

# Diagnóstico etiológico do hirsutismo e implicações para o tratamento

*Etiological diagnosis of hirsutism and implications for the treatment*

## Artigo de revisão

### Palavras-chave

Hirsutismo/diagnóstico  
Hirsutismo/etiologia  
Hirsutismo/terapia  
Antiandrogênios/uso terapêutico  
Anticoncepcionais orais/uso terapêutico  
Síndrome do ovário policístico  
Hiperplasia supra-renal congênita

### Keywords

Hirsutism/diagnosis  
Hirsutism/etiology  
Hirsutism/therapy  
Antiandrogens/therapeutic use  
Contraceptives, oral/therapeutic use  
Polycystic ovary syndrome  
Adrenal hyperplasia, congenital

### Resumo

O hirsutismo é definido como a presença de pelos terminais na mulher, em áreas anatômicas características de distribuição masculina. Pode se manifestar como queixa isolada ou ser acompanhada de outros sinais de hiperandrogenismo, virilização, distúrbios menstruais e/ou infertilidade, e está associado aos níveis circulantes de androgênios e à sensibilidade cutânea a estes hormônios. As causas mais prevalentes do hirsutismo são a síndrome dos ovários policísticos e o hirsutismo isolado, na presença de ciclos ovulatórios. Menos frequentes são as hiperplasias adrenais congênitas forma não-clássica por deficiência da 21-hidroxilase, bem como o hirsutismo secundário ao uso de medicamentos. Outras causas mais raras são a síndrome de Cushing e os tumores virilizantes. A avaliação diagnóstica deve focar na identificação da etiologia e do risco para comorbidades eventualmente associadas. Os objetivos do tratamento são: suprimir o excesso de androgênios, quando houver; bloquear a ação dos androgênios no folículo pilo-sebáceo; identificar pacientes com risco para distúrbios metabólicos e/ou de neoplasias do trato reprodutivo e proceder à sua prevenção primária e secundária.

### Abstract

Hirsutism may be defined as the presence of terminal hair in the women, with a male pattern of distribution. The clinical presentation is variable, from isolated hirsutism to the presence of other signs of hyperandrogenism, menstrual irregularities and/or infertility. Hirsutism is related to serum androgens and to the cutaneous sensitivity to these hormones. The most prevalent causes of hirsutism are polycystic ovary syndrome and isolated hirsutism, in the presence of ovulatory cycles. Non-classical congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) and drug-induced hirsutism are less frequent causes. Androgen-secreting neoplasms and Cushing syndrome are rare etiologies related to hirsutism. Diagnostic evaluation should address on identifying the etiology and potential risk for associated comorbidities. The aims of the treatment are: to suppress androgen overproduction, if present; to block androgen action on hair follicles; to identify and treat patients at risk for metabolic disturbances or reproductive neoplasias.

### Correspondência:

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2.350 – 4º andar  
CEP 90035-003 – Porto Alegre (RS), Brasil  
Fone/Fax: (51) 3308-3671  
E-mail: spritzer@ufrgs.br

### Recebido

22/1/09

### Aceito com modificações

5/2/09

Serviço de Endocrinologia da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Departamento de Fisiologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – ICBS-UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Hormônios e Saúde da Mulher – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>1</sup> Professora Titular do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil; Coordenadora do Serviço de Endocrinologia da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Coordenadora do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Hormônios e Saúde da Mulher – Porto Alegre (RS), Brasil.

## Introdução

O hirsutismo é definido como a presença de pelos terminais na mulher, em áreas anatômicas características de distribuição masculina. Pode ser manifestado como queixa isolada ou se acompanhar de outros sinais de hiperandrogenismo (acne, seborreia, alopecia), virilização (hipertrofia do clitóris, aumento da massa muscular, modificação do tom de voz), distúrbios menstruais e/ou infertilidade ou ainda alterações metabólicas.

O hirsutismo deve ser diferenciado da hipertricose, pois decorre de etiologia diversa e o manejo clínico é distinto. A hipertricose é o crescimento uniforme de pelos velus, de textura fina, com distribuição em todo o corpo e que não é causada por um aumento na produção de androgênios, mas pode ser hereditária, ser ocasionada por ingestão de medicamentos ou ser decorrente de doenças metabólicas (hipotireoidismo ou doenças nutricionais como anorexia, desnutrição ou síndromes de má absorção).

