

Sensibilidade, Especificidade e Valor Preditivo dos Níveis Basais da 17-Hidroxiprogesterona no Diagnóstico da Forma Não-Clássica da Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência da 21-Hidroxilase

artigo original

***Giselle Fernandes Taboada
Rosimere de Jesus Teixeira
Fernanda H.S. Corrêa
Carlos Roberto M. Andrade Jr
Trude Dimetz
Rosângela Hohleuwerger***

*Unidade Docente Assistencial de
Endocrinologia, Hospital
Universitário Pedro Ernesto,
Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade do Estado do
Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 28/03/03
Revisado em 10/07/03 e 10/09/03
Aceito em 20/09/03*

RESUMO

A forma não-clássica da hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência da 21-hidroxilase (D21OH) é rastreada com a 17-hidroxiprogesterona basal (17OHPb) e seu diagnóstico confirmado pelo teste do ACTH. Como o nível de 17OHPb que indica a realização do teste ainda é motivo de discussão, este estudo teve o objetivo de avaliar este valor no diagnóstico de HAC por D21OH. O teste do ACTH (0,25 mg IV) foi realizado em 87 mulheres de 24,8±0,8 anos com hiperandrogenismo clínico. O valor de 17OHPb ≥1.500 ng/dl após 60min do ACTH foi considerado sugestivo de D21OH, a qual foi diagnosticada em 11 casos (12,6%). Nos outros 76, o teste não foi compatível com o diagnóstico. A sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo para 17OHPb >200 ng/dL foram 0,91, 0,62, 0,26 e 0,98, respectivamente. Para 17OHPb >350 ng/dL estes valores foram 0,91, 0,91, 0,59 e 0,99 e para 17OHPb >500 ng/dL foram 0,82, 0,99, 0,9 e 0,97. Os achados clínicos (hirsutismo, irregularidade menstrual e obesidade) e as dosagens de androstenediona e testosterona total foram semelhantes entre os dois grupos. Concluimos que os achados clínicos e os níveis de androgênios não permitem diferenciar os pacientes com e sem D21OH. Sugerimos realizar o teste do ACTH quando a 17OHPb for >350 ng/dL, valor com alta sensibilidade e bom valor preditivo negativo. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/5:552-557**)

Descritores: Hiperandrogenismo; Hiperplasia adrenal congênita não-clássica; 21-hidroxilase; 17-OHP basal; Teste do ACTH; Hirsutismo.

ABSTRACT

Sensitivity, Specificity, and Predictive Value of Baseline 17-Hydroxyprogesterone Levels in the Diagnosis of Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency.

Screening for non-classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency (21OHD) is performed with baseline 17-hydroxyprogesterone (17OHPb) and confirmed with the ACTH test. Because the cutoff level of 17OHPb that prompts an ACTH testing is still a matter of discussion, we evaluated the levels of 17OHPb in diagnosing CAH caused by 21OHD. An ACTH (0.25 mg IV) test was performed in 87 hyperandrogenic women, 24.8±0.8 years old. 17OHP levels greater than 1,500 ng/dL, 60min after administration of ACTH were considered diagnostic. 21OHD was confirmed in 11 patients (12.6%); in the remainder 76 the test was negative. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for 17OHPb >200 ng/dL were 0.91, 0.62, 0.26 and 0.98, respectively. For 17OHPb >350 ng/dL these values were 0.91, 0.91, 0.59 and 0.99 and for 17OHPb >500 ng/dL, 0.82, 0.99, 0.9 and 0.97. Clinical findings (hirsutism, menstrual irregularities and obesity) and levels of androstenedione and total testosterone were similar between both groups. We conclude that clinical findings and androgen levels cannot differentiate patients with and without 21OHD, and suggest the ACTH test to be performed whenever 17OHPb is >350 ng/dL, a highly sensitive cutoff with good negative

predictive value. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/5:552-557)

Keywords: Hyperandrogenism; Non-classic congenital adrenal hyperplasia; 21-Hydroxylase; 17-Hydroxyprogesterone; ACTH test; Hirsutism.

A HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA (HAC) por deficiência da 21-hidroxiase (D21OH) é um dos mais comuns erros inatos do metabolismo (1). Este distúrbio se origina em mutações do gene que codifica a 21-hidroxiase, *CYP21*, situado no complexo maior de histocompatibilidade, no cromossomo 6. Assim, a transmissão tem caráter autossômico recessivo ligado ao HLA.

O quadro clínico é bastante variável, havendo indivíduos que manifestam formas gravíssimas com perda de sal e virilização e outros com formas mais brandas, não sendo incomum a existência de portadores assintomáticos. Tal heterogeneidade se deve à presença de maior ou menor atividade enzimática conforme o tipo de mutação apresentada (1). É provável que fatores ambientais também tenham algum papel na expressão do fenótipo, uma vez que carreadores da mesma mutação da 21-hidroxiase podem ter quadro clínico diferente (2,3). A distinção entre as várias formas é essencialmente clínica podendo-se utilizar estudos genéticos quando disponíveis.

A forma não-clássica da D21OH tem sido reconhecida como uma importante causa de hiperandrogenismo, estando presente em 1-3% da população geral (4) e 1-6% das mulheres com hiperandrogenismo (5).

Em contraste com a forma clássica, a D21OH não-clássica se manifesta mais tardiamente e não determina genitália ambígua em recém-natos do sexo feminino, nem macrogenitossomia nos do sexo masculino (6). A primeira manifestação pode ser pubarca precoce, na infância, com ou sem sinais de virilização, podendo os níveis de sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) e 17-hidroxiprogesterona (17OHP) estar moderadamente aumentados para a idade cronológica e geralmente normais para o estágio de Tanner de pilificação (3,7,8). Na adolescência e idade adulta, as pacientes podem se apresentar com clínica de hiperandrogenismo (3,9,10). Os sinais e sintomas de hiperandrogenismo são variáveis, sendo o hirsutismo grave e a virilização achados incomuns. O diagnóstico etiológico do hiperandrogenismo baseado somente em dados clínicos não é possível. Os achados nas pacientes com D21OH não-clássica são muito semelhantes aos da síndrome dos ovários policísticos

(SOP), principal causa de hiperandrogenismo ovariano funcional tanto em adolescentes como em mulheres adultas (1,2,5). Além disso, alguns pacientes podem ser oligo ou assintomáticos e por esse motivo nunca procuram auxílio médico (11). Dewailly e cols (1) observaram que 22% das mulheres com diagnóstico laboratorial de D21OH não-clássica não tinham sinais clínicos de excesso de androgênios.

O diagnóstico da D21OH não-clássica é baseado na resposta exagerada da 17OHP ao teste de estímulo com ACTH sintético (4,12). No entanto, não é custo-eficaz realizar o teste em todas as mulheres com hiperandrogenismo, uma vez que a D21OH só é responsável em 2-10% destes casos (13,14) e ainda se discute se a forma heterozigótica pode determinar hiperandrogenismo (15). Faz-se necessário selecionar as pacientes com maior probabilidade de D21OH para a realização do teste do ACTH. Como o perfil hormonal na D21OH não-clássica não é diagnóstico, incluindo as dosagens de androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHEA) e SDHEA, recomenda-se o rastreamento a partir dos valores basais da 17OHP. Entretanto, diferentes níveis de corte têm sido sugeridos na literatura (1,5,12). Este estudo teve por objetivo avaliar a sensibilidade, especificidade e valor preditivo dos níveis basais de 17OHP (17OHPb) no diagnóstico da forma não-clássica da D21OH.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e analítico de corte transversal onde avaliamos os prontuários de 87 mulheres entre 12 e 46 anos que realizaram o teste do ACTH no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) por hiperandrogenismo clínico, sendo 82 por hirsutismo, 3 por acne e 2 por alopecia. Foram excluídas gestantes, pacientes com doença sistêmica grave, com relato de uso de medicações nos últimos 3 meses que pudessem interferir com as dosagens hormonais e com outras causas de hiperandrogenismo, como síndrome de Cushing, hipotireoidismo, tumor secretor de androgênios e prolactinoma.

