

# Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina\*

## *Hyperandrogenism and skin: polycystic ovary syndrome and peripheral insulin resistance\**

Samira Yarak<sup>1</sup>

Meire Odete Américo Brasil Parada<sup>4</sup>

Ediléia Bagatin<sup>2</sup>

Sérgio Talarico Filho<sup>5</sup>

Karime Marques Hassun<sup>3</sup>

**Resumo:** A síndrome do ovário policístico é distúrbio endócrino feminino, extremamente comum na idade reprodutiva. Caracteriza-se por anormalidades menstruais, hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia. A principal alteração na fisiopatologia é desconhecida. Entretanto, parece que a resistência à insulina, o hiperandrogenismo e a alteração na dinâmica das gonadotropinas são os mais importantes mecanismos fisiopatológicos envolvidos. As características clínicas mais frequentes da síndrome do ovário policístico estão relacionadas com a unidade pilosebácea, como hirsutismo, acne, seborréia e alopecia. Desse modo, o dermatologista pode ser responsável pelo diagnóstico precoce da síndrome, evitando o retardo na instituição de medidas terapêutico-preventivas. Atualmente, as drogas recomendadas para as manifestações cutâneas da síndrome do ovário policístico são os contraceptivos orais conjugados, antiandrogênicos e sensibilizantes de insulina e, além disso, é geralmente recomendada a modificação no estilo de vida. Trata-se de artigo de revisão sobre diagnóstico, fisiopatologia e tratamento da síndrome do ovário policístico. Os autores enfatizam que o conhecimento da fisiopatologia dessa síndrome, principalmente pelos dermatologistas, é fundamental para seu tratamento preventivo, nas diferentes fases da vida da mulher.

**Palavras-chave:** Hiperandrogenismo / diagnóstico; Hiperandrogenismo / terapia; Pele; Resistência à insulina; Sistema hipotálamo-hipofisário

**Abstract:** *The polycystic ovary syndrome is an extremely common endocrine disorder in women of childbearing age. It is characterized by menstrual disturbance, hyperandrogenism and/or hyperandrogenemia. The primary pathophysiological defect is unknown, but important characteristics include insulin resistance, androgen excess and impaired gonadotropin dynamics. The most frequent clinical characteristics of polycystic ovary syndrome are associated with the pilosebaceous unit, such as hirsutism, acne, seborrhea and alopecia. Thus, the dermatologist may be responsible for making an early diagnosis of the syndrome, thus preventing delay in establishing preventive and therapeutic measures. The current management recommended for skin manifestations of polycystic ovary syndrome includes combined oral contraceptives, antiandrogens and insulin-sensitizing agents, besides changes in life style. This is a review article on diagnosis, pathophysiology and treatment of polycystic ovary syndrome. The authors emphasize that a clear understanding of pathophysiology of this syndrome, especially by dermatologists, is crucial for its preventive treatment through the different phases in the life of women.*

**Keywords:** *Hyperandrogenism / diagnosis; Hyperandrogenism / therapy; Skin; Insulin resistance; Hypothalamic-pituitary axis; Treatment*

Recebido em 31.05.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 04.07.2005.

\* Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (Unifesp - EPM) - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Médica Comissionada, Departamento de Dermatologia, Mestre em Dermatologia - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM) - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Médica, Departamento de Dermatologia, Doutora em Dermatologia - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (Unifesp - EPM) - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Médica, Departamento de Dermatologia, Mestre em Dermatologia - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (Unifesp - EPM) - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Médica Voluntária, Departamento de Dermatologia - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (Unifesp - EPM) - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Professor Adjunto, Departamento de Dermatologia, Mestre em Dermatologia - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (Unifesp - EPM) - São Paulo (SP), Brasil.

## INTRODUÇÃO

Hiperandrogenismo é o termo utilizado para descrever os sinais clínicos, devidos ao aumento da ação biológica dos andrógenos.<sup>1,3</sup> Hiperandrogenemia ou hiperandrogenismo bioquímico é o aumento dos andrógenos no sangue.<sup>2</sup> A expressão clínica máxima do hiperandrogenismo é a virilização.<sup>2</sup> O hiperandrogenismo idiopático caracteriza-se pela presença de expressão clínica e ausência das alterações bioquímicas, e o oculto, pela ausência de expressão clínica e presença de alterações bioquímicas.<sup>2</sup>

O hiperandrogenismo no sexo feminino ocasiona quadro clínico de severidade variável, incluindo puberdade precoce, hirsutismo, acne, seborréia, alopecia, distúrbios menstruais e disfunção ovulatória com infertilidade durante a vida reprodutiva, síndrome metabólica, disfunção psicológica e virilização.<sup>1,2,4</sup> A intensidade e extensão dessas manifestações clínicas dependem de vários fatores,<sup>5</sup> e não existe correlação estrita entre a intensidade do quadro clínico e as alterações bioquímicas.<sup>2,4</sup>

Várias etiologias podem levar ao hiperandrogenismo feminino, desde um quadro funcional de desequilíbrio hormonal<sup>2,5</sup> nos ovários e adrenais (síndrome do ovário policístico - SOPC e hiperplasia adrenal congênita - forma não clássica - HAC-NC) até o câncer de ovários ou adrenais.<sup>2</sup>

A principal causa de hiperandrogenismo no sexo feminino é a funcional ovariana ou SOPC,<sup>6,9</sup> que representa dois terços das mulheres hiperandrogênicas,<sup>2,6</sup> e metade dos casos de SOPC é acompanhada do hiperandrogenismo funcional adrenal.<sup>2,4,9</sup>

A SOPC apresenta quadro clínico bastante heterogêneo<sup>4,6,9</sup> e é a endocrinopatia mais comum nas mulheres em idade fértil,<sup>10</sup> com prevalência de 6% a 10%.<sup>6,11,12</sup> Caracteriza-se por hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e irregularidades menstruais,<sup>10</sup> e, provavelmente, é a causa mais comum de hirsutismo e infertilidade.<sup>6</sup> A etiopatogenia permanece desconhecida,<sup>7,11</sup> apesar de terem sido descritas associações com as várias anormalidades bioquímicas.<sup>6,7,13</sup>

Stein, Leventhal<sup>14</sup> foram os primeiros a reconhecer a associação entre ovários aumentados e policísticos com amenorréia, hirsutismo e obesidade. A SOPC foi associada à hiperplasia adrenal<sup>8,15</sup> e, posteriormente, à hiperinsulinemia,<sup>16</sup> tornando-se evidente sua morbidade metabólica e reprodutiva. Posteriormente, outros pesquisadores<sup>17-19</sup> observaram que o defeito se situava no receptor de insulina e que a hiperinsulinemia estava presente em mulheres obesas e não obesas.<sup>20</sup> A partir desse período, a associação entre hipe-

randrogenismo, hiperinsulinemia<sup>21,22</sup> e alteração dos lipídios séricos<sup>23-25</sup> obteve especial atenção por ser capaz de alterar o prognóstico da SOPC.<sup>23</sup>

Vários fatores contribuem para as dificuldades no diagnóstico da SOPC. O *National Institute of Child Health & Human Development* (NIHD/NICHHD)<sup>26</sup> considerou critérios diagnósticos da SOPC a presença de anovulação crônica, hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia e a exclusão de outras doenças endócrinas com fenótipo semelhante. A *European Society of Human Reproduction and Embryology* e a *American Society for Reproductive Medicine*<sup>9</sup> (ESHRE/ASRM) propuseram, além da exclusão de outras doenças, a presença de dois dos três critérios: 1) disfunção menstrual com oligovulação ou anovulação, 2) hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia e 3) presença ou não de ovários policísticos.

O diagnóstico precoce da SOPC é importante, em princípio, pela possibilidade de se prevenir o desenvolvimento de doenças associadas à síndrome. Assim, o dermatologista poderá ser responsável por esse diagnóstico, devido às manifestações cutâneas do hiperandrogenismo. O objetivo desta revisão é a atualização, em relação à fisiopatologia, ao diagnóstico e tratamento da SOPC, visto que, nos últimos 10 anos foi possível correlacionar a fisiopatologia e o tratamento, em especial, à resistência periférica à insulina.

## EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-OVÁRIOS-ADRENAIS - BIOSÍNTESE DE ANDRÓGENOS E FATORES QUE ENVOLVEM A SUA PRODUÇÃO E O PAPEL DA INSULINA

### 1. Eixo hipotálamo-hipófise-ovários-adrenais

O hipotálamo e a hipófise são as estruturas reguladoras do sistema endócrino.<sup>5</sup> As informações sensoriais e endócrinas são processadas e integradas no cérebro, mediante a conexão da hipófise com os neurônios do hipotálamo ou o sistema portal.<sup>3,5</sup> No lobo anterior da hipófise, o sistema portal secreta peptídeos que se ligam a receptores específicos da membrana celular, iniciando a liberação (RH) ou inibição (RIH) de hormônios\*\* (Quadro 1).<sup>3,5,27,28</sup> O hipotálamo estimula a produção de gonadotropinas na hipófise, por meio da liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH), aumentando a transcrição dos genes das gonadotropinas (hormônio luteinizante - LH e hormônio folículo estimulante - FSH) (Figura 1A).<sup>27,28</sup> Assim, a frequência de estímulo pulsátil do GnRH determina, em parte, a proporção

\* Etiologia, sexo, idade, associação a outros transtornos hormonais e fatores individuais de suscetibilidade.<sup>2</sup>

\*\* Mecanismos de *feedback* positivo e negativo.

QUADRO 1: Neuro-hormônios do hipotálamo

Neuro-hormônios (hipotálamo)	Estrutura	Efeito	Hipófise anterior	Tecido-alvo
TRH	peptídeo	+	TSH PRL	Tireóide Mama
GnRH*	peptídeo	+	LH, FSH PRL (?)	Ovários Mamas (?)
Dopamina	amina	-	LH FSH PRL TSH	Ovários Mamas Tireóide
CRH	peptídeo	+	ACTH	Adrenal
GHRH	peptídeo	+	GH	Ossos
VIP	peptídeo	+	PRL	Mamas
Somatostatina	peptídeo	- -	GH TSH	Ossos Tireóide

Fontes: Perez Gutierrez JF et al<sup>3</sup>, Herman JP et al<sup>5</sup>

TRH - hormônio liberador de tireotropina  
 CRH - hormônio liberador de corticotropina  
 GnRH - hormônio liberador de gonadotropinas  
 GHRH - hormônio liberador do hormônio do crescimento  
 VIP - peptídeo intestinal vasoativo  
 ACTH - hormônio adrenocórticotrópico

LH - hormônio luteinizante  
 FSH - hormônio folículo estimulante  
 TSH - hormônio estimulante da tireóide  
 PRL - prolactina  
 GH - hormônio do crescimento

+ = estímulo

- = inibição

\* sob condições fisiológicas ou de pulsos intermitentes. O uso contínuo de GnRH inibe o FSH e LH.

relativa da síntese de LH e FSH.<sup>27</sup> O aumento da frequência do pulso de liberação de GnRH favorece a transcrição da subunidade  $\beta$  de LH sobre a de FSH; de maneira contrária, a diminuição da frequência de pulso de GnRH favorece a transcrição da subunidade  $\beta$  de FSH, diminuindo a taxa de transcrição de LH sobre a FSH.<sup>27,28</sup>

## 2. Biossíntese de andrógenos e fatores que envolvem a sua produção

Os andrógenos são derivados do colesterol e, no sexo feminino, são sintetizados pelos ovários, adrenais e nos locais de conversão extraglandulares dos esteróides (fígado, músculos, pele e tecido adiposo).<sup>29,30</sup> No tecido muscular e adiposo ocorre a aromatização dos andrógenos, isto é, a testosterona (T) e a androstenediona (A) são convertidas em estrógenos - estrona e estradiol - enquanto na unidade pilossebácea e pele, a T é convertida em diidrotestosterona (DHT) pela enzima  $5\alpha$  redutase 1 ou 2 (Figura 1B).<sup>29</sup>

A unidade pilossebácea e a pele representam as estruturas-alvo dos andrógenos, explicando assim, a fisiopatologia das manifestações cutâneas do hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, seborréia e alopecia).<sup>2</sup>

O  $3\alpha$  androstenediol glucoronídeo ( $3\alpha$  diol G) origina-se da conversão da DHT e da A, por ação da  $5\alpha$  redutase. É considerado marcador da ação biológica dos andrógenos na unidade pilossebácea, e a pele é o principal local da sua produção.<sup>2,4,29,30</sup>

A biossíntese dos andrógenos (Figura 2) é mediada pelo citocromo P-450c-17, uma enzima com atividades  $17\alpha$  hidroxilase, 17, 20-liase e  $17\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase ( $17\beta$  HSD ou  $17\beta$  R). Os andrógenos (A e T) são aromatizados pela enzima aromatase (citocromo p-450 aromatase) em estrona.<sup>27,29,31</sup>

Nos ovários, os andrógenos são precursores da produção de estrógenos, e sua produção está sob o controle do LH/FSH (Figuras 1A e 2, e Quadro 2).<sup>29,30,32</sup> A função ovariana normal é determinada pela ação

FIGURA 1A E 1B: Fatores envolvidos na regulação da esteroidogênese e o efeito periférico dos andrógenos

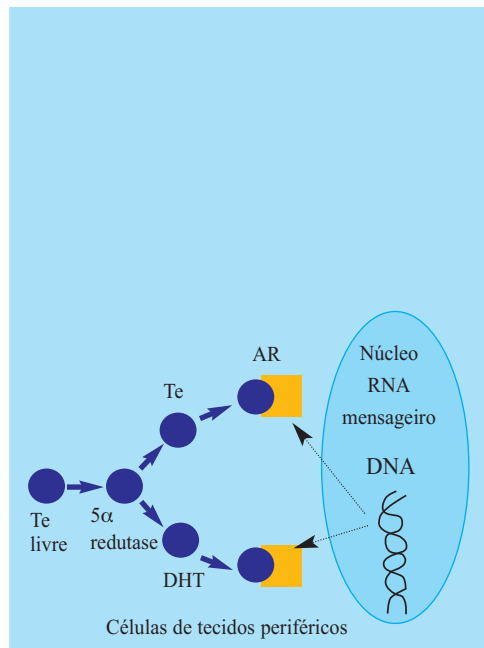
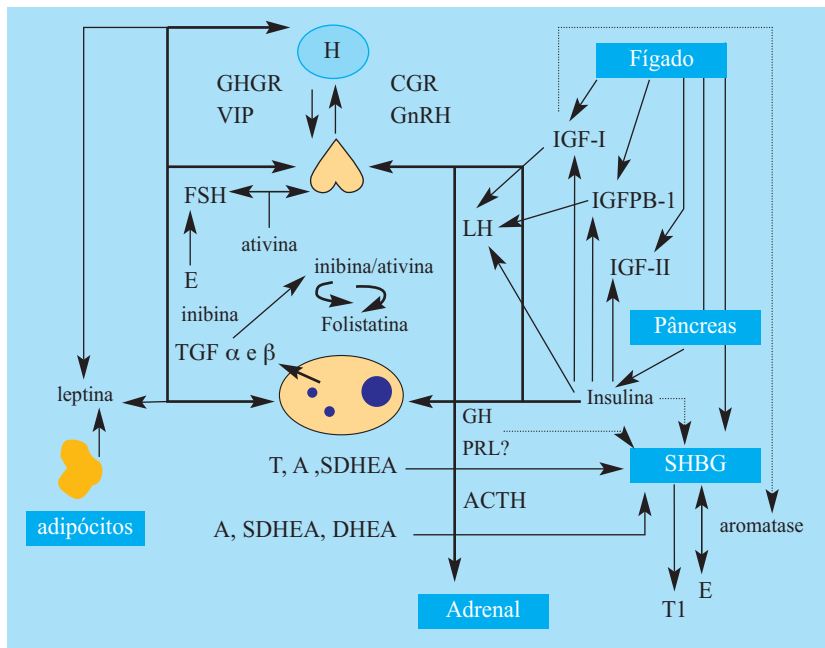


FIGURA 1A: Regulação da esteroidogênese.

FIGURA 1B: Efeito periférico dos andrógenos.

