstico etiológico.

6. CONCLUSÕES

6.1. Os critérios clínicos e laboratoriais utilizados neste grupo foram eficazes em definir o diagnóstico etiológico do hirsutismo:

6.1.1. Ciclos menstruais regulares e ovulatórios, níveis de 17OHP basal e pós-ACTH normais, dosagens dos andrógenos normais ou no limite superior, foram os critérios que identificaram as pacientes com hirsutismo idiopático;

6.1.2. Os níveis de 17OHP basal e, principalmente pós-ACTH, acima do percentil 95 da normalidade em relação ao grupo controle, determinaram o diagnóstico de LOAH;

6.1.3. Distúrbios do ciclo menstrual (oligomenorreicos e/ou anovulatórios), níveis de andrógenos elevados e dosagens da 17OHP basal ou pós-ACTH normais, classificaram as pacientes em hirsutismo por disfunção ovariana;

6.1.4. O teste do LHRH separou as pacientes com PCOI (resposta explosiva do LH), das pacientes com PCOII (resposta normal do LH); o LH basal quando $\geq 6,0$ mUI/ml, mostrou-se um excelente indicador de PCOI em pacientes com disfunção ovariana;

6.2. A classificação etiológica do hirsutismo nesta amostra de pacientes, ficou assim determinada: 48,2% com hirsutismo idiopático, 8,9% com hirsutismo por LOAH, 30,3% com hirsutismo por PCOI, e 12,5% de pacientes com PCOII;

6.3. Não houve correlação entre a grau de severidade do hirsutismo avaliado pelo escore de Ferriman, e os diferentes grupos etiológicos;

6.4 Os níveis basais de LH $\geq 6,0$ mUI/ml, processados no setor de RIE do HCPA, têm valor preditivo positivo de 91,6% no diagnóstico de PCOI em pacientes com

hirsutismo e com disfunção ovariana.

6.5. Pacientes com disfunção ovariana e com níveis de LH basal $< 6,0$ mUI/ml (processados no setor de RIE do HCPA), deveriam submeter-se ao teste do LHRH para o diagnóstico diferencial entre PCOI e PCOII.

6.6. A análise discriminante aplicada neste estudo, selecionou as seguintes variáveis (em ordem decrescente de importância), por serem as responsáveis pela maior variabilidade inter-grupos: 17OHP pós-ACTH, LH máximo após o estímulo do LHRH, ciclos oligomenorreicos, obesidade e amenorréia. Este resultado corrobora nossa impressão prévia, a qual foi responsável pela classificação etiológica do hirsutismo - a importância da exclusão de LOAH através do teste do ACTH, a caracterização dos ciclos menstruais (ovulatórios ou não), e a diferenciação das pacientes em PCOI e PCOII.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*,39:340-46,1974.

ABRAHAM GE. Effect of dexametasone on serum cortisol and androgen level in hirsute patients. *Obstetetrics Gynecology* 47:395,1975.

ABRAHAM S, CARROL MD, NAJJAR MF, ROBINSON F. Obese and overweight adults in the united states: vital health and statistics.US DHHD, Publication No(PHS)83- 1680 PHS NCHS, series 11, No 230. Washington,DC, US Government Printing Office, 1983.

ADASHI E Y. Hypothalamic-pituitary disfunction in polycystic ovarian disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*,17(4),649-66,1988.

AEDO AR et al. Ovarian steroid secretion in normally menstruating women.I.The contribution of the developing follicle. *Acta Endocrinologica* 95:222-31,1980.

ALBRIGHT F, SMITH PH e FRASER R. A syndrome characterized

by primary ovarian insufficiency and decreased stature: report of 11 cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair. American Journal of Medical Science 204:625-648,1942.

ANDERSON DC e YEN SSC. Effect of estrogen on adrenal 3-B-hydroxysteroid dehydrogenase in ovariectomized women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 43:561-570,1976.

ANDRÉ CM e JAMES VHT. Plasma androgens in idiopathic hirsutism. Steroids 24, 295-303,1974.

ANTILLA L, DINGY-Q, RUUTIAINEN K, EKKOLA R, IRJALA K, e HUHTANIEMI I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interations in women with polycystic ovarian disease. Fertility and Sterility,55(6):1057-1061,1991.

ARDAENS Y, ROBERT Y, LEMAIRTRE L, FOSSATI P, DeWAILLY D. Polycystic ovarian disease: contribution of vaginal endosonography and reassessment of ultrasonic diagnosis. Fertility and Sterility 55(6),1062-68,1991.

AXELROD LR, GLDZIEHER, JW. The polycystic ovary. III Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 22,431-40,1961.

AZZIZ R, ZACUR A. 21-hidroxilase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 69:577,1989.

BAIRD DT et al. Steroid prehormones. Perspectives in

Biology and Medicine 14: 384-421,1968.

BARDIN CW e LIPSETT MB. Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries. Journal of Clinical Investigation 46: 891-902,1967.

BATES WG e WHITWORTH NS. Effect of body weght reduction on plasma androgens im obese, infertile women. Fertility and Sterility 38(4):406-9,1982.