O hirsutismo foi classificado segundo os critérios de Ferriman-Gallwey (16). Os ciclos menstruais foram considerados regulares (entre 21-35 dias, com até 4 dias de variação entre os ciclos) ou irregulares (ausência de menstruação por mais de 35 dias). Também foram avaliados os dados relativos ao peso e altura. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado, sendo considerada obesidade quando $>30 \text{ kg/m}^2$.

O perfil hormonal basal foi avaliado através das dosagens de androstenediona, testosterona total e 17OHPb. O teste de estimulação rápida com ACTH (Cortrosina®, Organon; 0,25 mg IV) foi realizado em 7 pacientes, após jejum noturno de 8hs. Foram colhidas amostras basais entre 7 e 9hs da manhã, administrado o ACTH sintético por via IV e colhida nova amostra de sangue 60min após o ACTH para dosagem da 17OHP. O diagnóstico de D21OH foi confirmado quando os níveis da 17OHPb ou aos 60min ≥ 1.500 ng/dL (1,2,17).

Todas amostras de sangue foram colhidas após 8 a 12hs de jejum. Nas mulheres com ciclos regulares a coleta foi feita preferencialmente na fase folicular (entre o 5º e o 8º dias do ciclo menstrual) e nas mulheres com oligo-amenorréia, aleatoriamente. A androstenediona (VR: 650 – 3.000 pg/mL) e a 17OHP (VR: 10 – 120 ng/dL) foram determinadas por RIE e a testosterona total (VR: 650 – 1.200 pg/mL) por quimioluminescência.

Análise estatística

As variáveis numéricas foram analisadas pelos testes t de Student ou de Wilcoxon. As variáveis categóricas foram analisadas pelos testes de Fisher ou χ^2 (Qui-quadrado), para identificação de associação entre as variáveis. Os resultados foram expressos em média \pm dp e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Foram realizados os testes diagnósticos de sensibilidade (S), especificidade (E) e valor preditivo (VP) para os níveis basais da 17OHP ≥ 200 , ≥ 350 e ≥ 500

ng/dL, sendo considerado um bom teste aquele com índice maior que 80%.

RESULTADOS

D21OH foi diagnosticada em 11 pacientes (12,6%), em 4 dos quais o teste do ACTH foi desnecessário, pois os valores da 17OHPb já eram compatíveis com o diagnóstico (1.869, 2.066, 1.740 e 2.700 ng/dL). Entre as 11 mulheres com D21OH, 9 tiveram 17OHPb > 500 ng/dL, uma entre 350 e 500 ng/dL e outra teve 17OHPb < 200 ng/dL (tabela 1). Nos outros 76 casos, o teste não foi compatível com D21OH. Os níveis de 17OHPb (1.326,1 \pm 769,2 vs 178,4 \pm 115,9 ng/dL) e pós-estímulo (3.863,9 \pm 1.542,0 vs 377,0 \pm 247,7 ng/dL) foram diferentes entre os grupos com e sem D21OH, respectivamente ($p < 0,002$).

Entre as 76 mulheres do grupo sem D21OH, a 17OHPb foi > 200 ng/dL em 28, > 350 ng/dL em 7 e > 500 ng/dL em 1. Os valores de S, E e VP dos respectivos níveis de corte da 17OHPb estão na tabela 2.

O achado clínico mais encontrado na D21OH foi hirsutismo com ciclos regulares (n=6; 54,5%) e no grupo sem D21OH foi hirsutismo com irregularidade menstrual (n=40; 52,6%) (NS). Foi observada obesidade em 1 caso com e 30 sem D21OH (NS). (tabela 3)

Os níveis de androstenediona (4.360,8 \pm 3.020,1 vs 3.559,9 \pm 2.070,9 pg/mL) e testosterona total (1.157,1 \pm 782,9 vs 821,9 \pm 492,6 pg/mL) foram semelhantes nos grupos com e sem D21OH, respectivamente.

Tabela 1. Níveis de 17OHP basais e após-estímulo das pacientes com D21OH.