- ♦PRL - prolactina, TGFα e β - fator de crescimento e transformação αβ, E - estradiol, VIP - peptídeo intestinal vasoativo, CRH - hormônio liberador de corticotropina, GHRH - hormônio liberador do hormônio do crescimento, Te - testosterona
- ♦O fígado é a maior fonte de IGF-1, apesar de o fator estar presente em outros tecidos. O GH controla a síntese de IGF-1
- ♦Inibina e ativina pertencem à superfamília do fator beta de crescimento e transformação (*transforming growth factor-beta - TGFbeta*) e são moduladores da secreção de FSH.<sup>33,34</sup> Inibina é uma glicoproteína secretada pelas células da granulosa do folículo ovariano, placenta e outros tecidos, e inibe a secreção de FSH, enquanto a ativina é sintetizada pela hipófise e células da granulosa do folículo ovariano e estimula a secreção de FSH.<sup>35,36</sup> Folistatina é um peptídeo que se liga à ativina, inibindo suas ações<sup>34</sup>
- ♦O efeito periférico dos andrógenos depende da quantidade de TI, da atividade da enzima 5α redutase e dos receptores periféricos de andrógenos (AR)
- ♦A especificidade das reações em diferentes tecidos aos hormônios esteróides depende da presença de receptores protéicos específicos intracelulares.<sup>3,4</sup>

combinada de LH nas células da teca, corpo lúteo e estroma, e de FSH nas células da granulosa.<sup>28</sup>

O FSH estimula a síntese dos estrógenos, assim como da inibina, ativina e folistatina nas células da granulosa.<sup>33</sup> As secreções de SHBG, IGF, inibina, ativina e folistatina pelas células da granulosa modulam a quantidade de andrógenos formados em resposta ao LH.<sup>34,36</sup> A insulina e o fator de crescimento insulínico (IGF) aumentam a ação do FSH nas células da granulosa (Figura 1A).<sup>13,31,32,34</sup>

Oitenta por cento da T circulante apresenta-se ligada a uma proteína produzida pelo fígado, a β-globulina (SHBG), 19% à albumina, e apenas 1% é livre e responsável pelo efeito periférico dos andrógenos.<sup>3,29,30</sup>

A elevação dos níveis da β-globulina está correlacionada ao aumento da concentração de estrógenos e hormônios tireoidianos, enquanto os andrógenos, a obesidade, os glicocorticóides, o hormônio do crescimento (GH) e insulina inibem sua síntese.<sup>3,29</sup>

A conexão de andrógenos com os receptores

de andrógenos (AR) está correlacionada ao DNA, à produção do RNA-mensageiro e de proteínas enzimáticas necessárias a sua ação (Figura 1B).<sup>4,31</sup>

### 3. O papel da insulina

A insulina é um polipeptídeo secretado pelas células β do pâncreas, com importante papel na homeostase da glicose.<sup>4,19,31</sup> Os tecidos-alvo clássicos incluem o hepático, muscular e adiposo. As expressões sensibilidade à insulina e resistência à insulina (RI) referem-se à ação da insulina na homeostase da glicose.<sup>4,19,31</sup>

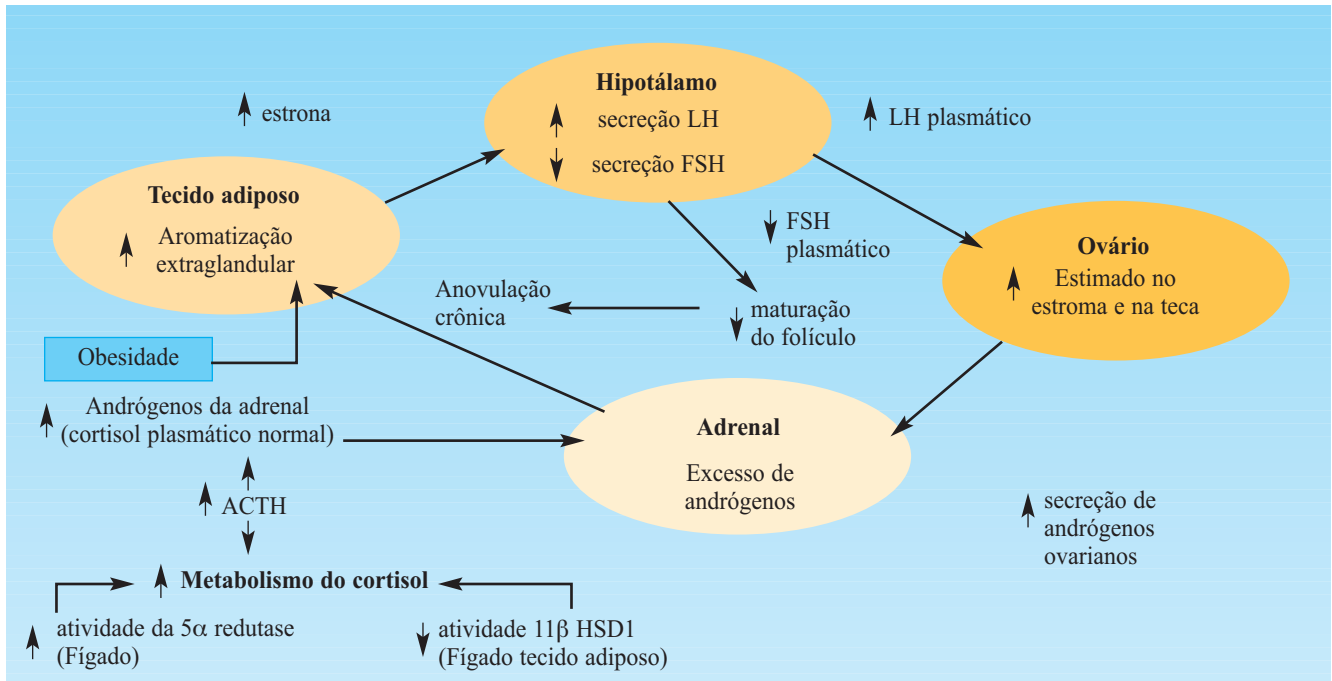
### FISIOPATOLOGIA DA SOPC

A heterogeneidade da SOPC reflete a participação de múltiplos mecanismos fisiopatológicos (Figura 3). Entretanto, o quanto cada um contribui para gerar a SOPC ainda permanece desconhecido.

Anormalidades bioquímicas<sup>15</sup> foram descritas e parece que o defeito primário é a RI no tecido muscular e adiposo, com hiperinsulinemia compensató-



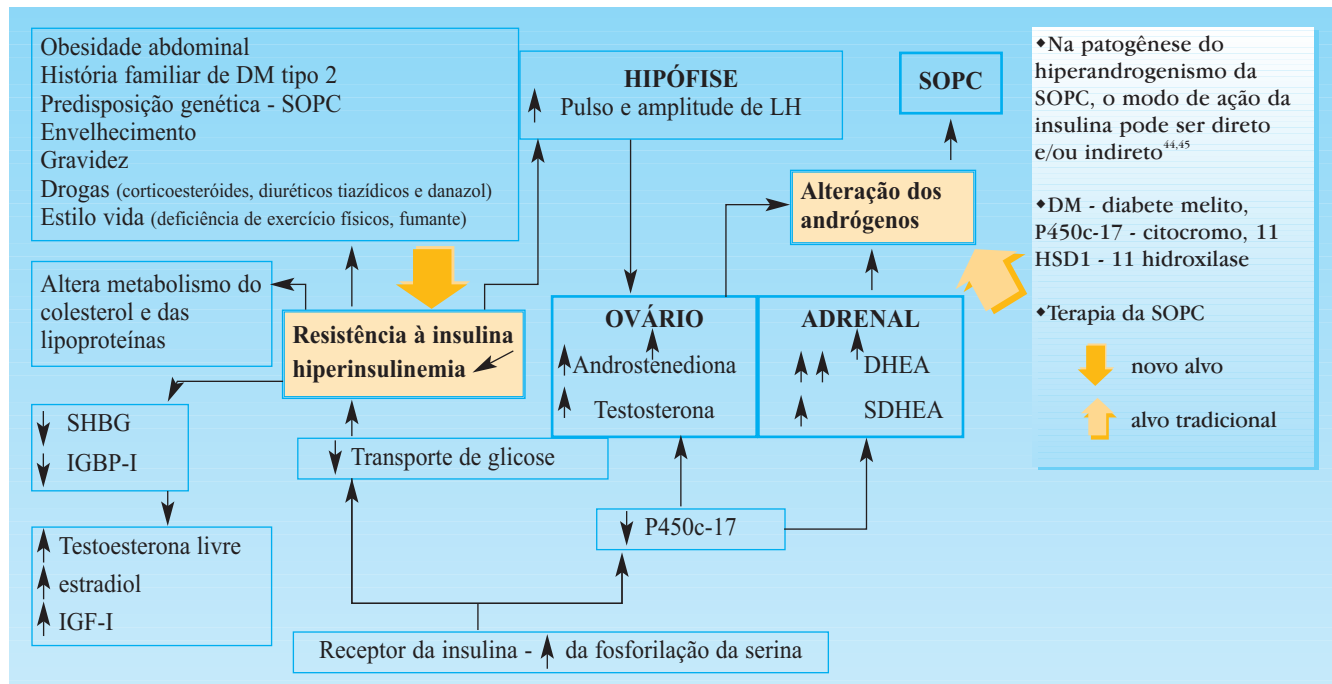
FIGURA 3: Fisiopatologia da SOPC



Fontes: American Association of Clinical Endocrinologists<sup>2</sup>, Rosenfield RL<sup>4</sup>, The Rotterdam ESHRE/ASRM et al<sup>9</sup>

