

ANGELO BARRIONUEVO GIL JUNIOR<sup>1</sup>

ANA PAULA RODRIGUES REZENDE<sup>2</sup>

ANSELMO VERLANGIERI DO CARMO<sup>3</sup>

ERICO ISAIAS DUARTE<sup>2</sup>

MÁRCIA MARLY WINCK YAMAMOTO DE MEDEIROS<sup>4</sup>

SEBASTIÃO FREITAS DE MEDEIROS<sup>5</sup>

# Participação dos androgênios adrenais na síndrome dos ovários policísticos

*Adrenal androgen participation in the polycystic ovary syndrome*

## Artigo original

### Palavras-chave

Hiperandrogenismo  
Síndrome dos ovários policísticos  
Resistência à insulina  
Cortrosina  
Glândulas suprarrenais  
Hormônio adrenocorticotrópico

### Keywords

Hyperandrogenism  
Polycystic ovary syndrome  
Insulin resistance  
Cortrosyn  
Adrenal glands  
Adrenocorticotrophic hormone

### Resumo

**OBJETIVO:** reavaliar a função adrenal em pacientes com síndrome dos ovários policísticos, após a introdução dos critérios de Roterdã. **MÉTODOS:** estudo descritivo de corte transversal, incluindo 53 pacientes com média de idade de  $26 \pm 5,1$  anos. Glicose, hemoglobina glicada, lipídios, estradiol, progesterona, 17-OHP4, DHEAS, FSH, LH, TSH, PRL, androstenediona, tiroxina livre, insulina, testosterona total, SHBG e índice de androgênios livres foram estimados. Resistência à insulina, examinada pelo modelo homeostático, foi admitida com índice  $\geq 2,8$ . A resposta adrenal à cortrosina foi avaliada pelo incremento hormonal observado após 60 minutos e área sobre a curva. **RESULTADOS:** entre as 53 pacientes elegíveis, hiperandrogenismo bioquímico foi encontrado em 43 (81,1%). Trinta e três delas, com idade de  $25,1 \pm 5,0$  anos, apresentaram hiperandrogenismo adrenal (62,2%), pesavam  $74,9 \pm 14,9$  kg; tinham IMC de  $28,8 \pm 6,0$  e razão cintura/quadril de  $0,8 \pm 0,1$ . DHEAS foi  $>6,7$  nmol/L em 13 (39,4%) e androstenediona  $>8,7$  nmol/L em 31 (93,9%). Cortisol, 17-OHP4, A e progesterona tiveram incremento de 153%, 163%, 32% e 79%, respectivamente. O modelo usado para avaliar a resistência à insulina foi  $>2,8$  em 14 (42,4%). Não foi encontrada correlação entre as concentrações de insulina ou estradiol com as de cortisol ou androgênios. **CONCLUSÕES:** a utilização de múltiplos parâmetros hormonais revela alta prevalência de hiperandrogenismo bioquímico na SOP, sendo que as adrenais têm participação em dois terço dos casos. Níveis de estradiol e insulina não influenciam a secreção adrenal de androgênios e cortisol.

### Abstract

**PURPOSE:** to reassess the adrenal function of patients with PCOS after the introduction of the Rotterdam's criteria. **METHODS:** descriptive and cross-sectional study including 53 patients  $26 \pm 5.1$  years old. Glucose, glycosylated hemoglobin, lipids, estradiol, progesterone, 17-OHP4, DHEAS, FSH, LH, TSH, PRL, androstenedione, free thyroxine, insulin, total testosterone, SHBG, and free androgen index were measured. Insulin resistance was considered to be present with a homeostatic model assessment index  $\geq 2.8$ . The adrenal response to cortrosyn was assessed by the hormonal rise observed at 60 minutes, and by the area under the response curve. **RESULTS:** biochemical hyperandrogenism was found in 43 of 53 eligible patients (81.1%). Thirty-three women had adrenal hyperandrogenism (62.2%). The weight of these 33 women, aging  $25.1 \pm 5.0$  years, was  $74.9 \pm 14.9$  kg, BMI was  $28.8 \pm 6.0$  and the waist/hip ratio was  $0.8 \pm 0.1$ . DHEAS was  $>6.7$  nmol/L in 13 (39.4%) and androstenedione was  $>8.7$  nmol/L in 31 (93.9%). The increments in 17-OHP4, cortisol, A, and progesterone were 163%, 153%, 32%, and 79%, respectively. The homeostatic insulin resistance model was  $>2.8$  in 14 (42.4%). Insulin and estradiol were not correlated with cortisol or androgens. **CONCLUSIONS:** the use of multiple endocrine parameters showed a high prevalence of biochemical hyperandrogenism in patients with PCOS. Two thirds of the patients had adrenal hyperandrogenism, and estradiol and insulin did not influence adrenal secretion.