Paciente	17OHP (ng/dL)	
	Basal	Após estímulo
1	1.300	2.800
2	1.869	-
3	2.066	-
4	1.740	-
5	1.500	6.200
6	2.700	-
7	125	2.490
8	686	2.750
9	707	5.028
10	466	2.626
11	1.427	5.153

Tabela 2. Sensibilidade (S), especificidade (E) e valor preditivo (VP) da 17OHP basal no diagnóstico de HAC por deficiência da 21-hidroxilase (D21OH).

17OHP basal	D21OH (n= 11)	sem D21OH (n= 76)	S	E	VP positivo	VP negativo
≥ 200 ng/dL	10	28	0,91	0,62	0,26	0,98
≥ 350 ng/dL	10	7	0,91	0,91	0,59	0,99
≥ 500 ng/dL	9	1	0,82	0,99	0,9	0,97

Tabela 3. Achados clínicos nos grupos com e sem diagnóstico de HAC por deficiência da 21-hidroxilase (D21OH).

D21OH	Obesidade	Hirsutismo + Ciclos irregulares	Hirsutismo + Ciclos regulares
presente	1	5	6
ausente	30	40	36
p	NS	NS	NS

NS: não significativo

DISCUSSÃO

A forma não-clássica da D21OH pode se apresentar de maneira muito semelhante à SOP. Em nossa amostra, constatamos o que diversos autores já descreveram de forma bastante precisa, ou seja, o quadro clínico não permite diferenciar as pacientes portadoras de D21OH daquelas com outras formas de hiperandrogenismo. Os achados de obesidade e irregularidade menstrual foram igualmente freqüentes nos dois grupos. Por outro lado, os níveis de androgênios das pacientes com D21OH se sobrepõem aos das mulheres sem HAC, também não sendo suficientes, isoladamente, para o diagnóstico. Daí a importância de uma avaliação laboratorial criteriosa para o diagnóstico etiológico das pacientes com hiperandrogenismo.

A avaliação inicial deve incluir anamnese e exame físico cuidadosos além de dosagens séricas dos androgênios. O exame laboratorial que ditará a necessidade de prosseguir com a investigação é a 17OHPb. No entanto, o valor de 17OHPb que indica a realização do teste de estímulo com ACTH e o valor de 17OHP pós-ACTH para o diagnóstico de D21OH ainda são temas de muita discussão na literatura (1,18-20).

O uso da 17OHPb como método de rastreamento de D21OH requer alguns cuidados de coleta. A dosagem deve ser feita pela manhã cedo, pois há queda dos níveis hormonais ao longo do dia, e durante a fase folicular, pois o corpo lúteo produz 17OHP, sendo aumentada a chance de falsos positivos colhidos na fase lútea do ciclo menstrual (6).

Em nossa casuística, foi diagnosticada D21OH em 11 das 87 pacientes avaliadas. A 17OHPb foi maior que 350 ng/dL em 10 destas 11 pacientes. Em uma delas, a 17OHPb foi 125 ng/dL e o valor pós-ACTH foi 2.490 ng/dL, sendo o diagnóstico inquestionável. O teste do ACTH foi realizado nesta paciente com base em uma reavaliação hormonal, na qual a 17OHPb foi >200 ng/dL (257 ng/dL), conforme sugerido pela literatura. O primeiro valor da 17OHPb foi mantido na análise para ressaltar a importância de não basear a avaliação do hiperandrogenismo em uma única dosagem hormonal, já que a secreção da 17OHP é flutuante. Por outro lado, devemos lembrar que

pacientes com sinais de virilização ou ausência de resposta clínica ao tratamento também devem realizar o teste do ACTH, independente dos níveis da 17OHPb, assim como devem ser realizadas outras dosagens hormonais mais específicas para descartar outras deficiências enzimáticas mais raras como a deficiência da 3 β -hidroxidesidrogenase e 11 β -hidroxilase.

Azziz e cols (5) sugerem investigar somente as pacientes com 17OHPb \geq 200 ng/dL. Nesta série os valores preditivos positivo e negativo foram de 80% e 100%, respectivamente, para este valor de corte da 17OHPb (5). Em nossa casuística, o valor de corte de 350 ng/dl mostrou a melhor relação entre sensibilidade (91%) e especificidade (91%) entre os 3 valores avaliados, além de melhor VP negativo (99%).