- O excesso de andrógenos na SOPC pode ser ovariano e/ou adrenal e, conseqüentemente, o aumento da biossíntese de andrógenos ovarianos resulta em anormalidades em todo o eixo hipotálamo-hipófise-ovários<sup>2,4,9</sup>
- O aumento periférico do metabolismo do cortisol, por alteração na atividade da 5α redutase e/ou da 11 beta hidroxilase, pode desenvolver a SOPC.<sup>39</sup> Entretanto, nas mulheres com a SOPC, a causa dessa alteração permanece desconhecida<sup>9</sup>

FIGURA 4: Resistência periférica à insulina e SOPC



Fontes: Kidson W<sup>37</sup>, Tsilchorozidou T<sup>39</sup>

ria nos mecanismos pós-receptores à ação da insulina, pois há muitas mulheres obesas e com RI que não desenvolvem a SOPC.<sup>19,46</sup>

O receptor de insulina pertence à família de receptores tirosina-quinase, que inclui fator de crescimento insulínico (IGF-I), fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento dos fibroblastos, fator de crescimento derivado das plaquetas e fator de crescimento estimulante da colônia-I, e os vários receptores de citocinas.<sup>18,19</sup> O fator que induz a fosforilação da serina no receptor de insulina e no citocromo P450-c17 $\alpha$  parece ser uma proteína-quinase que causa RI e hiperandrogenismo, respectivamente. O fator responsável pela fosforilação da serina é geneticamente determinado. Assim, o defeito genético na fosforilação da serina, poderia explicar a associação de SOPC e RI.<sup>19,24</sup> A hiperinsulinemia aumenta a produção de andrógenos nos ovários e dos fatores de crescimento insulínico I e II (IGFs) no fígado.<sup>37,39</sup> O efeito direto da insulina e do IGF-I é o aumento de atividade da 17-hidroxilase nos ovários, causando hiperprodução androgênica, principalmente da A e da T e de seu precursor, a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP).<sup>46</sup> O IGF-I inibe a enzima aromatase, impedindo, assim, a conversão da T em estrógenos.<sup>47</sup> Indiretamente, a insulina parece potencializar a ação do LH nos ovários.<sup>48</sup> Outro efeito da hiperinsulinemia, assim como a obesidade, é o de diminuir a produção hepática de SHBG, a proteína que transporta o hormônio sexual, e de IGF-BP-I, a proteína que transporta IGF-I ou proteína ligante de IGF-I, contribuindo para ação mais ampla de testosterona livre (TL) e IGF-I, respectivamente nas células-alvo.<sup>45,49</sup>

### Intolerância a glicose, leptina e lípidios

A SOPC é fator de risco mais importante para intolerância a glicose do que a raça ou etnia.<sup>24</sup> A associação familiar entre SOPC e diabete gestacional (tipo I e II) é controversa.<sup>50,51</sup>

A leptina\* parece apresentar efeito direto na esteroidogênese ovariana, por causa da presença de receptores de leptina nas células da teca e granulosa, e, além disso, as células da granulosa podem sintetizar leptina (Figura 1A).<sup>52-54</sup> É provável que a resistência periférica à insulina seja responsável pela diminuição da concentração da leptina<sup>55</sup> e resistina<sup>56</sup> nos adipócitos das mulheres com SOPC.

Na SOPC, o colesterol total está aumentado, por causa do aumento da fração da lipoproteína de

baixa densidade (LDL); entretanto, a fração da lipoproteína de alta densidade (HDL) está diminuída. A concentração sanguínea de triglicérides está aumentada, assim como a concentração do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI). O aumento do PAI e a alteração dos lipídios parecem ser responsáveis pelo aumento da incidência de hipertensão arterial, doença coronariana e trombose na SOPC.<sup>57</sup>

### 2. Defeito no sistema neuroendócrino

Em geral, a secreção inadequada de gonadotropinas está associada à forma clássica da SOPC. O aumento da secreção de gonadotropinas está associado ao aumento da atividade do pulso gerador de GnRH e à resposta da hipófise ao GnRH. A síntese e secreção de LH e FSH são dependentes do estímulo pela GnRH, que se caracteriza por frequências rápidas e lentas, favorecendo a secreção dos mesmos, respectivamente.<sup>58</sup> A desregulação do mecanismo de secreção do GnRH ainda não está esclarecida. Postulou-se, por meio de observações no período peripuberal (adrenarca), no sexo feminino, que as alterações nas informações do sistema neuronal pela insulina, IGFs (IGFI e IGFI) e esteróides sexuais poderiam induzir a desregulação do pulso gerador da atividade do GnRH.<sup>42,59</sup> A fraca aromatização periférica dos andrógenos a partir da A e a concentração de estrona são capazes de aumentar a sensibilidade hipofisária ao GnRH pela ação direta na síntese de gonadotropinas, bem como a sensibilidade dos receptores de GnRH,<sup>60</sup> contribuindo para a patogênese da SOPC e justificando o aumento nas concentrações de LH e a resposta exagerada de LH ao GnRH. Marshall et al.<sup>58</sup> observaram anormalidades na função dos neurotransmissores hipotalâmicos.<sup>\*\*</sup> Entretanto, ainda não foi esclarecido se esses neurotransmissores podem ter algum papel na fisiopatologia da SOPC. Na SOPC, durante a fase folicular, há desproporção entre as gonadotropinas, isto é, a secreção pulsátil de LH apresenta-se aumentada, e a de FSH, diminuída.<sup>60</sup> O aumento da relação LH/FSH\*\*\* de 2:1 para 3:1 é o indicador da secreção anormal das gonadotropinas.<sup>61-63</sup>

### 3. Defeito na síntese de esteróides ovarianos

As mulheres com SOPC apresentam aumento da frequência de pulso do GnRH<sup>28</sup> e de LH,<sup>64</sup> e, conseqüentemente, da síntese de andrógenos ovarianos.<sup>28,29,49,64</sup> Ainda não está claro se o aumento da fre-

\* Os indivíduos obesos apresentam resistência à ação da leptina.<sup>52,53</sup>

\*\* Dopamina, opióides e sistema alfa-adrenérgico.

\*\*\* A prevalência do aumento dessa taxa varia de 30% a 90%. A razão dessa variabilidade é devida ao número e intervalo das amostras coletadas e da especificidade das gonadotropinas. O gene responsável pela especificidade apresenta-se na subunidade  $\beta$  do LH, e mutações nessa subunidade parecem estar associadas à disfunção gonadal e infertilidade.<sup>61-63</sup>

qüência de pulso do GnRH é devido a anormalidades intrínsecas no pulso gerador de GnRH ou causado pelos níveis relativamente baixos de progesterona, resultando em ciclos anovulatórios (Figura 3).<sup>28,29</sup>

Estudos realizados com cultura de células da teca sugerem que essas células, na SOPC, são mais eficientes em converter precursores de andrógenos em T do que as células normais<sup>29</sup> e que também há a desregulação da esteroidogênese ovariana, por alterações nas enzimas 17-hidroxilase e 17, 20-liase, ou seja, no citocromo P450c das células da teca.<sup>28,30,49</sup> Além disso, o efeito sinérgico da hiperinsulinemia e o aumento IGF não podem ser excluídos.<sup>48,49,65</sup>

Nas mulheres com SOPC, a concentração de folistatina apresentava-se mais elevada, e a de ativina, mais baixa do que nas mulheres sem SOPC.<sup>66</sup>

O metabolismo periférico dos esteróides revelou-se alterado na SOPC, principalmente, nos tecidos adiposo e muscular, e na unidade pilossebácea. Assim, o hirsutismo, a acne, a seborréia e a alopecia são comuns, refletindo o hiperandrogenismo que pode ou não ser progressivo.