### Correspondência:

Sebastião Freitas de Medeiros  
Rua Almirante Henrique Pinheiro Guedes, 195 – Duque de Caxias  
CEP 78043-306 – Cuiabá (MT), Brasil  
Fone: (65) 3322-2017  
Fax: (65) 3623-0079  
E-mail: de.medeiros@terra.com.br

### Recebido

30/9/10

### Aceito com modificações

23/11/10

Ambulatórios de Anovulação Crônica e Esterilidade Conjugal do Hospital Universitário Júlio Müller e Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva e Menopausa, Cuiabá (MT), Brasil.

<sup>1</sup> Médico do Hospital Universitário Júlio Müller da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT Cuiabá (MT), Brasil – Professor de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Cuiabá – UNIC – Cuiabá (MT), Brasil.

<sup>2</sup> Médicos Residentes em Ginecologia e Obstetrícia, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT – Cuiabá (MT), Brasil.

<sup>3</sup> Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT – Cuiabá (MT), Brasil.

<sup>4</sup> Médica do Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva e Menopausa – Cuiabá (MT), Brasil.

<sup>5</sup> Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT Cuiabá (MT), Brasil – Médico do Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva e Menopausa – Cuiabá (MT), Brasil.

## Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), com prevalência variando entre 2,2 e 26%, segue com vários aspectos fisiopatológicos indefinidos<sup>1</sup>. Como a população anteriormente classificada com esta síndrome é muito heterogênea, sua definição tem sido matéria de debates nas últimas duas décadas. A primeira tentativa de padronizar critérios diagnósticos, proposta em reunião de especialistas promovida pelo Instituto de Saúde dos Estados Unidos (NIH) em 1990, foi publicada em 1992 e definiu como SOP a existência de anovulação crônica, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e exclusão de hiperprolactinemia, disfunções da tireoide, alterações adrenais e tumores de ovários ou adrenal<sup>2</sup>. Como esta definição não fazia menção aos aspectos ultrassonográficos ovarianos, não obteve grande aceitação, e as Sociedades Norte-Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) realizaram reunião para consenso, em Roterdã<sup>3</sup>. A partir desta reunião, foi proposto que a SOP deve incluir pacientes com pelo menos dois dos critérios: oligo-ovulação ou anovulação crônica, sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo, ovários policísticos ao ultrassom e manutenção dos mesmos critérios de exclusão: hiperprolactinemia, hipotireoidismo, hiperplasia adrenal congênita clássica e não clássica, doença de Cushing e tumores de ovário ou adrenal secretores de androgênios<sup>3</sup>.

Os critérios de Roterdã expandiram os do NIH, incluindo os pacientes com ovários policísticos, hiperandrogenismo e ovulação normal ou com ovários policísticos oligo/anovulação sem sinais de hiperandrogenismo. A plausibilidade de que estes dois fenótipos devem ser incluídos na SOP foi examinada recentemente<sup>4,5</sup>, concluindo-se que há inexistência de dados robustos na literatura que corroborem a inclusão dos pacientes com ovários policísticos ao ultrassom sem sinais de hiperandrogenismo, ainda que possam ter oligo ou anovulação. Em resumo, temos como critérios atuais para definir a SOP: hiperandrogenismo clínico ou bioquímico oligo/anovulação e/ou ovários policísticos pelo ultrassom e exclusão de hiperprolactinemia, disfunções da tireoide, hiperplasia adrenal de manifestação tardia e tumores de ovário ou adrenal produtores de androgênios<sup>4,5</sup>. Deve-se também considerar no diagnóstico a variação temporal entre o início da síndrome e o desenvolvimento do conjunto de sinais e sintomas, incluindo o aspecto policístico ovariano<sup>6</sup>.

Na SOP, adrenais e ovários participam da produção excessiva de androgênios. A elevação dos androgênios ovarianos é mais prevalente e implica principalmente o aumento da testosterona (T), como resultado do hiperestímulo do LH, amplificado pela insulina ou pelo aumento

intrínseco da secreção destes androgênios nas células da teca<sup>7</sup>. A elevação dos androgênios adrenais ocorre em 20 a 60% das pacientes com SOP<sup>8,9</sup>, sendo manifestada por níveis elevados do sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS), 11 $\beta$ -hidroxiandrostenediona (11 $\beta$ -OHA), deidroepiandrosterona (DHEA), androstenediol e androstenediona<sup>10</sup>. Os mecanismos do hiperandrogenismo adrenal na SOP não estão totalmente esclarecidos, sendo que maior catabolismo do cortisol<sup>11</sup> e/ou resposta amplificada dos androgênios adrenais a níveis normais de ACTH têm sido propostos<sup>10</sup>.