BATES WG, CUNNINGHAM S, IGOE D, CONROY R, McKENNA TJ. Sex steroids, adiposity and smoking in the pathogenesis of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome. Acta Endocrinologica 124: 370-74,1991.

BARNES R e ROSENFELD RL. The polycystic ovary syndrome:pathogenesis and tratment. Annals InternalMedicine 110(5): 386-99,1989.

BARNES RB, ROSENFELD RL, BURSTEIN S, EHRMANN DA.Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. The New England Journal of Medicine 320(9):559-65,1989.

BELL et al. Properties of adrenal zona reticularis cells. In Genazzani AR, Thijssen JHH and Siiteri PK (eds). Adrenal Androgens, 1-6, New York: Raven Press,1980.

BERGER MJ, TAYMOR ML, PATTON WC. Gonadotropin levels and secretory patterns im patients with typical and atypical polycystic ovarian disease. Fertility and Sterility 26(7):619-26,1975.

BILLIAR RB, RICHARDSON D, ANDERSON E et al. The effect of

- chronic and acyclic elevation of circulating androstenedione or estrone concentrations on ovarian function in rhesus monkey. *Endocrinology* 116:2209,1985.
- BLOCH E, DARFMAN RI, PINCUS G. The conversion of acetato to C19 steroids by human adrenal gland slices. *Journal of Biologic Chemistry* 224:737-50,1957.
- BROCHU M, BÉLANGER A, TREMBLAY RR. Plasma levels of C-19steroids and 5-alfa-reduced steroid glucuoroinides in hyperandrogenic and idiopathic hirsute women. *Fertility and Sterility* 48(6):948-53,1982.
- BROWN et al. Receptor- mediated uptake of lipoprotein-cholesterol and its utilization for steroid synthesis in the adrenal cortex. *Recent Progress in Hormone Research* 35:215-57,1979.
- BURGER CW, KORSEN T, VAN KESSEL H, VAN DOP P A, LARON FJM. Pulsatile luteinizing hormone patterns in the follicular phase of the menstrual cycle, polycystic ovarian disease (PCODP and non PCOD secondary amenorrhea. *Journal of Clinical Endocrinology amd Metabolism* 61:1126-1132,1985.
- BYRNE B, CUNNINGHAM S, IGOE D, CONROY R,McKENNA TJ. Sex steroids, adiposity and smoking in the pathogenesis of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Acta Endocrinologica* 124:370-74,1991.
- CALABRESI E, FIORELLI G, FORTI G, et al. Dihidrotestosterone in human ovarian venous plasma. *Acta Endocrinologica* 82:380-87,1976.
- CHANG RJ, MANDEL FP, LU JKH et al. Enhanced disparity of

gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 54:490,1982.

CHETKOWSKI RJ, DEFAZIO J, SHAMONKI I, JUDD HL, CHANG RJ, The incidence of late-onset congenital adrenal hiperplasia due to 21-hydroxilase deficiency among hirsutes women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 58(4):595,1984.

CHROUSOS GP, LORIAUX DL, MANN DL, CUTLER GB. Late-onset 21-hydroxilase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. *Annals of Internal Medicine* 96(2),143-48,1982.

CUMMING DC, REBAR RW, HOPPER BR e YEN SSC. Evidence for an influence of the ovary on circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 54:1069-71,1982.

DECOURT J, JAYLE MF, BAULIEU E. Virilism cliniquement tardif avec excretion de pregnanetriol et insuffisance de production de cortisol. *Ann Endocrinol (Paris)*,18:416-22,1957.

DESPHANDE N et al. Adrenal function in breast cancer: Biogenesis of androgens and cortisol by the human adrenal gland. *Journal of Endocrinology* 47: 231-42,1970.

DE VANE GW, CZECALA NM, JUDD HL et al. Circulating gonadotropins, estrogens and androgens in polycystic ovarian disease. *American Journal Obstetrics and gynecology* 121:496,1975.

DEWAILLY D, VANTYGHEM-HAUDIQUET MC, SAINSARD C, BUVAT J,

CAPPOEN JP, ARDAENS K, RACADOT A, LEFEBVRE J, FOSSATI P. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 63:418,1986.

DORFMAN RI e SHIPLEY RA. *Androgens: biochemistry, physiology and clinical significance*. New York: John Wiley, 590, 1956.

DRUCKER WD and DAVID RR. Plasma dehydroepiandrosterone in hypothalamic pituitary development. In Genazzani AR, Thijssen JHH and Siiteri pk (eds). *Adrenal androgens*:309-14. New York: Raven Press, 1980.

DUNAIF A, SCULLY RE, ANDERSEN RN et al. The effects of continuous androgen secretion on the hypothalamic-pituitary axis in women: evidence from a luteinized thecoma of the ovary. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 59:389,1984.

DUNAIF A. Do androgens directly regulate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 63:215,1986.

FERRIMAN D, GALLWEY JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 21:1140,1961.