O tecido adiposo apresenta a capacidade de formar T e estrona a partir de precursores inativos,<sup>67</sup> contribuindo para o aumento dos esteróides. Na unidade pilossebácea, há aumento da atividade da enzima 5 $\alpha$ -redutase, convertendo a T em DHT.<sup>68,69</sup> A atividade da 5 $\alpha$ -redutase é mediada pelo IGF-I e pode ser amplificada pela hiperinsulinemia, agravando o hirsutismo.<sup>68,69</sup> Parece que a insulina apresenta efeito dire-

to e estimulador na unidade pilossebácea (hirsutismo, acne, seborréia e alopecia)<sup>4</sup> e na epiderme (acantose *nigricans*).<sup>16</sup>

#### 4. Aumento periférico do metabolismo do cortisol

O aumento da produção de andrógenos pelas adrenais é encontrado em 25% dos casos de SOPC,<sup>70</sup> provavelmente como resultado de traços genéticos ou secundários à secreção anormal de andrógenos ovarianos.<sup>31,65</sup>

#### GENÉTICA DA SOPC

Acredita-se que a SOPC seja hereditária; entretanto, o modelo dessa hereditariedade é desconhecido. Os vários genes<sup>4,19,29,30,40,42,43</sup> propostos e investigados como principais e possivelmente relacionados à SOPC incluem aqueles que regulam o eixo hipotálamo-hipófise-ovários<sup>29,30,42,43</sup> e os associados à resistência periférica à insulina e suas seqüelas.<sup>4,19,40,41</sup> Foram identificados novos genes relacionados à ação e secreção da insulina e gonadotropinas, à biossíntese, à secreção, ao transporte e metabolismo dos andrógenos, contribuindo para o fenótipo heterogêneo da síndrome.<sup>64,66,71</sup>

#### CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DA SOPC

O quadro clínico (Quadro 3) e o perfil hormonal laboratorial heterogêneos, a teoria multifatorial da patogênese e a falta de consenso quanto à definição da SOPC representam os fatores que contribuem para a dificuldade em seu diagnóstico.

Conforme o último consenso,<sup>9</sup> a SOPC pode ser

QUADRO 3: Manifestações clínicas da SOPC em diferentes idades

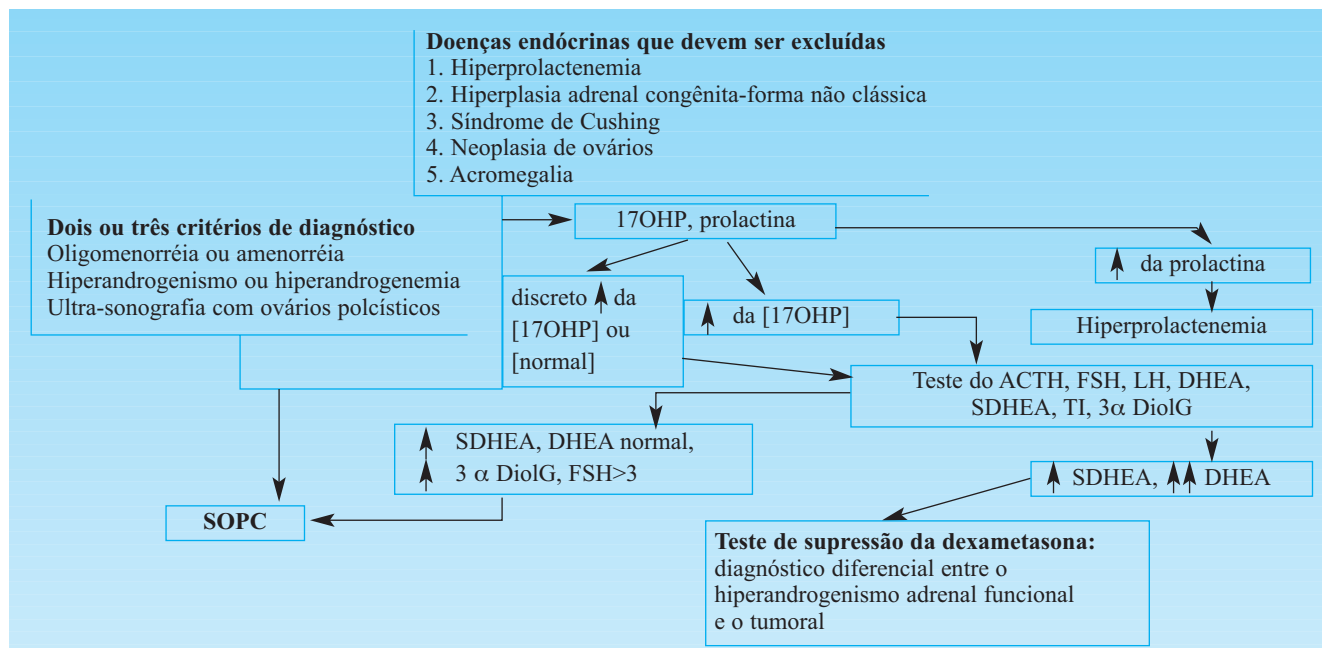
Intra-uterina	Criança (peripuberal)	Adolescente e adulto (idade fértil):	Adulto (pós-menopausa):
<b>Síndrome do bebê pequeno</b> Retardo do crescimento intra-uterino	<b>Exagerada adrenaquia →</b> Pubarca prematura ↑ andrógenos ↑ insulina hiperandrogenismo funcional ovariano - hirsutismo	<b>SOPC</b>  Oligomenorréia (85% a 90%) ou amenorréia (30% a 40%), hirsutismo* (92%), acne, seborréia, alopecia, resistência à insulina (70%), síndrome metabólica (30% a 40%), obesidade (30% a 40%), acantose <i>nigricans</i> , infertilidade (75%) Controverso: bulimia, ansiedade e anorexia nervosa	<b>Síndrome metabólica:</b>  doença cardiovascular, diabetes tipo 2, obesidade, hiperplasia de endométrio, câncer do endométrio

Fontes: Azziz R et al<sup>6</sup>, The Rotterdam ESHRE/ASRM et al<sup>9</sup>, Hull MG<sup>10</sup>, Burghen GA<sup>16</sup>, Urbanek M<sup>71</sup>

\* O grau e a extensão do hirsutismo são avaliados clinicamente por meio da escala de Ferriman-Gallwey. Esse método é útil tanto para o diagnóstico do hirsutismo como para o *follow-up* da resposta terapêutica. Para cada região do corpo, o método de Ferriman-Gallwey avalia com graduações de 0 (ausência de hirsutismo) a 4 (severo hirsutismo). O diagnóstico de hirsutismo é consistente com escore superior a 8.



FIGURA 5: Algoritmo para diagnóstico da SOPC



Fontes: American Association of Clinical Endocrinologists<sup>2</sup>, Ehrmann DA<sup>31</sup>

♦ [ ] - concentração

♦ ↑ - aumento

♦ As pacientes que foram submetidas ao teste de estímulo com ACTH podem iniciar no dia seguinte à realização do teste de depressão com dexametasona<sup>2</sup>

♦ Interpretação do teste de supressão da dexametasona: a) Tt é suprimida em mais de 40% e SDHEA em mais de 60% - andrógenos de origem adrenal, b) Tt é suprimida em menos de 40% - o excesso de T é de origem adrenal e ovariana c) Tt não é suprimida, mas o SDHEA e cortisol são suprimidos - o excesso de T é de origem ovariana. Quando ocorre deficiência associada da secreção de andrógenos e de cortisol, provavelmente, o indivíduo apresenta hiperfunção adrenal (como, por exemplo, doença de Cushing ou câncer da adrenal) ou não ingeriu adequadamente a dexametasona<sup>2</sup>

diagnosticada após a exclusão de outras doenças que causam ciclos menstruais irregulares e excesso de andrógenos (Figura 5, Quadro 4), pela identificação de pelo menos dois dos seguintes critérios: oligovulação ou anovulação, que se manifesta, em geral, com oligomenorréia ou amenorréia, níveis elevados de andrógenos no sangue (hiperandrogenemia) ou manifestações clínicas de excesso de andrógenos (hiperandrogenismo) e cistos de ovários definidos pela ultrasonografia (10 ou mais cistos entre 2 e 8mm).<sup>9</sup>

A SOPC é uma condição crônica que apresenta manifestações clínicas em todas as idades e não apenas nas mulheres em idade fértil (Quadro 3).<sup>71</sup> A forma clássica caracteriza-se por altos níveis de andrógenos, estrógenos, insulina e LH. A síndrome metabólica (Quadro 5)<sup>9</sup> nas mulheres com SOPC, em especial na pré-menopausa, caracteriza-se por obesidade, RI e dislipidemia. O aumento de trigli-

cérides e do colesterol total, com aumento de LDL e diminuição de HDL,<sup>25,72</sup> é o que caracteriza a dislipidemia. O hirsutismo<sup>6</sup> é a característica clínica mais freqüente do hiperandrogenismo na pele e, além disso, pode causar transtornos psíquicos na mulher.