Com a introdução de novos imunoenaios e novos critérios diagnósticos, é recomendável a repetição dos estudos epidemiológicos e clínicos anteriores. Após definição dos parâmetros clínico-laboratoriais atuais e definição dos critérios de exclusão para o diagnóstico da SOP, o perfil da secreção dos androgênios adrenais destas pacientes não foi ainda examinado. Os estudos que precederam esta padronização mostraram que os androgênios adrenais estariam elevados em até 60% das vezes, mas é possível que existam vieses nos estudos mais antigos pela possibilidade de terem incluído indivíduos com condições clínicas que hoje seriam excludentes. Tendo-se em conta a existência de uma lacuna entre as informações obtidas antes e depois da padronização diagnóstica, o presente estudo tem como objetivo reexaminar a secreção de androgênios adrenais após introdução dos critérios de Roterdã para o diagnóstico da SOP.

## Métodos

Todas as pacientes foram atendidas prospectivamente no Ambulatório de Anovulação Crônica do Hospital Universitário Júlio Muller e no Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva e Menopausa, segundo protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local desde o início de 2003. O TCLE foi aplicado na primeira entrevista, independentemente de a paciente ter ou não o diagnóstico de SOP confirmado. Inicialmente, foram excluídas as pacientes que tivessem feito uso de esteroides sexuais ou sensibilizadores de insulina nos últimos seis meses e aquelas com hiperprolactinemia, hipotireoidismo ou disfunção das enzimas 21-hidroxilase, 11-hidroxilase e 3- $\beta$  hidroxisteroide desidrogenase, ou tumores de ovário e adrenal já diagnosticados. Cinquenta e três pacientes com SOP, diagnosticadas de acordo com os critérios de Roterdã<sup>3</sup> revistos por Azziz<sup>4</sup>, foram elegíveis. Estas pacientes tinham média de idade de 26,0 $\pm$ 5,1 anos; 66,1% eram brancas, 17% negras, 1,9% indígenas e 15% miscigenadas; 64,1% eram casadas, 32,1% solteiras, uma paciente era viúva e outra não declarou seu estado civil. Em relação à escolaridade, 13% das pacientes tinham concluído apenas o primeiro grau, 49% tinham concluído o segundo grau

e 20,8% cursavam ou tinham concluído o terceiro grau. Tabagismo foi identificado em 7,6%, etilismo social em 26,7% e sedentarismo em 73,3%. Acne foi diagnosticada em 47,2% das pacientes, hirsutismo em 30,2%, *acantosis nigricans* em 26,4%, esterilidade conjugal em 45,3% e ciclos com intervalos >34 dias/amenorreia em 75%. Duas dessas pacientes (3,8%) foram excluídas após primeira avaliação por apresentarem níveis de 17OHP4 >30 nmol/l 60 minutos após teste dinâmico com cortrosina e 18 foram excluídas por não apresentarem hiperandrogenismo de fonte adrenal, objeto deste estudo. Nas 33 pacientes incluídas na análise, a idade foi de 25,1±5,0 anos. A altura foi medida no estadiômetro de Harpenden (Holtain Limited, England) com a paciente em pé, sem sapatos, calcanhares afastados em 20-25 cm e cabeça na posição horizontal. O peso foi verificado com a paciente usando apenas vestes leves, aproximando-se para o 0,1 kg mais próximo. O índice de massa corporal (IMC), usado para medir a adiposidade total, foi calculado com o peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m<sup>2</sup>). Este parâmetro foi escolhido por apresentar a melhor correlação com a massa gorda total<sup>12</sup>. A circunferência da cintura, usada para medir a adiposidade visceral, foi medida em centímetros com a paciente em pé, no plano horizontal, a meia distância da crista ilíaca e à margem do arco costal inferior. A circunferência do quadril foi medida no plano da circunferência máxima sobre as nádegas, arredondando-se para o 0,5 cm mais próximo<sup>13</sup>.

A superfície corporal foi estimada pela fórmula  $[\text{altura}(\text{cm}) \times \text{peso}(\text{kg})/3600]^{1/2}$ <sup>14</sup>. O volume ovariano e a distribuição dos folículos <10 mm e área do estroma foram examinados por ultrassonografia, usando transdutor vaginal com frequência de 5-MHZ. (Voluson® E8, GE Healthcare, Inglaterra). O volume ovariano foi calculado pela fórmula para comprimento, largura e altura:  $0,5233 \times D1 \times D2 \times D3$ , onde D1, D2, D3 foram tomados como diâmetros máximos. Ovários policísticos foram definidos pela presença de 12 ou mais folículos em pelo menos um dos ovários, medindo 2 a 9 mm em diâmetro, e/ou volume ovariano >10 mL ao ultrassom<sup>3</sup>.

Os testes bioquímicos foram realizados no Laboratório Central do Hospital Universitário Julio Muller.