A fisiopatologia do hirsutismo envolve, basicamente, a ação dos androgênios sobre a pele através de dois mecanismos: os níveis circulantes de androgênios e a sensibilidade cutânea a estes hormônios. Os androgênios promovem a conversão dos pelos velus em terminais na maioria das regiões dependentes de hormônios sexuais. A sensibilidade do tecido cutâneo aos androgênios envolve a presença e o grau de atividade de enzimas capazes de disponibilizar, ou não, metabólitos androgênicos mais ativos no interior do folículo pilo-sebáceo, como a 5- $\alpha$  redutase<sup>1-2</sup> e, em menor proporção, a 17 $\beta$  hidroxisteroide desidrogenase<sup>3</sup>. É importante salientar que concentrações elevadas de androgênios circulantes aumentam a atividade da 5- $\alpha$  redutase, agravando o hirsutismo. Da mesma forma, condições clínicas que alterem a produção hepática da proteína transportadora de hormônios sexuais (SHBG) interferem com os níveis de androgênios livres, que são aqueles biologicamente ativos, podendo ocasionar ou piorar o hirsutismo.

Com base na fisiopatologia, portanto, o hirsutismo pode estar associado a uma ou mais das seguintes condições: excesso de androgênios produzido pelos ovários e/ou adrenais; aumento na sensibilidade cutânea aos androgênios circulantes; outras situações que envolvam alterações secundárias no transporte e/ou metabolismo de androgênios.

No primeiro caso, estão agrupados a síndrome dos ovários policísticos (PCOS), hiperplasia adrenal congênita forma não-clássica (HAC-NC) ou de início tardio, a síndrome de Cushing e os tumores produtores de androgênios ovarianos ou adrenais. O segundo grupo corresponde ao hirsutismo dito "idiopático", caracterizado por hirsutismo isolado, na presença de ciclos menstruais regulares e ovulatórios e androgênios normais. No terceiro grupo,

outras situações como doenças da tireoide, hiperprolactinemia e uso de drogas (fenotiazinas, danazol, metirapona, ciclosporina, ácido valproico, entre outras) podem levar secundariamente a um quadro de hirsutismo<sup>4-5</sup>.

Cerca de 50% das pacientes com hirsutismo leve a moderado apresentam um quadro de hirsutismo idiopático, sem outras manifestações clínicas ou alterações laboratoriais, e que se inicia, em geral, a partir da puberdade<sup>5-7</sup>. Nas outras 50% e na maioria daquelas com hirsutismo mais importante é observado aumento de androgênios circulantes. A hiperandrogenemia é mais frequentemente causada por PCOS e costuma estar associada com oligo/amenorreia e infertilidade<sup>6-8</sup>. Os sintomas iniciam no período peripuberal e progridem com o tempo. Um número expressivo de pacientes apresenta obesidade e, em 30 a 60% dos casos, em especial nas pacientes obesas, a resistência insulínica com hiperinsulinemia compensatória está presente<sup>9-11</sup>. Estas pacientes apresentam maior risco para desenvolver tolerância diminuída à glicose e *diabetes mellitus* tipo 2<sup>10,12</sup>.

Outras causas de hirsutismo com hiperandrogenemia são bem menos comuns<sup>6,13,14</sup>. A HAC-NC por deficiência da 21-hidroxilase (CYP21) é a causa mais frequente de hirsutismo de origem adrenal, embora sua prevalência, entre mulheres hirsutas como um todo, seja relativamente baixa, variando entre 2 e 10% das pacientes consultando por hirsutismo<sup>15,16</sup>. No Sul do Brasil, a frequência observada foi de 7,4%<sup>17</sup>. A apresentação clínica é variável, podendo incluir acne, hirsutismo, alopecia androgênica, distúrbio menstrual e anovulação crônica. Alguns casos podem se apresentar como hirsutismo isolado na presença de ciclos regulares. Em geral o início é peripuberal, mas pode ocorrer mais cedo, como um quadro de pubarca precoce<sup>18,19</sup>.