A importância do estabelecimento do diagnóstico precoce da SOPC é devida a sua associação com a alta morbidade reprodutiva e o aumento de risco para o câncer hormônio-dependente, justificando, assim, o tratamento preventivo.<sup>23</sup> A diabetes melito tipo II, a dislipidemia, o câncer de endométrio, a hipertensão arterial, a doença cardiovascular e o câncer de ovário constituem os fatores de risco a longo prazo.<sup>23,25,72</sup>

Os exames complementares necessários à investigação da SOPC são basicamente a ultra-sonografia e as dosagens hormonais.<sup>2,9,7</sup>

\* Hirsutismo é definido como o crescimento excessivo de pêlos terminais na mulher, em áreas anatômicas características, andrógeno-sensíveis ou de distribuição masculina. No hirsutismo observa-se excessivo ou inapropriado desenvolvimento e crescimento da unidade pilossebácea. Os andrógenos causam a transformação do pêlo vellus (fino, macio, não pigmentado) em pêlo terminal nas áreas andrógeno-sensíveis.<sup>2,72</sup>

**QUADRO 4:** Diagnóstico diferencial da SOPC

Doença	Hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia	Oligomenorréia ou amenorréia	Características	
			Clínicas	Hormonais ou bioquímicas
HAC-NC (deficiência da 21 hidroxilase)	Sim	Freqüentemente ausente	História familiar de hirsutismo e/ou infertilidade	↑ nível basal da 17-OHP pela manhã ou após a estimulação
Síndrome de Cushing	Sim	Presente	Hipertensão, estrias	↑ cortisol na urina de 24 horas
Hiperprolactenemia ou prolactinona	Não ou moderado	Presente	Galatorréia	↑ prolactina no sangue
Hipotireoidismo primário	Não ou moderado	Pode estar presente	Fraqueza, distúrbios menstruais, xerodermia, alopecia, ↑ de peso e bócio	↑ hormônio estimulante da tireóide (TSH), ↓ tiroxina (T4) e o nível de prolactina pode estar alterado
Virilização da adrenal ou neoplasma ovariano	Sim	Presente	↑ clitóris, extremo hirsutismo, alopecia androgénica	↑ extremo dos níveis de andrógenos no sangue

Fonte: Ehrmann DA<sup>31</sup>

↑ - aumento, ↓ - diminuição.

**QUADRO 5:** Critérios de diagnóstico para a síndrome metabólica

Fator de risco	
Obesidade abdominal (circunferência da cintura)	>88cm
Triglicérides	≥150mg/dL
HDL	<50mg/dL
Pressão sangüínea	≥130/≥85mm Hg
Glicemia rápida e glicemia duas após horas o teste de tolerância a glicose, insulinemia.	Glicemia rápida = 110-126mg/dL e/ou Glicemia duas horas após o teste de tolerância a glicose = 140-199mg/dL

Fonte: The Rotterdam ESHRE/ASRM et al<sup>9</sup>

- A análise de apenas um critério para a RI não deve ser utilizada para indivíduos com RI<sup>3</sup>
- HDL - lipoproteínas de alta densidade. Confirma-se a síndrome metabólica com três ou quatro critérios

Outros índices que avaliam a resistência à insulina:

- Índice de Homa-b (*homeostasis model Assesment*): 20x insulinemia (µUI/ml)/glicemia (mmol/L) - 3,5  
Valor normal: 167 a 175.<sup>71,73</sup> Avalia a função secretora da célula β<sup>74-76</sup>
  - HOMA-r (*Homeostasis Model Assesment*): insulina (µUI/ml) x glicemia (mmol/L)/22,5. Valor normal: 0,97-1<sup>74-76</sup>
  - Taxa da glicose e insulinas rápidas. Resistência à insulina ≤ 4,5<sup>75</sup>
- Para transformar glicemia mg/dL em mmol/L: multiplicar por 0,05551.

## 1. Ultra-sonografia

Deve ser solicitada entre o 25º dia do atual ciclo menstrual e o terceiro do próximo. A ultra-sonografia transvaginal é melhor do que a abdominal, por permitir melhor visualização.<sup>2,61</sup>

## 2. Hormônios

### Orientações gerais

a) Deve-se colher o sangue pela manhã (8h), na primeira semana do ciclo menstrual regular.\*

### Dosagens hormonais plasmáticas

a) 17-OHP - importante que seja realizada pela manhã, por causa do pico da corticotropina. Na SOPC, a 17-OHP pode estar normal ou com discreto aumento.<sup>31</sup> A dosagem plasmática da prolactina e 17-OHP é em geral suficiente para exclusão de hiperprolactenemia e HAC-NC por deficiência da 21-hidroxilase.

b) Prolactina - níveis normais.<sup>31</sup>

c) FSH e LH - a relação LH/FSH é > 3:1.<sup>61</sup>

d) Testosterona total (Tt), Tl e SHBG - para calcular a Tl, o método recomendado<sup>9</sup> é o cálculo das concentrações de Tt e de SHBG. A Tl está aumentada e a SHBG está diminuída. A Tt pode estar aumentada ou normal.<sup>2,9</sup>

e) Diidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de diidroepiandrosterona (SDHEA) - tanto na SOPC como na HAC-NC, o aumento do SDHEA é inferior a 7µg/dL. Nos tumores adrenais o SDHEA é superior a 7µg/dL. O DHEA apresenta-se aumentado na HAC-NC (Quadro 2).<sup>2</sup>

f) 3-alfa diol G - é um metabólito da DHT produzido nos tecidos responsivos aos andrógenos (por exemplo, folículo piloso). Apresenta-se aumentado na SOPC, hirsutismo idiopático e diminuído na deficiência da 5α redutase.<sup>2</sup>

g) Teste de estímulo com hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Cortrosina® - 250ug EV- o teste é conduzido para detectar, nas glândulas adrenais, a deficiência de várias enzimas da esteroidogênese, predominantemente a deficiência da 21-hidroxilase.<sup>2</sup> O teste é indicado apenas para o *screening* de manhã da 17-OHP com concentrações acima do normal ou se há suspeita de deficiência enzimática. Devem ser dosados o cortisol plasmático, a 17-OHP, o SDHEA e a DHEA pela manhã, antes e 60 minutos após a injeção de Cortrosina®.<sup>2</sup>

h) Teste de estímulo da GnRH - é conduzido para confirmar a origem ovariana dos andrógenos. Na

pesquisa da SOPC, é útil para identificar a presença de disfunção da 17- hidroxilase.<sup>2</sup>

i) Teste de supressão da dexametasona (Figura 5) - é conduzido para diferenciar o hiperandrogenismo adrenal funcional (ACTH-dependente) do hiperandrogenismo adrenal tumoral (ACTH-independente). Indica-se o teste quando a Tt for superior a 200ng/mL, e/ou o SDHEA, a 7µg/dL. Devem ser dosados o cortisol plasmático, o SDHEA e a Tt pela manhã antes e cinco dias após a administração de dexametasona (0,5mg, quatro vezes ao dia, às seis, 12, 18 e 24 horas).<sup>2,66</sup>

j) RI - vários critérios têm sido sugeridos para avaliar a RI (Quadro 5):<sup>72-75</sup>