As amostras de sangue foram colhidas até o quinto dia do início do fluxo menstrual ou, estando a paciente em amenorreia, em qualquer dia, independentemente do tempo transcorrido desde a última menstruação, tendo-se o cuidado de marcar as colheitas com a dosagem de progesterona para certificação de que a amostra não tenha sido colhida após eventual ovulação. Os resultados foram validados sempre que os níveis de progesterona fossem ≤1,0 ng/mL (<8,0 nmol/L). Foram colhidos pela manhã 20 mL de sangue após 10-12h de jejum. A concentração de glicose plasmática foi estimada pela reação

de oxidase (Beckman Glucose analyzer, Fullerton, CA, USA). Hemoglobina glicada foi estimada por cromatografia líquida de alta performance – HPLC (Bio-Rad Laboratories, Hércules, CA, USA). Colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e colesterol de alta densidade (HDL) foram estimados pelos métodos enzimáticos (Wiener Lab BT 3000 plus, Rosário, Argentina). O colesterol de baixa densidade (LDL) foi calculado pela fórmula:  $\text{CT-HDL}-(\text{TG}/5)$ <sup>15</sup>.

O hiperandrogenismo clínico foi definido apenas pela presença de acne ou hirsutismo ao exame físico da paciente, e o hiperandrogenismo bioquímico foi definido por níveis de testosterona total ≥70 ng/mL, sulfato de hidroepiandrosterona ≥248 µg/dL (6,7 µmol/L) androstenediona ≥245 ng/mL (8,7 nmol/L) e índice de androgênio livre (IAL) ≥7<sup>16</sup>. O índice de androgênios livres foi estimado pela equação:  $\text{testosterona total (nmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)} \times 100$ . O hiperandrogenismo adrenal foi definido primariamente por níveis basais de DHEAS (>6,7 µmol/L) e, com menor poder discriminatório, da androstenediona >8,7 nmol/L. Resistência à insulina (RI) foi definida por níveis basais de insulina >12,2 µU/mL, SHBG <20 nmol/L ou pelo resultado do modelo homeostático HOMAR-RI  $(\text{Go nmol/L} \times \text{Io } \mu\text{U/mL}/22,5) \geq 2,8$ <sup>17,18</sup>.

A hiperplasia adrenal de manifestação tardia foi excluída no início do estudo quando os níveis basais de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP4) fossem > (5 ng/mL / >15 nmol/L); quando eram ≥2 e <5 ng/mL as pacientes foram incluídas no estudo e submetidas ao teste da cortrosina. Além disso, considerando a possibilidade de falso-negativo com o limite de 2 ng/mL, todas as pacientes com resultados de 17-OHP4 ≥1,0 ng/mL e <2,0 ng/mL foram também submetidas ao teste. A deficiência da enzima 21-hidroxilase foi definitivamente excluída por níveis de 17-OHP4 <10 ng/mL (30 nmol/L) 60 minutos após o estímulo com ACTH sintético<sup>19</sup>. A deficiência da 3β-hidroxiesteroide desidrogenase foi excluída com níveis basais de 17-hidroxipregnenolona (17-OHPE) <15 nmol/L; deficiência de enzima 11-hidroxilase foi descartada pelos níveis de 11-deoxicortisol <8 ng/mL (<0,2 µmol/L)<sup>10,20</sup>.

O teste da cortrosina foi realizado entre 8:00-9:00h após jejum de 12 horas, com a paciente sentada. Após punção venosa e fixação de cateter heparinizado, colheu-se 5 mL de sangue em tubo vacutainer® (Becton Dickison UK Ltd, Plymouth, Inglaterra). Fez-se então injeção em bolus de 0,25 mg de ACTH 1-24 sintético (Synacthen®, Novartis Pharmaceuticals, NJ, USA), colhendo-se novas amostras 30 e 60 minutos depois para dosagem de 17OHP4, cortisol, androstenediona e progesterona. A resposta de cada hormônio foi avaliada pela área sob a curva (ASC) com inclusão do valor basal, pela regra do

trapézio e pelo incremento máximo ( $\Delta$ ), determinado como a diferença do valor basal do valor máximo alcançado dividido pelo valor basal.

Considerou-se resposta adrenal exagerada quando os níveis do cortisol 30 min após o estímulo foram  $>18 \mu\text{g/dL}$  ou fossem aumentados em pelo menos  $7 \mu\text{g/dL}$ <sup>11</sup>. Esta resposta foi considerada ainda amplificada quando os níveis de 17-OHP4 foram  $>15 \text{ nmol/L}$  e  $<30,3 \text{ nmol/L}$  30 e 60 minutos após injeção da cortrosina. A progesterona plasmática foi medida por quimioluminescência, mostrando coeficiente de variação intraensaio de 4,6% e interensaio entre 3,3 e 3,8% nas diferentes concentrações. As concentrações de testosterona total e SHBG foram determinadas por eletroquimioluminescência. A imprecisão intraensaio da testosterona total foi de 2,1% e interensaio de 3,8%. A variação da SHBG no mesmo ensaio foi de 4,1% e em diferentes ensaios de 5,4%. 17-OHP4, androstenediona, DHEAS, cortisol, FSH, LH, prolactina, TSH e tiroxina livre foram medidos por quimioluminescência. Os coeficientes de variação intraensaio não excederam 5% para estes hormônios examinados e os coeficientes de variação interensaios foram  $<8\%$ . Todos os ensaios foram realizados usando kits comerciais, seguindo instruções dos fabricantes.