Os tumores secretores de androgênios são raros (cerca de 0,2% entre mulheres com hiperandrogenemia) e mais da metade deles são malignos<sup>8,15</sup>. Entre as neoplasias de ovários, devem ser destacados os arrenoblastomas, androblastomas (tumores de células de Sertoli-Leydig), tumores de células da teca-granulosa, tumores de células hilares, disgerminomas, teratomas, gonadoblastomas, tecomas luteinizados e luteomas.

Síndrome de Cushing, distúrbios da tireoide, hiperprolactinemia e acromegalia são também causas de hirsutismo e hiperandrogenemia<sup>5,14,20,21</sup> mas, em geral, apresentam de forma mais evidente outras manifestações clínicas que não o hirsutismo.

### Avaliação diagnóstica

A anamnese e o exame físico devem focar na identificação de pacientes com risco para doenças virilizantes, PCOS ou outras endocrinopatias ou direcionar para a caracterização de pacientes com hirsutismo isolado.

Assim, é importante definir o padrão menstrual (ciclos regulares ou oligo/amenorreicos); o modo de instalação do hirsutismo (progressivo ou abrupto); sua intensidade; a presença de obesidade; hipertensão e história familiar de diabete. Deve ser igualmente pesquisada a presença de sintomas sugestivos de disfunção tireoideana ou adrenal ou hipoestrogenismo. A informação sobre o uso de drogas associadas com hirsutismo é também essencial<sup>4,5</sup>. A avaliação do hirsutismo pode ser realizada a partir do escore semiquantitativo de Ferriman-Gallwey modificado (FG), que atribui uma nota de acordo com a distribuição e a magnitude do hirsutismo em nove regiões corporais (Figura 1)<sup>22</sup>. É considerado hirsutismo um escore de FG de oito ou mais<sup>14,23</sup>, mas é necessário levar em consideração que este método tem um componente subjetivo e não pontua algumas regiões como as regiões perineal, glútea e lateral da face<sup>5</sup>.

Em pacientes com hirsutismo leve e com ciclos regulares, ao consultar por hirsutismo isolado, o diagnóstico provável é de hirsutismo idiopático, e é possível iniciar o tratamento sem necessidade de avaliação laboratorial mais elaborada. Se houver infertilidade associada de causa inexplicada, se a história dos ciclos não for clara, ou ainda na presença de obesidade de distribuição central, serão realizados testes para confirmação de ovulação (dosagens seriadas de progesterona ou ecografia transvaginal seriada ou biópsia de endométrio), além da avaliação hormonal descrita a seguir<sup>5,14,15</sup>.

Nas pacientes com hirsutismo moderado ou grave ou naquelas com qualquer grau de hirsutismo que apresentem distúrbio menstrual, serão determinados testosterona, SHBG (para estimativa do índice de androgênios livres)<sup>23,24</sup> e a medida de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) basal ou após estímulo com ACTH curto para rastrear HSC-NC. Em pacientes amenorreicas é importante excluir gestação e outras endocrinopatias, através das dosagens de  $\beta$ -HCG, prolactina e TSH. Se houver suspeita de hipoestrogenismo, a determinação do FSH pode ser útil para excluir um quadro de insuficiência ovariana. Em pacientes com PCOS, em especial de obesas, com história familiar de diabetes ou dislipidemia a avaliação da presença de dislipidemia, diabete e tolerância diminuída à glicose, através da glicemia em jejum e duas horas após sobrecarga com 75 g de glicose oral e perfil lipídico é necessária.