EL TABBACK GH, LOTFY I, AZAB I, RAHMAN HA, SOUTHREN AL, ALEEM FA. Correlation of the ultrasonic appearance of the ovaries in polycystic ovarian disease and the clinical, hormonal and laparoscopic findings. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 154:892, 1986.

- FILLICORI M, FLAMIGNI C, CAMPANIELLO E, MERIGGIOLA MC, MICHELACCI L, VALDISSERI A, FERRARI P. Polycystic ovary syndrome: abnormalities and management with pulsatile gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin releasing hormone analogs. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 163: 1737-42,1990.
- FOX R, CORRIGAN E, THOMAS PG, HULL MGR. Oestrogen and androgen states in oligo-amenorrhoeic women with polycystic ovarian. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 98:294-89,1991.
- FRANKS S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clinical Endocrinology (OXF)* 31:87,1989.
- FRITZ MA, SPEROFF L. The endocrinology of the menstrual cycle: the interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms. *Fertility and Sterility* 38:509-29,1982.
- FUTTERWEIT W, KRIEGER DT. Pituitary tumors associated with hyperprolactinemia and polycystic ovarian disease. *Fertility and Sterility* 31:608-13,1979.
- GAGLIARDI C. Hirsutism In: Pernoll ML (ed). *Current Obstetric and Gynecologic - Diagnosis and Treatment*: 1046-1055. Connecticut: Appleton and Lange,1991.
- GASC JM, RENOIR JM, RADANYI C et al. Progesterone receptor in the chick oviduct: An immunohistochemical study with antibodies to distinct receptor components. *J Cell Biol* 99: 1193-1201, 1984.
- GIVENS JR. Hirsutism and hyperandrogenism. *Advances Internal Medicine* 21: 221,1976.

- GOMPEL A, WRIGHT F, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Contribution of plasma androstenedione to 5- α -androstenediol glucuronide in women with idiopathic hirsutism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 62: 441-44,1986.
- GOLDSTEIN M, GUT M, DORFMAN RI. Conversion of pregnenolone to dehydroepiandrosterone. *Biochimica et Biophysica Acta* 38:190-91,1960.
- GOLDZIEHER MW, GREEN JA, The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 22:235,1962.
- GOMEZ EC, HSIA SC. In vitro metabolism of testosterone-4-14C and 4-androsterone-3, 17-dione 4-14C in human skin. *Biochemistry* 7:24-32,1968.
- GRIFFITHS K et al. A biochemical investigation of the functional zonation of the adrenal cortex in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 23: 776-85,1963.
- GRUMBACH MM, RICHARDS GE, CONTE FA, KAPLAN SC. Clinical disorders of adrenal function and puberty; an assessment of the role of the adrenal cortex in normal and abnormal puberty in man and evidence for an ACTH-like pituitary adrenal androgen stimulating hormone. In James VHT, Serio M, Giusti S, Martini L (eds). *The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex*, pp 583-612, London: Academic Press, 1978.
- HAMILTON JB, TERADE H. Independence of genetic, aging, and endocrine factors in hirsutism. In Greenblatt RB (ed). *The*

hirsute woman, p 20, Illinois: Charles C Thomas Publisher, 1962.

HAMMERSTEIN J, RICE BF, SAVARD K. Steroid hormone formation in the human ovary: I. Identification of steroids formed in vitro from acetate- ^{14}C in the corpus luteum. Journal of Clinical Endocrinology 24:597-605, 1964.

HATCH R, ROSENFELD R, KIM MH, TREDWAY D. Hirsutism: implications, etiology, and management. American Journal Obstetrics and Gynecology 140:815, 1981.

HECHTER O et al. Transformation of cholesterol and acetate to adrenal cortical hormones. Archives of Biochemistry and Biophysics 46:201-14, 1953.

HEINRICHS WL, Tabei T, KUWABARA Y, BURRY K, RESKO J, PETRA P, SHILLER H, NAMKUNG P. Differentiation and regulation of peripheral androgen metabolism in rats and rhesus monkeys. American Journal Obstetrics and Gynecology 135:974, 1979.

HELPER EL, MILLIER JL, ROSE LE. Cost effectiveness of routine gonadotropin and androgen measurements in hirsute women. The American Journal Medicine Science, 299(2):94-7, 1990.

HERRADOR MS, ORTIZ D, DE CASTRO DEL POZO S, HERREROS FERNANDEZ B, BANUELOS PEREZ J. Descripción y estudio citogenético de un caso de poliquistosis ovarica virilizante; problemas patogénicos e terapéuticos. Revista clinica Espanhola 94:50, 1964.

HIGUCHI K, NAWATA H, MAKI T, HIGASHISIMA M, KATO K, IBAYASHI H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. Journal of Clinical Endocrinology and

Metabolism 59(4):714,1984.

HILLIER SG et al. Intraovarian sex steroid hormone interaction on the regulation of follicular maturation: aromatization of androgens by human granulosa cells in vitro. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 50:640-7,1980.

HODGEN G. The dominant ovarian follicle. Fertility and Sterility 38: 281-300,1982.