Os resultados são resumidos em figuras ou tabelas. A distribuição de todos os dados foi examinada pelo teste de Lilliefors. Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média (X) e desvio padrão (DP); variáveis com distribuição não paramétrica são apresentadas por mediana e intervalo de confiança (IC) de 95%. Correlações entre variáveis paramétricas (insulina, DHEAS, androstenediona) foram feitas pelo coeficiente de Pearson (r) e entre variáveis não paramétricas (insulina, progesterona, 17OHP4, estradiol, cortisol) pelo coeficiente de correlação por postos de Spearman (rho). Significância das comparações foi examinada pelo teste t de Student não pareado ou teste das proporções. Valores de p menores que 0,05% foram considerados com significância estatística.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário *Julio Muller* da Universidade Federal de Mato Grosso.

## Resultados

Em média, as 53 pacientes inicialmente elegíveis tinham altura de  $1,6 \pm 0,1 \text{ m}$ , peso corporal de  $75,7 \pm 8,8 \text{ kg}$ , IMC de  $30,1 \pm 7,8$  e razão cintura quadril de  $0,8 \pm 0,1$ . O volume ovariano foi de  $11,5 \pm 4,3 \text{ cm}^3$ . Hiperandrogenismo bioquímico foi encontrado em 43/53 (81,1%) das pacientes com SOP, sendo IAL  $>7$  em 60,9%, testosterona  $\geq 70 \text{ ng/dL}$  em 37,5%, androstenediona  $>8,7 \text{ nmol/L}$  em 58,5% e

DHEAS  $\geq 6,7 \text{ nmol/L}$  em 29,2%. Vinte e duas pacientes (41,5%) tinham níveis basais de insulina  $>12,2 \mu\text{U/L}$  e em 16 entre 42 (38,0%) a SHBG foi  $<20 \text{ nmol/L}$ . Em 22 de 47 (46,8%), o HOMA-RI foi  $\geq 2,8$ .

Os dados antropométricos das 33 pacientes com hiperandrogenismo adrenal incluídas na análise são mostrados na Tabela 1. Nestes pacientes, o volume ovariano foi de  $12,1 \pm 3,9 \text{ cm}^3$ . Parâmetros bioquímicos e concentrações basais dos hormônios avaliados são mostrados nas Tabelas 2 e 3. Insulina basal  $>12,2 \mu\text{U/L}$  foi encontrada em 14/33 (42,4%), SHBG  $<20 \text{ nmol/L}$  em 11/27 (40,7%) e HOMA-RI  $>2,8$  em 14/29 (48,3%). Dentre estas 33 pacientes com hiperandrogenismo adrenal, o DHEAS foi  $>6,7 \mu\text{mol/L}$  em 13/33 (39,4%) pacientes e a androstenediona foi  $>8,7 \text{ nmol/L}$  em 31/33 (93,4%); 26 (78,8%) tinham 17-OHP4  $\leq 2 \text{ ng/mL}$  ( $\leq 6 \text{ nmol/L}$ ) e 7 (21,2%) entre 2,1 ng/mL e 3,1 ng/mL (6,3-9,3 nmol/L). Sessenta minutos após injeção de ACTH 1-24, 29/33 (87,8%) tiveram as concentrações de 17-OHP4 entre 2-10 ng/mL (6-30 nmol/L), sendo que em 7 (21,2%) as concentrações ficaram entre 15 e 30 nmol/L 30 minutos após a injeção da cortrosina. Vinte e oito pacientes (90,3%) mostraram a resposta do cortisol  $>18 \mu\text{g/dL}$  ou aumento deste corticosteroide em relação ao basal, de  $7 \mu\text{g/dL}$ .

A resposta adrenal ao estímulo com ACTH-1-24 é mostrada na Tabela 4. No exame de possível influência da insulina sobre a esteroidogênese adrenal em condições basais, não se detectou correlação entre as concentrações de insulina e DHEAS ( $r=-0,2$ ;  $t=-1,2$ ;

**Tabela 1 - Características antropométricas das mulheres com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal**

Variáveis	n	Média	DP
Idade (anos)	33	25,1	5,0
Peso (kg)	31	74,9	14,8
Estatura (m)	27	1,6	0,05
Superfície corporal (m <sup>2</sup> )	27	1,8	0,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27	28,8	6,0
Cintura (cm)	26	91,3	13,8
Quadril (cm)	26	107,4	12,9
Razão C/Q	26	0,85	0,08

IMC: índice de massa corporal; C: cintura; Q: quadril.