A ultrassonografia transvaginal pode ser útil para rastrear neoplasia de ovário ou evidenciar a aparência policística dos ovários (12 ou mais folículos com 2 a 9 mm e/ou volume ovariano >10 cm<sup>3</sup>, pelo menos em um ovário)<sup>21</sup>. É importante salientar que este exame não é indispensável para o diagnóstico de PCOS em pacientes com distúrbio menstrual e que ovários policísticos podem

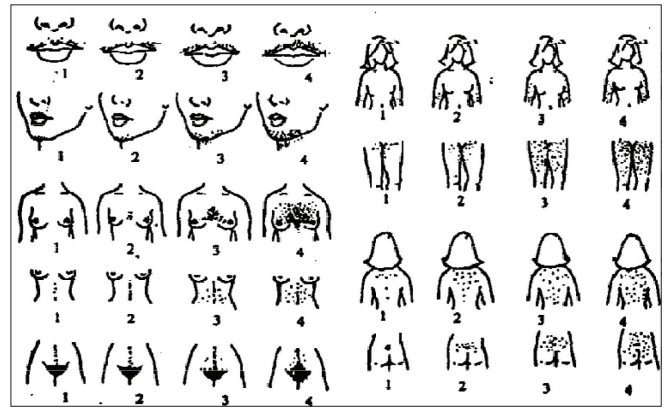


Figura 1 - Escore semiquantitativo de Ferriman e Gallwey<sup>22</sup> modificado.

estar presentes também em pacientes com outras causas de hiperandrogenismo, como a HAC-NC<sup>5,14</sup>.

Em casos específicos poderão ser solicitados testes para rastreamento de síndrome de Cushing e/ou avaliação por imagem, se houver suspeita de tumores secretores de androgênios (história clínica de evolução rápida e/ou androgênios muito elevados). O DHEA-S é um hormônio pouco discriminativo, uma vez que níveis elevados podem ser observados em pacientes hirsutas de qualquer etiologia inclusive PCOS, e níveis normais podem ser encontrados mesmo nos casos de hiperplasia adrenal forma não-clássica<sup>15</sup>. Entretanto, níveis circulantes muito elevados podem sugerir um tumor adrenal.

#### ■ Critérios para o diagnóstico etiológico do hirsutismo

A partir do conhecimento da fisiopatologia e da adequada avaliação clínica e complementar é possível confirmar o diagnóstico etiológico para a maioria dos casos de hirsutismo. Nos casos de PCOS, em que o diagnóstico é de exclusão por não haver ainda teste diagnóstico de certeza, o conjunto das evidências científicas sugere critérios diagnósticos consensuais, como será descrito a seguir.

#### Hirsutismo idiopático

O diagnóstico é estabelecido em pacientes com hirsutismo isolado, com ciclos menstruais regulares, ovulatórios, e fertilidade preservada<sup>7,25</sup>. Nestas pacientes, se solicitados, os níveis de androgênios circulantes são normais.

#### PCOS

A etiopatogenia da PCOS ainda não está bem estabelecida, e por essa razão um teste diagnóstico padrão não está disponível. O diagnóstico é firmado a partir de critérios consensuais, após exclusão de outras causas conhecidas de hiperandrogenismo. Os critérios diagnósticos foram redefinidos em 2003, no Consenso de Rotterdam<sup>21</sup>, e incluem pelo menos dois dos três critérios seguintes: disfunção ovulatória, evidência de hiperandrogenismo clínico (sinais e sintomas) ou laboratorial (concentrações

aumentadas de androgênios séricos) e aparência policística dos ovários à ultrassonografia.

No entanto, há algumas críticas aos critérios desse Consenso, a mais importante sendo a possibilidade de que uma paciente sem evidências de hiperandrogenismo possa ser diagnosticada como PCOS. Em função disso, mais recentemente, a Androgen Excess & PCOS Society passou a recomendar, para o diagnóstico de PCOS, que hiperandrogenismo clínico ou laboratorial esteja presente e associado com anovulação e/ou ovários policísticos<sup>14</sup>.