HORTON R, TAIT JF. Androstenedione and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible sites of its interconversion to testosterone. Journal Clinical Investigation 45:301-16,1966.

HORTON R, HAWKS D, LOBO R. 3-alfa, 17-beta-androstenediol glucoronide in plasma: a marker of androgen action in idiopathic hirsutism. Journal of Clinical Investigation 62:1203-6,1982.

HULL MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographics studies. Endocrinology 1,235-45,1987.

JAYLE MF, WEINMANN SH, BAULIEU EE, VALLIN Y. Virilisme post-pubertaire discret par deficiencie de l'hydroxylation nen C21. Acta Endocrinol (Copenh) 29:513-24, 1958.

JUDD HL, YEN SSC. Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 36:475-81,1973.

KAZER RR, KESSEL B, YEN SSC. Circulating luteinizing

hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology and Metabolism* 65:233,1987.

KEENAN BS, MEYER WJ, HADJAN AJ, MIGEON CJ. Syndrome of androgen insensitivity in man: absence of 5-alfa-dihydrotestosterone binding in skin fibroblasts. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 38:1143-46,1974.

KILLINGER DW, SOLOMON S. Synthesis of pregnenolone sulfate, dehydroisoandrosterone sulfate, 17-alfa-hydroxypregnenolone sulfate and delta-5-pregnenetriol sulfate by the normal human adrenal gland. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 25:290-93,1965.

KING WJ, GREENE GL. Monoclonal antibodies localise oestrogens receptor in the nuclei of target cells. *Nature* 307:745-47, 1984.

KIRSCHNER MA, BARDIN CW. Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism* 21:667-88,1972.

KIRSCHNER MA, ZUCKER IR, JESPERSEN O. Idiopathic hirsutism - an ovarian anomaly. *New England Journal Medicine* 294:637,1976.

KNOBIL E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Progress Hormone Research* 36:53,1980.

KOHN B, LEVINE LS, POLLACK MS, PANG S, LORENZEN F, LEVY D, LERNER A, RONDANINI GF, DUPONT B, NEW MI. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 55:817,1982.

- KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Testosterone 5 alfa reduction in the skin of normal subjects and of patients with abnormal sex development. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 79:164-76,1975.
- KUTTENN F, MOWSZOWICZ I, SHAISSON G, MAUVAIS-JARVIS P. Androgen production and skin metabolism in hirsutism. *Journal of Endocrinology* 78:83-91,1977.
- KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. L'hirsutisme. *Journal Gynecol Obstet Biol Reprod (PARIS)* 7:693-70,1978.
- KUTTENN F. L'hirsutisme idiopathique. *Nouv. Presse Med*,9:3673-3,1980.
- KUTTENN F, COUILLIN D, GIRARD F, BULLAUD L, VINCENS M, BOUCEKKINE C, THALABARD JG, MAUDELONDE T, SPRITZER P, MOWSZOWICZ I, BOUE A, MAUVAIS-JARVIS P. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism, *New England Journal Medicine* 313:224-31,1985
- KUTTENN F, WRIGHT F, SPRITZER P, MOWSZOWICZ I, MAUVAIS-JARVIS P. Les syndromes d'insensibilité aux androgènes. *III Congr Intern Andrologie*, Masson Ed, Paris,1986.
- KUTTENN F, BILLAUD L, THALABARD JC, SPRITZER P, VINCENS M, WRIGHT F, MOWSCOWICZ I, MAUVAIS-JARVIS P. L'hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive. *Annales d'Endocrinologie* 48:35-37,1987.
- LEBEAU MC, ALBERGA A, BAULIAEU EE et al. Adrenal biosynthesis of dehydroisoandrosterone sulfate. *Biochemical and Biophysical Research communications* 17:570-72,1964.
- LLOYD CW,LOBOTSKY J, BAIRD DT et al. Concentration of

unconjugated estrogens, androgens and gestagens in ovarian and peripheral venous plasma of women: the normal menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 32: 155-66,1971.

LOBO RA, KLETZKY DA, KAPTEIN EM, GOEBELSMANN U. Prolactin modulation of dehydroepiandrosterone sulfate secretion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 138:632,1980.

LOBO RA, GOEBELSMANN U. Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to incomplete 21-hydroxylase deficiency mimicking polycystic ovarian disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 138:720,1980.

LOBO RA, GRANGER L, GOEBELSMANN U, MISHALL DR. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 52(1), 156-8,1981.

LOBO RA, GOEBELSMANN U, HORTON R. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 57:393-97,1983.

LOBO RA, KLETZKY DA, CAMPEAU JD, DIZEREGA GS. Elevated bioactive luteinizing hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 39(5):674-78,1983.

LOBO RA, SHOUBE D, CHANG SP, CAMPEAU J. The control of bioactive luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 148(4):423-27,1984.