O motivo pelo qual o melhor valor de corte encontrado em nossa amostra foi diferente do sugerido na literatura requer discussão. Devemos admitir que algumas de nossas pacientes não realizaram o teste na fase folicular. No entanto, em última análise isto não influenciou os resultados, uma vez que se algumas pacientes realizaram o teste em fase lútea, isso levou a um número maior de mulheres com níveis aumentados de 17OHPb e sem D21OH sendo submetidas ao teste de estímulo com ACTH. Neste caso, o resultado seria uma menor especificidade do valor de corte mais alto.

Outra possibilidade que exploramos é a de que nossa população de mulheres sem D21OH tenha os níveis de 17OHPb mais altos do que "o usual". Os valores de referência dos kits comerciais para dosagens hormonais são obtidos a partir de uma população sadia, sendo o intervalo de referência a média \pm 2 desvios-padrão. Se fizermos este cálculo com as pacientes sem D21OH de nossa amostra encontramos 158,1 \pm 136,6 (21,5–294,7) ng/dL, o que de fato é um valor maior do que a referência do kit. Provavelmente, este valor mais elevado se deve ao fato de o estudo ter sido realizado em uma população com hiperandrogenismo clínico e, portanto, não podemos descartar a possibilidade de hiperandrogenismo adrenal funcional (21).

O que é realmente importante destacar em nossos resultados é que a sensibilidade dos valores de corte 200 e 350 ng/dL foi a mesma. Isto ocorreu porque todas as pacientes com D21OH, com exceção de uma, tinham a 17OHPb maior do que 200 e do que 350 ng/dL também. Além disso, algumas pacientes sem D21OH tinham a 17OHPb maior do que 200 ng/dL porém menor do que 350 ng/dL, fazendo do corte em 350 ng/dL melhor do que em 200 ng/dL por proporcionar a mesma sensibilidade com maior especificidade. Em outras palavras, ao usar

o corte de 350 ng/dL, nesta casuística, estaríamos fazendo menos testes do ACTH desnecessários e só teríamos deixado de diagnosticar uma paciente.

Dewailly e cols (15) sugerem a realização de teste confirmatório para pacientes com valores basais >200 ng/dL e consideram desnecessário o teste quando a 17OHPb é ≥ 500 ng/dL, quando poderia ser dado o diagnóstico de D21OH. Apesar da alta especificidade deste valor de corte, acreditamos que a realização do teste confirmatório nestes pacientes possa trazer algum benefício com um custo aceitável. Isto porque o diagnóstico errôneo implicaria na estigmatização da doença e um possível tratamento desnecessário, com complicações graves para a paciente. Acreditamos que o teste só seja desnecessário quando os valores basais da 17OHP forem compatíveis com o diagnóstico de D21OH.

Quanto ao valor da 17OHP após-ACTH, durante muitos anos os autores consideravam como diagnósticos os níveis da 17OHP entre 1.000 ng/dL (20) e 1.200 ng/dL (10). Nos últimos anos com os avanços da biologia molecular, os valores de corte estão subindo e alguns autores sugerem níveis de 1.500 (2) e até 2.000 ng/dL (11,19) para o diagnóstico definitivo de D21OH. Azziz et al (19) sugerem que valores maiores que 2.000 ng/dL confirmam o diagnóstico e que a análise genética deve ser realizada quando os valores da 17OHP após-estímulo forem entre 1.500 e 2.000 ng/dL.

A 17OHP após-ACTH em heterozigotos para D21OH varia entre 200 e 1.000 ng/dL, níveis que se sobrepõem aos da população geral. Estima-se que a frequência de heterozigotos para a forma clássica e não-clássica da D21OH seja de 10% e 1,5% na população geral (6), respectivamente, sendo improvável que a heterozigose confira qualquer desvantagem reprodutiva ou alterações hormonais significativas, além de não determinar uma necessidade de terapia de reposição hormonal (1).