● glicemia de jejum,

● índice de massa corpórea (IMC), RI com IMC ≥ 25kg por m<sup>2</sup> de superfície corpórea,

● índice glicêmico,

● teste de tolerância à glicose de 2 horas com 75mg de glicose,

● insulinemia de jejum - RI com insulinemia ≥ a 17.3 Ui/l nas mulheres,

● relação da taxa da glicose e insulina rápida,

● índice de HOMA-r,

● índice de HOMA-b, e

k) quanto ao metabolismo lipídico é recomendada a dosagem de colesterol total e frações (LDH e LDL) e dos triglicérides (Quadro 5).<sup>2</sup>

## TRATAMENTO

A escolha do tratamento, na SOPC, dependerá do quadro clínico e laboratorial. Assim, o objetivo do tratamento da SOPC na dermatologia é reduzir a concentração de andrógenos,<sup>66</sup> para atenuar seus efeitos na pele e unidade pilosebácea. Em conjunto com a terapia médica, a modificação do estilo de vida, com adaptação da dieta e a prática de exercícios físicos, é necessária.<sup>76</sup>

As opções terapêuticas das manifestações cutâneas do excesso de andrógenos incluem:

**1. anticoncepcionais orais conjugados:** acetato de ciproterona (2mg) + etinil estradiol (35µg) por 21 dias ou drospirenona<sup>\*\*\*</sup> (3mg) + etinil estradiol (30µg) por 28dias. O efeito antiandrogênico é devido à redução do LH e, conseqüentemente, da produção ovariana de andrógenos pelo componente estrogênico.<sup>2</sup> Os estrógenos também aumentam a síntese de SHBG, reduzindo, assim, Tl.<sup>2</sup> O uso dos anticoncepcionais orais exige moni-

\* Ciclo menstrual irregular: colher o sangue de maneira aleatória.

\*\* A diminuição da concentração de andrógenos pode ocorrer pela inibição de sua produção nos ovários, aumento da SHBG ou pelo bloqueio dos receptores nos tecidos-alvo.

\*\*\* Drospirenona é análogo da espirolactona.

toramento especial, isto é, exames ginecológicos e das mamas.<sup>2</sup> A efetividade dos anticoncepcionais é maior na acne (50%) e menor no hirsutismo, necessitando de mais tempo de administração.<sup>2,31,77</sup> Os efeitos adversos dos anticoncepcionais na RI, tolerância à glicose, reatividade vascular e coagulabilidade devem ser considerados, em especial após a disponibilidade das drogas que diminuem a concentração de insulina.<sup>78</sup>

**2. antiandrógenos:** a) acetato de ciproterona (25mg a 50mg nos primeiros 10 dias do ciclo) - é uma progesterona potente, com ação antiandrogênica moderada. Inibe a ligação da T e da DHT no receptor de andrógenos, reduz a concentração da 5 $\alpha$  redutase da pele e diminui a secreção de andrógenos ovarianos por inibir a liberação de gonadotrofinas.<sup>2</sup> A melhora do hirsutismo ocorre após intervalo de três a seis meses de tratamento.<sup>77</sup> Os efeitos colaterais incluem sangramentos uterinos irregulares, náuseas, vômitos, cefaléias, fadiga, ganho de peso e diminuição da libido.<sup>2,79</sup>

b) espironolactona - apresenta efeito antiandrogênico moderado, quando administrada na dose de 100-200mg/dia. Shaw<sup>80</sup> publicou o *guidelines* para a espirolanoctona, que consiste em iniciar com dose de 25mg 2x/dia e, se bem tolerada, aumentar para 50mg 2x/dia; caso não haja benefícios após três meses, doses altas podem ser consideradas. A duração do tratamento pode ser prolongada e associada ao uso de anticoncepcionais orais conjugados,

c) flutamida - potente antiandrogênio não esteróide efetivo no tratamento do hirsutismo, porém a disfunção hepatocelular grave tem limitado seu uso,<sup>31</sup>

d) finasterida - inibidor da 5 $\alpha$  redutase. É administrada, no hirsutismo, na dose de 5mg/dia, e a melhora ocorre após três meses, e<sup>81</sup>

d) *eflornithine* - inibidor da enzima *decarboxylase ornithine* na pele humana, disponível em creme, para uso tópico. A ação primária da droga é a inibição do crescimento do pêlo.<sup>82</sup>

**3. agentes sensibilizantes da insulina:** metformina, tiazolidinediona.<sup>31,78</sup> Esses agentes aumentam a sensibilidade dos tecidos à ação da insulina.

a) metformina\* - Velásquez<sup>83</sup> publicou o primeiro estudo da metformina na SOPC. A metformina reduz a gluconeogênese hepática e aumenta a sensibilidade do músculo à insulina, diminuindo a concentração da insulina sérica e, consequentemente, diminuindo a produção de andró-

genos pelas células da teca.<sup>84</sup> Entretanto, ela não é hipoglicemiante, por não aumentar a secreção de insulina.<sup>2,85</sup> Além disso, a metformina diminui a concentração de colesterol total, LDH e triglicérides, e aumenta a concentração de HDL.<sup>86,87</sup> A diminuição na concentração dos andrógenos pela metformina ainda não está esclarecida.<sup>84</sup> Parece que ela influencia diretamente a esteroidogênese ovariana, reduzindo a produção dos andrógenos.<sup>84</sup> A dose recomendada é de 500mg 3x/dia ou 850mg 3x/dia. É efetiva no tratamento da anovulação em mulheres com a SOPC e, em tratamentos de longa duração, parece ser capaz de melhorar o hirsutismo.<sup>87</sup> Os efeitos colaterais importantes são reações gastrointestinais (diarréia, náuseas, vômitos, flatulência e anorexia), que ocorrem em 30% dos casos, diminuição dos níveis de vitamina B12 em percentual que varia de 6% a 9% dos casos e gosto metálico em 3%. As contra-indicações são: doença renal, acidose metabólica, insuficiência cardíaca congestiva e hipersensibilidade à metformina. Exames contrastados com iodo devem ser evitados,<sup>2,83,84</sup>

b) tiazolidinedionas (troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona) - são os verdadeiros sensibilizantes de insulina capazes de melhorar a ação da insulina no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo.<sup>85,86</sup> Essas drogas apresentam a capacidade de ativar certos genes envolvidos na síntese de gordura e no metabolismo dos carboidratos, melhorando, assim, a RI, a hiperandrogenemia, a tolerância à glicose,<sup>85-87</sup> e, além disso, causam menor perda de peso do que os outros agentes sensibilizantes da insulina.<sup>88</sup> Atualmente, foram aprovadas a rosiglitazona e a pioglitazona. O tratamento com rosiglitazona foi associado à melhora da função das células  $\beta$ -pancreáticas e à redução de PAI.<sup>85,86</sup>

c) D-chiro-inositol - foi estudado recentemente nas mulheres com a SOPC. Trata-se de uma substância pura denominada pinitol,\*\* proveniente do pinheiro.<sup>89</sup> O tratamento com D-chiro-inositol, em mulheres obesas com SOPC, melhora a ação da insulina, por atuar em seus receptores, diminuindo a concentração sérica de insulina e de andrógenos (TI e aumento de SHBG).<sup>86,89</sup> A dose recomendada é de 1.200mg/dia.<sup>85</sup>

A resposta ao tratamento com agentes sensibilizadores da insulina é diretamente proporcional ao IMC, insulina de jejum, colesterol total e LDL-colesterol e pressão arterial, e inversamente proporcional à concentração de A e HDL.

\* É uma molécula de biguanida.

\*\* Quimicamente, essa droga é definida como inositol.

## CONCLUSÃO

A SOPC é um distúrbio complexo, de etiologia desconhecida, que envolve vários especialistas, por apresentar implicações reprodutiva, endocrinológica, dermatológica, ginecológica, cardíaca e psicológica.

A hiperinsulinemia parece ser uns dos principais fatores responsáveis pela desregulação da esteirogênese.

O quadro clínico variável e heterogêneo dificulta o diagnóstico e tende a retardar as medidas terapêuticas que evitam as complicações da SOPC a longo prazo.