**Tabela 2 - Parâmetros bioquímicos das mulheres com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal**

	n	Média	DP	Mediana	IC95%
Colesterol total (mmol/L)*	29	4,9	0,9	4,7	(4,4-5,1)
Triglicerídeos (mmol/L)	29	1,6	0,9	1,5	(1,1-1,8)
HDL-C (mmol/L)	26	1,2	0,3	1,2	(1,1-1,3)
LDL-C (mmol/L)	26	2,9	0,9	2,7	(2,3-3,0)
Glicemia (mmol/L)	30	4,8	0,7	4,8	(4,5-5,0)
Hemoglobina glicada (%)*	21	9,3	9,6	7,1	(2,9-11,2)

\*Distribuição não paramétrica.

**Tabela 3** - Níveis hormonais basais em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal

Exames	n	Média	DP	Mediana	IC95%
Insulina (pmol/L)	31	94,5	61,8	79,2	(57,4-100,9)
17-OH progesterona (nmol/L)*	33	4,5	2,3	4,2	(3,4-5,0)
TSH (μUI/mL)*	31	2,0	1,3	1,8	(1,3-2,2)
Tiroxina livre (pmol/L)*	28	15,3	21,6	15,3	(7,3-23,3)
Prolactina (pmol/L)*	33	545,7	286,2	466,5	(368,3-564,2)
SHBG (nmol/L)	26	27,7	14,5	24,5	(18,9-30,0)
DHEAS (μmol/L)	30	5,7	2,6	5,6	(4,7-6,6)
Progesterona (nmol/L)	26	1,5	1,0	1,5	(1,0-1,9)
Cortisol (nmol/L)*	32	300,7	221,7	328,9	(222,7-378,8)
Índice androgênios livres (IAL) (%)	24	11,1	6,5	10,0	(7,4-12,6)
Androstenediona (nmol/L)	29	12,8	4,0	12,2	(10,8-13,7)
Testosterona total (nmol/L)	29	2,6	1,2	2,4	(2,0-2,9)
Estradiol (pmol/L)	23	198,2	63,6	183,6	(157,6-209,6)

\*Distribuição não paramétrica.

**Tabela 4** - Resposta adrenal ao estímulo com ACTH 1-24 nas pacientes com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal

Hormônio	Incremento (0'-60')	Área sob a curva (nmol/L 60 min.)	
	Δ (IC95%)	Média	DP
Cortisol (nmol/L)	153 (118-202)	35355	7165
Androstenediona (nmol/L)	32 (22-38)	920,6	392,1
17-hidroxiprogesterona (nmol/L)*	163 (82-244)	561,0	247,4
Progesterona (nmol/L)	79 (34-124)	127,7	60,3

\*Distribuição não paramétrica.

$p=0,2$ ), insulina e 17-OHP4 ( $\rho=0,06$ ;  $t=0,9$ ;  $p=0,7$ ), insulina e androstenediona ( $r=0,2$ ;  $t=0,9$ ;  $p=0,3$ ), insulina e cortisol ( $\rho=-0,3$ ;  $t=0,1$ ;  $p=0,9$ ) ou insulina e progesterona ( $\rho=-0,35$ ;  $t=-1,4$ ;  $p=0,2$ ). Do mesmo modo, as concentrações de insulina não mostraram correlação com os níveis destes esteroides após estímulo com ACTH 1-24 (dados não mostrados). Também não se observou correlação entre níveis de estradiol com DHEAS ( $\rho=0,1$ ;  $t=0,46$ ;  $p=0,6$ ), 17-OHP4 ( $\rho=0,2$ ;  $t=1,0$ ;  $p=0,2$ ), androstenediona ( $\rho=0,3$ ;  $t=1,7$ ;  $p=0,09$ ) ou cortisol ( $\rho=0,2$ ;  $t=-1,2$ ;  $p=0,2$ ), nem antes e nem após o teste da cortrosina (dados não mostrados).

## Discussão

O presente estudo, utilizando os critérios de Roterdã modificados<sup>5</sup> para identificar pacientes com SOP, reexaminou a contribuição da suprarrenal para a produção de androgênios em pacientes hiperandrogênicas com SOP. Ainda que o hiperandrogenismo, clínico ou bioquímico, seja critério utilizado para definir a SOP, a definição de hiperandrogenismo bioquímico é limitada pela coexistência de vários androgênios, uso de diferentes parâmetros de cortes entre população normal e os diferentes fenótipos da SOP e, ainda, pela variabilidade

e imprecisão dos métodos empregados na quantificação de vários androgênios. Em estudos com inclusão de grande número de pacientes usando critérios parecidos na definição de hiperandrogenismo bioquímico (DHEAS  $>245-275$  ng/dL; testosterona total  $>70-80$  ng/dL e IAL  $>4,5-7,0$ ), a prevalência de hiperandrogenismo tem sido constatada entre 75-78%<sup>21,22</sup>. Infelizmente, as concentrações de androstenediona não foram consideradas nesses estudos. No presente estudo, utilizando tanto os padrões publicados em estudos robustos<sup>21</sup> como níveis de corte fornecidos pelos fabricantes dos testes usados, hiperandrogenismo bioquímico foi identificado em 81% das pacientes, resultado compatível com as prevalências já relatadas<sup>5</sup>.