#### HAC-NC

O diagnóstico clínico de HAC-NC por deficiência em CYP21 é confirmado pela medida da 17OHP sérica basal (valores >5 ng/mL) e/ou após teste de estímulo com corticotrofina, em solução aquosa (0,25 mg, IM ou EV), iniciando entre sete e oito horas da manhã, e dosagem da 17OHP e cortisol nos tempos 0 e 60 minutos, se a administração de cortosina foi IM, ou 0, 30 e 60 minutos, se EV. Valores plasmáticos de 17OHP pós-ACTH >10 a 12 ng/mL são diagnósticos de HAC-NC<sup>16,26</sup>. Por outro lado, estudos recentes sugerem que o ponto de corte para o teste do ACTH deva ser mais elevado (17,0 ng/mL)<sup>27</sup>. A confirmação do diagnóstico pode ser desnecessária em alguns casos de hirsutismo isolado, uma vez que a resposta terapêutica ao tratamento antiandrogênico é semelhante ao de pacientes com hirsutismo idiopático<sup>28</sup>. No entanto, em mulheres com irregularidade menstrual ou infertilidade, o diagnóstico de hiperplasia adrenal ou sua exclusão tem impacto positivo sobre a decisão da melhor opção terapêutica.

#### Outras causas

Causas mais raras de hirsutismo devem ser suspeitadas na presença dos seguintes critérios: início abrupto e evolução rápida do hirsutismo ou piora repentina; início mais tardio, após a terceira década de vida; presença de sinais ou sintomas de virilização, incluindo clitoromegalia, aumento de massa muscular e engrossamento da voz. No caso de tumores secretores de androgênios, a testosterona sérica costuma ser >150 ng/dL e os exames de imagem serão necessários para localizar a origem adrenal ou ovariana do tumor<sup>29,30</sup>.

O DHEA-S poderá estar elevado na presença de neoplasia adrenal. Se houver suspeita clínica para síndrome de Cushing (estrias purpúreas, fascies em lua-cheia, obesidade central, diabete, hipertensão), rastreamento inicial pode ser realizado a partir da determinação da cortisolúria de 24 horas e/ou teste de supressão com 1 mg VO de dexametasona (às 23 horas, e dosagem de cortisol no dia seguinte às 8 horas da manhã). Todos estes casos devem ser encaminhados para serviços de atenção terciária com presteza<sup>5</sup>. É necessário também realizar o

diagnóstico diferencial do hirsutismo com outras causas, como distúrbios da função tireoide, hiperprolactinemia e uso de drogas.

#### Fundamentos do tratamento

Na maioria dos casos de hirsutismo, as opções terapêuticas se fundamentam no diagnóstico etiológico e na identificação de riscos, prevenção e tratamento de comorbidades eventualmente associadas. Em termos gerais, são objetivos do tratamento: suprimir o excesso de androgênios, quando houver; bloquear a ação dos androgênios no folículo pilo-sebáceo; identificar pacientes com risco para distúrbios metabólicos e/ou de neoplasias do trato reprodutivo e proceder à prevenção primária e secundária destes. Para os casos mais raros de tumores produtores de androgênios, o tratamento é cirúrgico e nas situações em que se identificam doenças endócrinas associadas (distúrbios da tireoide, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing), tratamento específico deve ser realizado. Naquelas situações relacionadas com hirsutismo por uso de drogas, o contato com o especialista que as prescreveu é recomendado, com vistas à substituição ou suspensão daquele medicamento.

O tratamento pode ser farmacológico e não-farmacológico, dependendo da gravidade e distribuição do hirsutismo, da sua etiologia, da expectativa e das preferências da paciente.

#### Medidas não-farmacológicas

Os métodos diretos de remoção de pelos incluem o arrancamento e depilação, com cremes e ceras. O clareamento dos pelos também pode ser utilizado, especialmente nas pacientes com pele mais clara. Estes métodos não reduzem o crescimento do pelo. A utilização da eletrólise resulta em uma longa e gradual destruição do pelo. Com repetidos tratamentos é possível obter 15 a 50% de perda permanente<sup>31</sup>. A eletrólise dos pelos deve ser realizada por profissionais experientes, devido ao risco de cicatrizes e discromias. A depilação com laser promove a atrofia do pelo escuro através de fototermólise. Pelos mais claros não costumam ter a mesma resposta. O tratamento dos folículos pilosos com laser resulta em telógeno temporário, que pode durar até dois anos após a aplicação<sup>32,33</sup>. Outra alternativa é a utilização tópica do cloridrato de eflornitina, cujo mecanismo de ação é a inibição da enzima ornitina descarboxilase, bloqueando o crescimento do fio. Esta droga foi recentemente aprovada nos Estados Unidos pelo FDA e ainda não está disponível no nosso meio. Como é de uso tópico, poderá ser eficaz para pacientes com hirsutismo mais localizado, especialmente facial. Deve ser salientada sua ação apenas paliativa, ou seja, o uso deve ser prolongado e sua interrupção acarreta o retorno do hirsutismo em torno de dois meses depois. Os principais

efeitos colaterais descritos são eritema, prurido, ardência e ressecamento da pele<sup>34</sup>.