Seu tratamento é preventivo e direcionado para a manutenção da saúde do endométrio, a antagonização das ações dos andrógenos nos tecidos-alvo, a redução da resistência insulínica (RI) e a correção da anovulação. Além dos anticoncepcionais

conjugados e antiandrógenos, os agentes sensibilizadores de insulina são efetivos na prevenção das doenças relacionadas com a hiperinsulinemia. É difícil de explicar o sucesso terapêutico da metformina, no sentido de diminuir os níveis da insulina e dos andrógenos, que foi observado em alguns estudos. Talvez possa estar relacionado às variações genéticas, ao peso corpóreo, ao estilo de vida, ao tempo de tratamento e à dose da droga.

Atualmente, na tentativa de evitar as complicações tardias, os especialistas compartilham as pesquisas, em busca do aprendizado sobre a etiologia e a fisiopatologia da SOPC, os quais são fundamentais para seu tratamento. O foco dessas pesquisas tem sido nos diferentes determinantes genéticos e ambientais da síndrome, pois refletem seu fenótipo heterogêneo. □

## REFERÊNCIAS

1. Spinedi E, Mariani V, Bulfon M, Colombani-Vidal M, Scaglia H. Analysis of the hypothalamic-pituitary-ovary axis in the neonatally-androgenized female rat. *J Endocrinol Invest.* 1990;13:481-8.
2. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Practice.* 2001;7:121-34.
3. Perez Gutierrez JF. The physiology of the hypothalamo-hypophyseal axis. *An R Acad Nac Med.* 1994;111:333-61.
4. Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:S95-104.
5. Herman JP, Prewitt CM, Cullinan WE. Neuronal circuit regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress axis. *Crit Rev Neurobiol.* 1996;10:371-94.
6. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004;89:2745-9.
7. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Int Med.* 2000;132:989-93.
8. Gallagher TF, Kappos A, Hallman L, Lipsett MB, Pearson OH, West CD. Adrenocortical hyperfunction in idiopathic hirsutism and the Stein-Leventhal syndrome. *J Clin Invest.* 1958;57:794.
9. 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 (PCOS) *Human Reprod.* 2004;19:41-47.
10. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol.* 1987;1:235-45.
11. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet.* 1988;1:870-2.
12. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovarian syndrome treated with metformin. *Human Reprod.* 2002;17:2858-64.
13. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol.* 1999;51:779-86.
14. Stein IL, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-91.
15. Pinheiro AS, Clapauch R. Importância da dosagem da 17OH-Progesterona na síndrome dos ovários policísticos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45:361-8.
16. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-6.
17. Dunaif A, Hoffman AR, Scully RE, Flier JS, Longcope C, Levy IJ, et al. Clinical, biochemical, and ovarian morphologic

- features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet Gynecol.* 1985;66:545-52.
18. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1995;96:801-10.
  19. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
  20. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57: 356-9.
  21. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c-17a activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in women with polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1996; 335:617-6.
  22. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c-17a activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4075-9.
  23. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Pérez-Bravo F, Angel B, Carvajal F, Del Solar MP, et al. PCOS: the importance of establishing diagnosis. *Rev Med Chil.* 2001;129:805-12.
  24. Legro RS, Kuneslman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165-9.
  25. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med.* 1997;126:32-5.
  26. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, editors. *Polycystic ovary syndrome.* Boston, MA: Blackwell; 1992. p. 377-84.
  27. Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology.* 1991;128:509-17.
  28. Turgeon JL, Kimura Y, Waring DW, Mellon PL. Steroid and pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) regulation of luteinizing hormone and GnRH receptor in a novel gonadotrope cell line. *Mol Endocrinol.* 1996;10:439-50.
  29. Nelson VL, Qin Kn KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5925-33.
  30. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol.* 1999;13:946-57.
  31. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.
  32. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet.* 1985;2:1375-9.
  33. Vale W, Wiater E, Gray P, Harrison C, Bilezikjian L, Choe S. Activins and inhibins and their signaling. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1038:142-7.
  34. Welt C, Sidis YI, Keutmann H, Schneyer A. Activins, Inhibins, and Follistatins: Endocrinology to Signaling. A paradigm for the new millennium. *Exp Biol Med.* 2002;227:724-52.
  35. Smits J, Cortvrindt R, Hu Y, Vanderstichele H. Effects of recombinant activin A on *in vitro* culture of mouse preantral follicles. *Mol Reprod Dev.* 1998;50:294-304.
  36. Li R, Phillips DM, Mather JP. Activin promotes ovarian follicle development *in vitro.* *Endocrinology.* 1995;136:849-56.
  37. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust.* 1998;169:537-40.
  38. Goodarzi MO, Erickson S, Port SC, Jennrich RI, Korenman SG.  $\beta$ -cell function: a key pathological determinant in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2005;90: 310-15.
  39. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:265-93.
  40. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75:53-8.
  41. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2031-6.
  42. Coffler MS, Patel K, Dahan MH, Malcom PJ, Kawashima T, Deutsch R, et al. Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1742-7.
  43. Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:119-25.
  44. Poretsky L, Smith D, Seibel M, Pazianos A, Moses AC, Flier JS. Specific insulin binding sites in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:809-11.
  45. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999;20:535-82.
  46. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2854-64.
  47. Cataldo NA. Insulin-like growth factor binding proteins: do they play a role in polycystic ovary syndrome? *Semin Reprod Endocrinol.* 1997;15:123-36.
  48. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:904-10.
  49. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2004; 60:1-17.
  50. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M,

- Sancho J, de la Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4182-7.
51. Vollenhoven B, Clark S, Kovacs G, Burger H, Healy D. Prevalence of gestational diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients pregnant after ovulation induction with gonadotrophins. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2000;40:54-8.
52. Bray GA, York DA. Clinical review 90: leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82: 2771-6.
53. Vauhkonen I, Niskanen L, Haffner S, Kainulainen S, Uusitupa M, Laakso M. Insulin resistant phenotype is associated with high serum leptin levels in offspring of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:598-604.
54. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4144-8.
55. Jacobs HS, Conway GS. Leptin, polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 1999;5:166-71
56. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001; 409: 307-12.
57. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:415-22.
58. Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;8:295-324.
59. Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2966-73.
60. Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U, Mishell DR Jr. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:156-8.
61. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3728-33.
62. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol.* 1989;30:459-70.
63. Ramanujam LN, Liao WX, Roy AC, Loganath A, Goh HH. Association of molecular variants of luteinizing hormone with menstrual disorders. *Clin Endocrinol.* 1999;51:243-6.
64. Liao WX, Roy AC, Chan C, Arulkumaran S, Ratnam SS. A new molecular variant of luteinizing hormone associated with female infertility. *Fertil Steril.* 1998;69:102-6.
65. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 1995;16:322-53.
66. Norman RJ, Milner CR, Groome NP, Robertson DM. Circulating follistatin concentrations are higher and activin concentrations are lower in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16:668-72.
67. Bleau G, Roberts KD, Chapdelaine A. The *in vitro* and *in vivo* uptake and metabolism of steroids in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39:236-46.
68. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, Edwards CR. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 1990;335:431-3.
69. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med.* 1994;330:460-5.
70. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev.* 1998;19:101-43.
71. Urbanek M, Spielman RS. Genetic analysis of candidate genes for the polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2002; 9:492-501.
72. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust.* 2004;180:132-7.
73. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2402-10.
74. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1273-6.
75. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2694-8.
76. Sharpless JL. Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. *Clin Diabets.* 2003;21:154-61.
77. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000;21:363-92.
78. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;88:1927-32.
79. Rittmaster RS. Clinical review 73: medical treatment of androgen-dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2559-63.
80. Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:498-502.
81. Tartagni M, Schonauer LM, De Salvia MA, Cicinelli E, De Pergola G, D'Addario V. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 2000;73:718-23.
82. Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:197-201.
83. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metab Clin Exp.* 1994;43:647-54.
84. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H.

- Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril*. 2003;79:956-62.
85. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1626-32.
86. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD003053.
87. Ganie MA, Khurana ML., Eunice M, Gulati M, Dwivedi SN, Ammini AC. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2756-62.
88. Ortega-González C, Luna S, Hernández L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, Parra A. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;90:1360-5.
89. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340:1314-20.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

*Samira Yarak*

*Departamento de Dermatologia*

*Unifesp - Escola Paulista de Medicina*

*Rua Botucatu, 740*

*04023-900 - São Paulo - SP*

*Tel./fax: (11) 5571-2947*

*E-mail: sa.la@terra.com.br*