- LONGCOPE C, HUNTER R, FRANZ C. et al. Steroid secretion by the postmenopausal ovary. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 138:564-68,1980.
- LONGCOPE C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 15(2),213-228,1986.
- LORIC S, GUÉCHOT J, DURON F, AUBERT P, GIBAUDEAU J. Determination of testosterone in serum not bound by sex-hormone binding globulin: diagnostic value in hirsute women. *Clinical Chemistry* 34(9):1826-29,1988.
- MAKRIS A , RYAN RJ. Progesterone, androstenedione, testosterone, estrone and estradiol synthesis in hamster ovarian follicle cells. *Endocrinology* 96:694-701,1975.
- MANESH NB, GREENBLATH RB, CONIFF RF. Adrenal hyperplasia - a case report of delayed onset of the congenital form or an acquired form, *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 28:619-23,1968.
- MAROULIS GB, MANLIMOS FS, ABRAHAM GE. Comparison between urinary 17-ketosteroids and serum androgens in hirsute patients. *Obstetrics Gynecology* 49:454,1977.
- MAROULIS GB, ABRAHAM GE. Concentration of androgens and cortisol in the zones of the adrenal cortex. In: Genazzani AR, Thijssen JHH and Siiteri PK (eds). *Adrenal androgens*,49-53. New York, Raven Press,1980.
- MAROULIS GB. Evaluation of hirsutism and hiperandrogenemia. *Fertility and Sterility* 36:273-305,1981.

- MARSH JM, SAVARD K, LEMAIRE WJ. Steroidogenic capacities of the different compartments of the human ovary. In: James VHT, Merio and Giusti G (eds). The endocrine function of the human ovary 37-46. London, Academic Press, 1976.
- MAUVAIS-JARVIS P, CHARRONSOL G, BOBAS-MASSON F. Simultaneous determination of urinary androstenediol and testosterone as an evaluation of human androgenicity. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 36:452-9, 1973.
- MAUVAIS-JARVIS P, KUTTENN F, WRIGHT F. Testosterone 5- α -reduction in human skin as an index of androgenicity. In: James VHT, Serio M e Giusti G. The endocrine function of the human ovary. New York, Academic Press, p. 481-94, 1976.
- MAUVAIS-JARVIS P. Androgen metabolism in human skin: mechanism of control. In: Martini L e Motta M. Androgen and antiandrogens. New York, Academic Press p. 229-45, 1977.
- MAUVAIS-JARVIS P, KUTTENN F, MOWSZOWICZ I. Hirsutism. Monographs on Endocrinology. New York, Spring-Verloq, 1981.
- MAUVAIS-JARVIS P. Regulation of androgen receptor and α -reductase in the skin of normal and hirsute women. In: Clinics in Endocrinology and Metabolism. Androgen metabolism in hirsute and normal females. Eastburne, Saunders Company 15(2):307-17, 1986.
- MCCLAMROCK HD, BASS KM, ADASHI EY. Ovarian hyperandrogenism: the role of and sensitivity to gonadotropins. Fertility and Sterility 55(1):73-9, 1991.

MCKENNA TJ. Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. The New England Journal of Medicine 318(9):558-62,1988.

MCNATTY KP, MAKKRIS A, DE GRAZIA C, RAPIN D, RYAN KJ. The productions of progesterone androgens and estrogens by granulosa cells, theca tissue or stromal tissue from human ovaries in vitro. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 49:678-99,1979.

MOLTZ L, SCHWARTZ U, HAMMERSTEIN J, SORENSEN R. Hyperandrogenism:nonspecificity of dynamic function tests. Xth World Congress of Gynecology and Obstetrics, San Francisco. Abstract 2120:581,1982;

MOLTZ L. SCHWARTZ U, SORENSEN R, PICKARTZ H, HAMMERSTEIN J. Ovarian and Adrenal vein steroids in patients with nonneoplastic hyperandrogenism: selective catheterization findings. Fertility and Sterility 42(1):69-75,1984.

MOLTZ L, SCHWARTZ U. Gonadal and adrenal secretion in hirsute females. Clinics in Endocrinology and Metabolism 15(2):229-45,1986.

MORRIS NM, UNDERWOOD LE, EASTERLING W. Temporal relationship between basal body temperature nadir and luteinizing hormone surge in normal women. Fertility and Sterility 27:780,1976.

MOWSZOWICZ I, KIRCHOFFER MO, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Testosterone 5- α -reductase activity of skin fibroblasts increase with serial subcultures-mol cell. Endocrinology 17:41-50,1980.

- NAGAMANI N, LINGOLD JC, GOMEZ LG, et al. Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries. *Fertility and Sterility* 36:366,1981.
- NEW MI, DUPONT B, PANG S, POLLACK MS, LEVINE LS. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Recent Progress Hormone Research* 37:105, 1981.
- NEW MI, LORENZEN F, LERRER AJ, KOHN B, OBERFIELD SE, POLLACK MS, DUPONT B, STONER E, LEVY DJ, PANG S, LEVINE LS. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 57:320,1983.
- NEW MI, SPEISER PW. Genetics of adrenal steroid 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Reviews* 7(3),331-49,1986.
- NEW MI, WHITE PC, PANG S, DUPONT B, SPEISER PW. The adrenal hyperplasias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1881-1918,1989.
- NIESCHLAG E, LORIAUX DL, RUDER HJ et al. The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in man. *Journal of Endocrinology* 57:123-134,1973.
- ODELL W. Puberty In: *Endocrinology*, Leslie J (eds). DeGroot WB Saunders Company, Philadelphia, USA, 1989.
- OPPERMANN K, CHO MM, SPRITZER PM. LH serum levels in the differential diagnosis of hirsute women. *Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo* 35 (suppl):30,1991.
- OPPERMANN K, GIACOMELLI M, SPRITZER PM. Análise

discriminante em uma amostra de mulheres com hirsutismo. XX Congresso de Endocrinologia e Metabologia. Belo Horizonte, MG, 1992.