### ■ Tratamento farmacológico

As principais opções de tratamento do hirsutismo incluem os anticoncepcionais orais (ACo) e os antiandrogênicos. Nos casos leves, a monoterapia com ACo pode ser suficiente. Os ACos tem ação antigonadotrófica, inibindo a secreção de androgênios ovarianos<sup>15</sup>, e aumentando a síntese hepática de SHBG, reduzindo as concentrações circulantes da testosterona bioativa (livre). Nas pacientes com PCOS, portanto, esta é a primeira linha de tratamento, sendo também um agente de proteção endometrial<sup>5,8,15</sup>. É necessário prestar atenção, contudo, para aqueles casos em que possa haver contra-indicação ao seu uso, como na hipertensão, hipertrigliceridemia e diabetes, entre outros<sup>35</sup>. Na impossibilidade de usar o ACo, a metformina, um agente sensibilizador da ação da insulina, pode ser uma alternativa para o distúrbio menstrual e tratamento de comorbidades metabólicas. No entanto, não há evidências sobre um eventual efeito significativo sobre o hirsutismo<sup>36</sup>. Além disso, é importante lembrar que, com o uso de metformina, pode ocorrer ovulação e gestação; assim, é fundamental garantir contracepção nesses casos.

Os antiandrogênicos podem ser somados ao tratamento com ACo nos casos de hirsutismo moderado a grave, oferecendo um efeito complementar, via competição com o androgênio endógeno pelo seu receptor ou pela inibição da 5- $\alpha$  redutase, que converte a testosterona no seu metabólito mais ativo, a dihidrotestosterona<sup>37,38</sup>. Embora pacientes com hirsutismo idiopático possam, teoricamente, utilizar antiandrogênicos isoladamente, uma vez que não apresentam hiperandrogenemia, esta opção só pode ser adotada para as que não têm risco de gestação. Isto porque este grupo de fármacos inibe a diferenciação sexual de fetos masculinos e, portanto, só podem ser utilizados na vigência de contracepção. Os antiandrogênicos disponíveis são a espironolactona e o acetato de ciproterona e apresentam efetividade relativamente comparável em relação à melhora do hirsutismo<sup>39-45</sup>. A flutamida é contra-indicada, pelo menos como tratamento de primeira linha, devido ao risco de toxicidade hepática<sup>46</sup>. O inibidor da 5- $\alpha$  redutase é o finasteride, disponível no Brasil para tratamento da perda de cabelos nos homens e neoplasias da próstata. Vários estudos, realizados principalmente na Europa e Estados Unidos, demonstram, entretanto, a eficácia terapêutica desta droga (1 mg/d) para o tratamento do hirsutismo, em mulheres. Estudos comparativos têm mostrado igual efetividade entre o inibidor da 5- $\alpha$  redutase e os antiandrogênicos tradicionais<sup>41-44</sup>.

Nos casos de HAC-NC, em que o motivo da consulta foi o hirsutismo, a decisão em se utilizar ou não

glicocorticoide deve ser individualizada. Na grande maioria dos casos, o teste com hormônio adenocorticotrófico (ACTH) mostra uma reserva adrenal normal de cortisol. Frequentemente, o uso de antiandrogênicos pode ser suficiente<sup>5</sup>. Entretanto, em algumas pacientes pode ser importante a administração de doses pequenas de glicocorticoides (hidrocortisona oral ou prednisona), especialmente quando os níveis de androgênios são muito elevados. Nas pacientes que consultam por infertilidade por anovulação, o glicocorticoide, se indicado, será utilizado isolado (não associar antiandrogênicos nesta situação) ou associado a indutores da ovulação. Estas pacientes deveriam ter acompanhamento do endocrinologista.

Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) não devem ser utilizados no tratamento do hirsutismo, a não ser em situações excepcionais. Embora sejam eficazes quanto à ação antigonadotrófica<sup>47</sup>, têm custo elevado e necessidade de reposição com estrogênios e progestogênios para prevenção de osteoporose e alívio de sintomas de hipostrogenismo.

### Conclusões

A adequada avaliação clínica e complementar permite confirmar o diagnóstico etiológico para a maioria dos casos de hirsutismo.

Em pacientes com hirsutismo leve e ciclos regulares, o diagnóstico provável é de hirsutismo idiopático e é possível iniciar o tratamento sem necessidade de avaliação laboratorial mais elaborada. Se houver infertilidade associada, de causa inexplicada, se a história dos ciclos não for clara, ou ainda na presença de obesidade, avaliação hormonal deve ser realizada.

Nas pacientes com hirsutismo moderado ou grave ou naquelas com qualquer grau de hirsutismo que apresentem distúrbio menstrual, serão determinados testosterona, SHBG (para estimativa do índice de androgênios livres) e a medida de 17-hidroxiprogesterona basal ou após estímulo com ACTH curto, para rastrear HSC-NC.

Em pacientes amenorreicas é importante excluir gestação e outras endocrinopatias, através das dosagens de  $\beta$ -HCG, prolactina e TSH. Se houver suspeita de hipostrogenismo, a determinação do FSH pode ser útil para excluir um quadro de insuficiência ovariana.

Em pacientes com PCOS, em especial se obesas, com história familiar de diabetes ou dislipidemia, deve ser feita uma avaliação da presença de dislipidemia, diabetes e tolerância diminuída à glicose através da glicemia em jejum e duas horas após sobrecarga com 75 g de glicose oral e perfil lipídico.

Os objetivos do tratamento do hirsutismo são: a) suprimir o excesso de androgênios, quando houver; b)

bloquear a ação dos androgênios no folículo pilo-sebáceo; c) identificar pacientes com risco para distúrbios metabólicos e/ou de neoplasias do trato reprodutivo e proceder à prevenção primária e secundária destes.

Para os casos mais raros de tumores produtores de androgênios, o tratamento é cirúrgico e, nas situações em que se identificam doenças endócrinas associadas (distúrbios da tireoide, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing), tratamento específico deve ser realizado. Naquelas situações relacionadas com hirsutismo por uso de drogas, o contato com o especialista que as prescreveu

é recomendado com vistas à substituição ou suspensão daquele medicamento.

As principais opções de tratamento do hirsutismo incluem os ACo e os antiandrogênios. Nos casos leves, a monoterapia com ACo pode ser suficiente.

Os antiandrogênios podem ser somados ao tratamento com ACo nos casos de hirsutismo moderado a grave, oferecendo um efeito complementar, via competição com o androgênio endógeno pelo seu receptor ou pela inibição da 5- $\alpha$  redutase, que converte a testosterona no seu metabólito mais ativo, a dihidrotestosterona.