Entre os marcadores utilizados para identificar hiperandrogenismo, a elevação do índice de androgênios livres como parâmetro isolado foi o mais frequentemente alterado, tendo sido observada a sua elevação em 61% das pacientes. Este resultado também confirma observações anteriores nas quais a simples elevação da testosterona livre mostrou valor preditivo positivo em torno de 60%<sup>5,22</sup>. Vários estudos mostram que a elevação isolada da testosterona livre tem sido identificada entre 55-57% das pacientes com SOP<sup>5,22</sup>, elevação da testosterona total entre 33 e 38%<sup>5,22</sup> e da androstenediona entre 13 e 18%<sup>23</sup>. O estudo atual mostra resultados muito parecidos. Enquanto estudos anteriores indicavam prevalência de hiperandrogenismo adrenal entre 40-70% das pacientes com SOP<sup>24</sup>, os estudos mais recentes, já com novos critérios diagnósticos, estimam essa prevalência entre 20-70% e a relacionam à idade<sup>8,25</sup>. Essa alta prevalência de hiperandrogenismo adrenal na SOP surpreende, já que os critérios introduzidos após 1990 destacam a importância de excluir as alterações adrenais.

O nível basal de 17OHP4  $<2$  ng/mL (6 nmol/L) praticamente descarta deficiência da 21-hidroxilase,

mesmo a forma de manifestação tardia, com valor preditivo negativo de quase 100%<sup>19</sup>. O presente estudo, efetuando teste de cortrosina em pacientes com SOP e níveis basais de 17-OHP4 a partir 1,0 ng/mL, ainda identificou duas pacientes (3,8%) com provável polimorfismo genético e níveis de 17-OHP4 >10 ng/mL (30 nmol/L) 60 minutos após injeção de ACTH 1-24. Outros têm relatado que 10-13% das pacientes com deficiência da 21-hidroxilase podem ter níveis basais de 17-OHP4 <2 ng/mL, usualmente >1,0 ng/mL<sup>19</sup>. Logo, a liberalidade no teste da cortrosina em pacientes com hiperandrogenismo adrenal e 17-OHP4 <2 ng/mL maximiza a detecção da deficiência da 21-hidroxilase nas formas de manifestação tardia.

Prevalência de hiperandrogenismo adrenal de 29% encontrada neste estudo quando se incluiu apenas o DHEAS e de 62% quando se incluiu também a androstenediona confirma a importância da hiperfunção adrenal nas pacientes com SOP, mesmo com a nova sistematização diagnóstica e exclusão das disfunções enzimáticas clássicas. Como em pacientes normais, quase todas as moléculas da DHEAS (95%) e DHEA (80%) são de origem adrenal, é plausível que o presente estudo tome estes esteroides como principais marcadores da função adrenal nas pacientes com SOP. A inclusão da androstenediona é justificável pelo fato de que este esteroide tem como precursores o DHEAS e a 17-hidroxiprogesterona, estando então elevada em grande número de pacientes com hiperandrogenismo adrenal<sup>9,24</sup>. Incluindo elevação dos dois esteroides, DHEAS e androstenediona, hiperandrogenismo adrenal tem sido relatado entre 23-57%<sup>8,26</sup>. Considerando como limites DHEAS >248 ng/dL e androstenediona >245 µg/dL, o excesso desses androgênios adrenais em 29% das pacientes no presente estudo confirmam resultados anteriores. Essa variação na prevalência de hiperandrogenismo adrenal entre estudos pode ser atribuída às diferentes populações examinadas, aos diferentes ensaios usados e à inclusão ou não da androstenediona como marcador de fonte adrenal.

Ainda que a produção de cortisol esteja fortemente sob controle do ACTH, o excesso de androgênios adrenais nas pacientes com SOP pode ter controle mais complexo, dissociando-se do cortisol. Tem sido também postulado que existe hiperatividade corticoadrenal intrínseca a níveis normais de ACTH nestas pacientes, já que não ocorre elevação dos níveis basais de ACTH<sup>27</sup>. Mesmo que

os androgênios adrenais estejam aumentados na SOP, os mecanismos desse excesso são incertos, atribuindo-se tal modificação a fatores extra-adrenais como insulina, esteroides ovarianos e fatores genéticos<sup>28,29</sup>. A produção de androgênios adrenais pode ainda estar ligada aos níveis de prolactina, mas pacientes com prolactina elevada são excluídas de estudos mais recentes. Os níveis de estradiol e testosterona, principais esteroides ovarianos com possível repercussão sobre a produção dos androgênios na adrenal, não demonstraram impactar de modo significativo os androgênios nas pacientes examinadas no presente estudo.