OPPERMANN K, CHOMM, SPRITZER PM. LH serum levels in the differential diagnosis of hirsute anovulatory women. (submitted to publication,1992).

ORSINI LF, VENTUROLI S, LORUSSO R, PLUCHINOTTA V, PARADISI R, BOVICELLI L. Ultrasonic findings in polycystic ovarian disease. Fertility and Sterility 43:709,1985.

PARISI L, TRAMONTINI M, DERCHI LE, CASCIANO S, ZURLI A, ROCCHI P. Polycystic ovarian disease:ultrasonic evaluation and correlations with clinical and hormonal data. Journal of Clinical Ultrasound 12:21,1984.

PARKER LN, CHANGE S,ODELL WD. Adrenal androgens in patients with chronic and marked elevations of prolactin. Clinical Endocrinology 8:1-5,1978.

PARKER LN, ODELL WD. Control of adrenal androgen secretion. Endocrine Reviews 1:392-400,1980

PARKER LN et al. A 60.000 molecular weight human pituitary glycopeptide stimulates adrenal androgen secretion. Endocrinology 113:2092-96,1983.

PATTON WC, BERGER MJ, THOMPSON IE, CHONG AP, GRIMES EM, TAYMOR ML. Pituitary gonadotropin responses to synthetic luteinizing hormone - releasing hormone in patients with typical and atypical polycystic ovary disease. American Journal Obstetrics and Gynecology 1:382-6,1975.

REBAR RW, YEN SSC, VANDERBERG G, NAFTOLIN F, EHARA Y,

- ENGBLOM S, RYAN KJ, RIVIER J, AMOSS M, GUILLEMIN R. Gonadotropin responses to synthetic LRF: Dose-response relationship in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 36:10,1973.
- REBAR R, JUDD HL, YEN SSC, RAKOFF J, VANDENBERG G, NAFTOLIN F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 57:1320,1976.
- REBAR RW. Practical evaluation of hormonal status. In: *Reproductive Endocrinology, Physiology, pathophysiology and Clinical Management*. Yen SSC e Jaff md (eds), WB saunders Company, Philadelphia, 441-99,1986.
- REICHSTEIN T, SHOPPEL CW. The hormones of the adrenal cortex. *Vitamons and Hormones* 1:346-413,1943.
- RICHARDS JS. Maturation of ovarian follicles: actions and interactions of pituitary and ovarian hormones on follicular cell differatiation. *Physiological Reviews* 60:51-89,1980.
- RITTMASER RS, LORIAUX DL. Hirsutism. *Annals of Internal Medicine*, 106:95-107,1987.
- RIVAROLA MA, SAEZ JM, JONES GS, MIGEON CJ. The secretion of androgens by rhe normal, polycystic and neoplastic ovaries. *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 121:82-90,1967.
- ROSENFELD RS, ROSENBERG BJ, FUKUSHIMA DK, HELLMAN L. A 24-hour secretory pattern of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfata. *Jopurnal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 40:850-55,1975.
- ROSENFELD RL. Plasma testosterone binding globulin and

indexes of the concentration of unbound androgens in normal and hirsute subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 32:717,1971.

ROSENFELD RL, EHRLICH EN, CLEARY RE. Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 34:92,1972.

ROSENFELD RL. Studies of the relation of plasma androgen levels to androgen action in women. *Journal Steroid Biochemistry* 6:695,1975.

ROSENFELD RL. Pilosebaceous physiology in relation to hirsutism and acne. In: *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 15(2),1986.

ROSENFELD RL, BARNES RB, CARA JF, LUCKY AW. Dysregulation of cytochrome P450c17 as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertility and Sterility* 53:785-91,1990.

RUUTIAINEN K, EKKOLA R, GRONROOS MA, KAIHOLA HL. Androgen parameters in hirsute women: correlations with body mass index and age. *Fertility and Sterility* 50:255-59,1988.

RYAN KJ, PETRO Z. Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and thecal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 26:46-52,1966.

SAVARD K, MARSH JM, RICE BF. Gonadotropis and ovary steroidogenesis. *Recent Progress in Hormone Research* 2:285-365,1965.

SERAFINI P, LOBO RA. Increased 5- α -reductase activity in idiopathic hirsutism. *Fertility and Sterility*

43:74,1985.