O diagnóstico de D21OH é importante pela implicação terapêutica, já que pequenas doses de glicocorticóides podem corrigir a irregularidade menstrual e as demais manifestações de hiperandrogenismo. Cabe lembrar que pacientes assintomáticos não devem ser tratados, pelo risco de indução de síndrome de cushing iatrogênica. No entanto, os mesmos devem ser regularmente acompanhados pela chance de desenvolver manifestações clínicas de hiperandrogenismo (2). Nas pacientes com a forma não-clássica, outras estratégias de tratamento do hiperandrogenismo podem ser igualmente eficazes (22). Também deve ser feito o aconselhamento das mulheres com D21OH pelo risco aumentado de infertilidade (9), ainda que

existam controvérsias sobre este assunto, uma vez que grande parte dos dados sobre função reprodutiva em mulheres com D21OH vem de estudos com populações que buscaram atendimento por sinais e sintomas de hiperandrogenismo e/ou infertilidade (2).

Concluimos que em nossa casuística o valor de corte de 350 ng/dL foi o mais adequado para a finalidade de rastreamento de D21OH, com excelentes sensibilidade e especificidade, talvez por características próprias da população estudada. Consideramos que naquelas pacientes com níveis de 17OHPb normais ou já diagnósticos de D21OH o teste de estímulo com ACTH seja desnecessário por não trazer informações adicionais ao exame sem estímulo.

REFERÊNCIAS

1. Dewailly D, Vantyghem-Haudiquet MC, Sainsard C, et al. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:418-23.
2. New MI. Nonclassical congenital adrenal hyperplasia and the polycystic ovarian syndrome. *Ann NY Acad Sc* 1993;687:193-05.
3. Kohn B, Levine LS, Pollack MS, et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: A variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:817-27.
4. Speiser PW. Congenital adrenal Hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:31-59.
5. Azziz R, Zacur HA. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:577-84.
6. White CP, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-91.
7. Temeck JW, Pang SY, Nelson C, New MI. Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:609-17.
8. Balducci R, Boscherine B, Mangiantini A, Morellini M, Toscano V. Isolated precocious pubarche: an approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:582-89.
9. Marynick SP, Chakmakjian ZH, McCaffree DL, Herndon Jr JH. Androgen excess in cystic acne. *N Engl J Med* 1983;308:981-86.
10. Rosenwaks Z, Lee PA, Jones GS, Migeon CJ, Wentz AC. An attenuated form of congenital virilizing adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:335-39.
11. Bachega TASS, Brenha EML, Billerbeck AEC, et al. Variable ACTH-stimulated 17-hydroxyprogesterone values in 21-hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:786-90.

12. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4048-53.
13. Kuttann F, Coullin P, Girard F, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. **N Engl J Med** 1985;313:224-31.
14. Cobin RH, Futterweit W, Fiedler RP, Thornton JC. Adrenocorticotrophic hormone testing in idiopathic hirsutism and polycystic ovarian disease: a test of limited usefulness. **Fertil Steril**. 1985;44:224-26.
15. Dewailly D, Vantyghem MC, Lemaire C, Dufosse F, Racadot A, Fossati P. Screening heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency among hirsute women: lack of utility of the adrenocorticotropin hormone test. **Fertil Steril** 1988;50:228-232.
16. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. **J Clin Endocrinol Metab** 1961; 21:1440-47.
17. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. **Baillieres Clin Obstet Gynaecol** 1997;11:281-306.
18. Lobo RA. Polycystic ovary syndrome / Hyperandrogenic chronic anovulation. **Adv Endocrinol Metab** 1995; 6:167-91.
19. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia: Current concepts. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:810-15.
20. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. **J Clin Endocrinol Metab** 1983;57:320-26.
21. Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, Rudy S, Helke J. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: Adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;64:840-48.
22. AACE Hyperandrogenism Guidelines – American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Hyperandrogenic Disorders. **Endocr Pract** 2001;7:121-31.

Endereço para correspondência:

Giselle Fernandes Taboada
Praia de Botafogo, 528 Bloco B, apto 1101
22250-040 Rio de Janeiro, RJ
e-mail: giselletaboada@mls.com.br