Alguns estudos sugerem que pacientes com SOP e resistência à insulina têm os androgênios adrenais DHEAS e androstenediona em menores concentrações, pelo fato de a insulina poder inibir a atividade da citocromo P45017α e/ou 3β-hidroxiesteroide desidrogenase<sup>30</sup>. A citocromo P450c17α, catalizador da conversão da pregnenolona em DHEAS e da progesterona em androstenediona nas atividades sequenciais 17-hidroxilase e 17,20 liase, parece ser estimulada/desregulada pela hiperinsulinemia nas pacientes com SOP<sup>31</sup>. São vários os estudos mostrando que a diminuição da insulina promove diminuição dos níveis de androgênios<sup>29,32</sup>. De fato, a diminuição da insulinemia pelo uso de medicamentos sensibilizadores dos receptores da insulina tem mostrado ser capaz de atenuar a síntese de androgênios adrenais ao diminuir a atividade da citocromo P450<sup>31</sup>. No entanto, outros estudos mostram que a diminuição da insulina resulta na verdade em maior atividade desta enzima<sup>33</sup>. No presente estudo, os níveis de insulina não mostraram correlação com os níveis dos androgênios examinados. Essas inconsistências podem ser resultado da influência de outros fatores confundidores ainda não examinados até o momento. É certo apenas que a hiperinsulinemia correlaciona-se com níveis mais baixos de DHEAS<sup>34</sup>. O mecanismo é incerto, podendo haver alteração da atividade 17,20 liase<sup>47</sup> ou não, ou, ainda, diminuição da atividade da enzima 3β-hidroxiesteroide desidrogenase<sup>29,35</sup>.

O presente estudo mostrou a alta prevalência de hiperandrogenismo bioquímico na SOP com a utilização de múltiplos parâmetros. Mesmo após a sistematização diagnóstica, os androgênios adrenais estão elevados em dois terços dos casos. Apesar de haver hiperatividade adrenal, o estradiol e a insulina parecem não exercer papel modulador na secreção adrenal.

## Referências

1. March WA, Moore VM, Wilson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544-51.
2. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE, editors. *Polycystic ovary syndrome.* Boston: Blackwell Scientific; 1992. p. 377-84.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
4. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):781-5.
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88.
6. Bloom MS, Schisterman EF, Hediger ML. Selecting controls is not selecting "normals": design and analysis issues for studying the etiology of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86(1):1-12.
7. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(1):93-9.
8. Morán C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril.* 1999;71(4):671-4.
9. Kumar A, Woodst KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(6):644-9.
10. Loughlin T, Cunningham S, Moore A, Culliton M, Smyth PP, McKenna TJ. Adrenal abnormalities in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(1):142-7.
11. Gambineri A, Forlani G, Munarini A, Tomassoni F, Cognigni GE, Ciampaglia W, et al. Increased clearance of cortisol by 5beta-reductase in a subgroup of women with adrenal hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(3):210-8.
12. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972;25(6):329-43.
13. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, Winther K, et al. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *J Clin Invest.* 1996;98(5):1195-209.
14. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
16. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4682-8.
17. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 2001;24(3):460-4.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
19. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(2):320-6.
20. Sahin Y, Kele timur F. 17-Hydroxyprogesterone responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist busarelin and adrenocorticotrophin in polycystic ovary syndrome: investigation of adrenal and ovarian cytochrome P450c17alpha dysregulation. *F Hum Reprod.* 1997;12(5):910-3.
21. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453-62.
22. Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril.* 2010;93(6):1938-41.
23. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3078-82.
24. Hoffman DI, Klove K, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril.* 1984;42(1):76-81.
25. Ditkoff EC, Fruzzetti F, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. The impact of estrogen on adrenal androgen sensitivity and secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(2):603-7.
26. Uncu G, Ozyurek SE, Uncu Y. ACTH stimulation test in lean polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *Fertil Steril.* 2007;88(3):670-4.
27. Horrocks PM, Kandeel FR, London DR, Butt WR, Lynch SS, Holder G, et al. ACTH function in women with the polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983;19(2):143-50.
28. Fruzzetti F, De Lorenzo D, Ricci C, Teti G. Ovarian influence on adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1995;63(4):734-41.
29. Nestler JE, Clore JN, Strauss JF 3rd, Blackard WG. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(1):180-4.
30. Doi SA, Al-Zaid M, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. Steroidogenic alterations and adrenal androgen excess in PCOS. *Steroids.* 2006;71(9):751-9.
31. La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999;72(6):985-9.
32. Diamond MP, Grainger DA, Laudano AJ, Starick-Zych K, DeFronzo RA. Effect of acute physiological elevations of insulin on circulating androgen levels in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(4):883-7.

33. Moghetti P, Catello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, et al. Insulin infusion amplifies 17- $\alpha$  hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20 lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):881-6.
34. Unlühizarci K, Kele timur F, Sahin Y, Bayram F. The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome P450c17alpha enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 1999;140(1):56-61.
35. Azziz R, Bradley EL Jr, Potter HD, Boots LR. Adrenal androgen excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17,20-lyase dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(2):400-5.