SMITH OW, OFFNER P, VENA RL. In vitro conversion of testosterone 4 C14 to androgens of the 5-alfa-androtane series by a normal human ovary. Steroids 24:311-15,1974.

SOUTHREN AL, OLIVO J, GORDON GG, VITEK J, BRENER J, FAFFI F. The conversion of androgens to estrogens in hyperthireoidism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 38:207-14,1974.

SPEISER PW, DUPONT B, RUBINSTEIN P, PIAZZA A, KASTELAN A, NEW MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. American Journal Hum Genet 37:650,1985.

SPEISER PW, NEW MI, WHITE PC. Molecular genetic analysis of non-classic steroid 21-hydroxylase deficiency associated with HLA B14;Dr1. New England Journal of Medicine 319:19-23,1988.

SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. The polycystic ovary . In: Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility,220-231,1989. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland,USA.

SPRITZER PM, KUTTENN F.L'hirsutism, comment s'en débarrasses? Presse Medicine 14:1065-6,1985.

SPRITZER PM, KUTTENN F. Aspectos praticos no diagnóstico e tratamento do hirsutismo. Revista AMRIGS 30(4):259-62,1986.

SPRITZER PM, KUTTENN . Hiperandrogenismo e controle da função gonadotrófica. Revista Pesquisa Médica 22(1):32-5,1988.F

SPRITZER PM, OPPERMAN K. CHO. Etiological diagnosis of

hirsutism. XII Congresso Panamericano de Endocrinologia p 101, Recife,1990.

SPRITZER PM, OPPERMANN K, CHO MM. LH response to LHRH in hirsute patients. XX Congresso Panamericano de Endocrinologia ,p 179,Recife,1990.

SPRITZER P, BILLAUD L, THALABARD JC, BIRMAN P, MOWSZOWICZ I, RAUX-DEMAV MC, CLAIR F, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism 70:642-646,1990.

STEIN IF, LEVENTHAL ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. American Journal Obstetrics and Gynecology 29:181,1935.

STEIN IF. Duration of infertility following ovarian wedge resection. Western Journal Surgery 72:237,1964.

STULBERG DL, CARUTHERS BS. Hirsutism - a practical approach to improving physical and mental well-being. Post Graduate Med 87(8):199-208, 1990.

TAKAI I, TAIT S, TAKAKURA K, MORI T. THREE TYPES OF POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME IN RELATION TO ANDROGENIC FUNCTION. Fertility and Sterility 56(5):856-62,1991.

TANABE K, GAGLIANO P, CHANNING CP et al. Levels of inhibin F-activity and steroids from human follicular fluid from normal women and women with polycystic ovary disease. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 57:24,1983.

TOAF B et al. Role of androgenic hyperactivity in

- anovulation. *Fertility and Sterility* 29:407,1978.
- VAITUKAITIS H, DALE SL, MELBY JC. Role of ACTH in the secretion of free DHA and its sulfate ester in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 29:1443-47. 1969.
- VERMUELEN A, RUBENS R. Adrenal virilism In: James VHT (ed). *The adrenal gland* 259-282. New York:Raven Press,1970.
- VERMUELEN A, STOICA T, VERDONCK F. The apparent free testosterone concentration an index of androgenicity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 33:759,1971.
- VERMUELEN A, ANDU S. Prolactin and adrenal androgen secretion. *Clinical Endocrinology* 8:295-303,1978.
- VOIGHT W, FERNANDES EP, ASIA SL. Transformation of testosterone into 17-beta-hydroxi-5-alfa-androstan-3-one by microsomal preparations of human skin. *Journal Biological Chemistry* 245:5594-99,1970
- WALDSTREICHER J, SANTORO NF, HALL JE, FILLICORI M, CROWLEY WF. Hyperfunction of the polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 54:490,1988.
- WANG CF, LASLEY BL, LEIN A, YEN SSC. The functional changes of the pituitary gonadotropins during the menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 42(4):718-28,1976.
- WARD PJ, GRANT JK. The metabolism of 4 14C progesterone by

adrenocortical tissue from patients with Cushing's syndrome. *Journal of Endocrinology* 26:139-47,1963.

WEIL J, BIDLINGMAIER F, SIPPELL WG, BUTENANDT D, KNORR D. Comparison of two tests of heterozygosity in congenital hyperplasia. *Acta Endocrinologica* 91:109-21,1979.

WHITE PC, NEW MI. Genetic basis of endocrine disease 2: congenital adrenal hyperplasia due 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 74(1):6-11,1992.

WRIGHT F, MOWSZOWICZ I, MAUVAIS-JARVIS P. Urinary 5- α -androstane-3 α , 17- β diol radioimmunoassay: a new clinical evaluation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 47:850-54,1978.

YEN SSC, VELA P, RANKIN J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 30:435,1970.

YEN SSC, REBAR R, NANDENBERG G, EHARA Y, SILER T. Pituitary gonadotropin responsiveness to the synthetic LRF in normal and abnormal hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Reproductive Fertility* 20:137,1973.