## Referências

- Mowszowicz I, Melanitou E, Doukani A, Wright F, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Androgen binding capacity and 5 alpha-reductase activity in pubic skin fibroblasts from hirsute patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(6):1209-13.
- Serafini P, Lobo RA. Increased 5 alpha-reductase activity in idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 1985;43(1):74-8.
- Oliveira IO, Lhullier C, Brum IS, Spritzer PM. Gene expression of type 2 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in scalp hairs of hirsute women. *Steroids.* 2003;68(7-8):641-9.
- Spritzer PM. Revisitando o hirsutismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(2):127-36.
- Spritzer PM; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Dermatologia. Hirsutismo: diagnóstico. In: Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina, organizadores. Projeto diretrizes. São Paulo: Associação Médica Brasileira; 2006. p. 1-9.
- Oppermann-Lisboa K, Mattiello S, Spritzer PM. Diagnóstico etiológico do hirsutismo em uma amostra de 122 pacientes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1997;41(1):18-23.
- Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev.* 2000;21(4):347-62.
- Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med.* 2005;353(24):2570-88.
- 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.
- Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(3):499-507.
- Morales AJ, Laughlin GA, Bützow 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(8):2854-64.
- Spritzer PM, Wiltgen D. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes sul-brasileiras com síndrome dos ovários policísticos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(1):146-7.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999;22(1):141-6.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45.
- Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1105-20.
- Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkinne C, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med.* 1985;313(4):224-31.
- Spritzer PM, Oppermann-Lisboa K, Mattiello S, Lhullier F. Diagnóstico e prevalência da hiperplasia adrenal congênita forma não clássica em uma amostra de 122 pacientes hirsutas. *Reprod Clim.* 1996;11(1):38-42.
- Temeck JW, Pang SY, Nelson C, New MI. Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(3):609-17.
- Accetta SG, Di Domênico K, Ritter CG, Ritter AT, Capp E, Spritzer PM. Anthropometric and endocrine features in girls with isolated premature pubarche or non-classical congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(5):767-73.
- Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, Skelly RH, Chew SL, Jenkins PJ, et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2634-43.
- 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.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1140-7.
- Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(7):815-30.

24. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):525-33.
25. Spritzer PM, Poy M, Wiltgen D, Mylius LS, Capp E. Leptin concentrations in hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism: influence on LH and relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. *Hum Reprod.* 2001;16(7):1340-6.
26. Azziz R, Zacur HA. 21-hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(3):577-84.
27. Bachega TA, Billerbeck AE, Madureira G, Marcondes JA, Longui CA, Leite MV, et al. Molecular genotyping in Brazilian patients with the classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(12):4416-9.
28. Spritzer PM, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(3):642-6.
29. Meldrum DR, Abraham GE. Peripheral and ovarian venous concentrations of various steroid hormones in virilizing ovarian tumors. *Obstet Gynecol.* 1979;53(1):36-43.
30. Friedman CI, Schmidt GE, Kim MH, Powell J. Serum testosterone concentrations in the evaluation of androgen-producing tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153(1):44-9.
31. Wagner RF Jr. Physical methods for the management of hirsutism. *Cutis.* 1990;45(5):319-21, 325-6.
32. Dierickx CC, Grossman MC, Farinelli WA, Anderson RR. Permanent hair removal by normal-mode ruby laser. *Arch Dermatol.* 1998;134(7):837-42.
33. Lin TY, Manuskhatti W, Dierickx CC, Farinelli WA, Fisher ME, Flotte T, et al. Hair growth cycle affects hair follicle destruction by ruby laser pulses. *J Invest Dermatol.* 1998;111(1):107-13.
34. Hickman JG, Huber F, Palmisano M. Human dermal safety studies with eflornithine HCL 13.9% cream (Vaniqa), a novel treatment for excessive facial hair. *Curr Med Res Opin.* 2001;16(4):235-44.
35. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1443-50.
36. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1135-42.
37. Spritzer PM, Lisboa KO, Matiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(5):587-94.
38. Kuttann F, Rigaud C, Wright F, Mauvais-Jarvis P. Treatment of hirsutism by oral cyproterone acetate and percutaneous estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(5):1107-11.
39. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 1994;61(2):281-7.
40. Erenus M, Gürbüz O, Durmusoglu F, Demirçay Z, Pekin S. Comparison of the efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 1994;61(4):613-6.
41. Fruzzetti F, de Lorenzo D, Parrini D, Ricci C. Effects of finasteride, a 5- $\alpha$  reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(3):831-5.
42. Tolino A, Petrone A, Sarnacchiaro F, Cirillo D, Ronsini S, Lombardi G, et al. Finasteride in the treatment of hirsutism: new therapeutic perspectives. *Fertil Steril.* 1996;66(1):61-5.
43. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1304-10.
44. Wong IL, Morris RS, Chang L, Spahn MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(1):233-8.
45. Spritzer PM. Mechanisms of action of antiandrogens. *Gynaecol Forum.* 2001;6(3):9-11.
46. Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol.* 1996;155(1):209-12.
47. Couzinet B, Le Strat N, Brailly S, Schaison G. Comparative effects of cyproterone acetate or a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(4):1031-5.