YEN SS, LASLEY BL, WANG CF, LEBLANC H, SILER TM. The operating characteristics of the hypothalamic-pituitary-system during the menstrual cycle and observations of biological action of somatostatin. *Recent Progress in Hormone Research* 31:321-63,1975.

YEN SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clinicals*

Endocrinology 12:177-208,1980.

YEN SSC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In: Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management. Yen SSC e Jaffe MD (eds), W B Saunders Company, Philadelphia, 441-99,1986.

YOUNG RL, GOLDZIEHER JW. Clinical manifestations of polycystic ovarian disease. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 17(4):621-35,1988.

ZELEZNIK JF et al. Granulosa cell maturation in the rat: increased binding of human chorionic gonadotropin following treatment with follicle stimulating hormone in vivo. Endocrinology 95:818-25,1974.

8. APÊNDICE

8.1. ESTIMAÇÃO SEMI-QUANTITATIVA DO HIRSUTISMO MÉTODO DE FERRIMAN E GALLWAY

LOCALIZAÇÃO	NOTA	DEFINIÇÃO
Lábio Superior	1	alguns pêlos nas comissuras
	2	vários pêlos nas comissuras
	3	vários pêlos das comissuras à metade da linha média
	4	pêlos cobrindo todo o lábio superior
Mento	1	alguns pêlos difusos
	2	pêlos difusos com algumas zonas de concentração
	3-4	coberuta completa leve ou importante

Tórax	1	pêlos peri-areolares
	2	pêlos sobre a linha média, além dos precedentes
	3	fusão das 2 zonas com 3/4 do tórax coberto
	4	cobertura completa
Região Dorsal	1	alguns pêlos difusos
	2	vários pêlos, sempre difusos
	3-4	cobertura completa leve ou espessa
Região Lombar	1	tufos de pêlos na região sacra
	2	com extensão lateral
	3	3/4 coberto
	4	cobertura total
Abdomem Superior	1	alguns pêlos sobre a linha média
	2	vários pêlos sobre a linha média
	3-4	1/2 coberto ou cobertura total

Abdomem Inferior	1	alguns pêlos sobre a linha média
	2	vários pêlos sobre a linha média
	3	banda de pêlos sobre a linha média
	4	pilosidade em forma de triângulo invertido
Braço	1	pêlos esparsos, até 1/4 da superfície do membro
	2	pilosidade mais importante, sem estar totalmente coberto
	3-4	cobertura completa leve ou importante
Antebraço	1,2,3,4	cobertura completa da face dorsal; 1 e 2, leve, 3 e 4, densa
Coxas	1,2,3,4	como o braço
Pernas	1,2,3,4	como o antebraço

8.2 RESULTADOS HORMONAIS INDIVIDUAIS DO
GRUPO CONTROLE (n=13)

8.2.1. ESTRADIOL E ANDRÓGENOS

N	E2	T	A	DHEAS
1	99,0	0,54	1,65	220,0
2	118,5	0,43	4,00	270,0
3	104,0	0,25	2,50	135,0
4	80,00	0,14	0,50	45,0
5	35,70	1,40	2,00	420,0
6	39,50	0,45	1,80	120,0
7	30,00	0,30	1,42	135,0
8	48,00	0,65	1,00	200,0
9	25,50	0,43	2,05	190,0
10	72,00	0,48	3,60	300,0
11	00,00	0,24	2,40	60,0
12	00,00	1,00	4,50	335,0
13	00,00	0,68	5,00	245,0
MÉDIA	65,22 ±	0,54±	2,49 ±	205,77 ±
+_DP	33,99	0,34	1,38	108,80
	pg/ml	ng/ml	ng/ml	ug/dl

8.2.2. TESTES FUNCIONAIS

TESTE DO LHRH

N	LHb	DeltaLH	FSHB	DeltaFSH
1	4,20	4,00	3,20	1,50
2	2,60	10,60	7,20	4,30
3	3,50	7,70	7,40	3,60
4	2,10	5,10	6,00	3,70
5	2,70	4,20	9,50	2,60
6	3,70	8,80	9,00	3,40
7	5,70	4,90	11,00	5,50
8	7,20	0,40	3,60	9,40
9	2,00	13,80	5,00	2,20
10	7,60	8,20	6,00	2,90
11	2,40	7,60	6,00	4,50
12	2,80	2,50	4,90	3,10
13	3,50	9,50	7,00	3,70
MÉDIA	3,85	7,35	6,60	3,88
+_DP	+_1,86	+_4,41	+_2,27	+_1,95
LIMITE SUPERIOR		14,70		7,70
(percentil 90)				

TESTE DO ACTH (17OHP)

N	17OHPb	17OHP60
1	0,23	1,95
2	1,10	2,30
3	0,42	1,76
4	0,30	4,20
5	0,42	1,10
6	0,94	1,77
7	0,65	4,10
8	0,25	3,50
9	0,34	2,30
10	1,10	2,50
11	1,35	2,00
12	0,76	2,25
13	0,54	1,97
MÉDIA	0,65	2,44
+_ DP	+_0,37	+_0,93
LIMITE SUPERIOR (percentil 95)	1,37	4,26