

HIPERANDROGENISMO EM PEDIATRIA – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ABORDAGEM

Hugo de Castro Faria¹, Cristina Amaro²

¹Interno do Internato Complementar de Pediatria/Resident, Pediatrics, Centro Hospitalar de Setúbal, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

RESUMO – O hiperandrogenismo é frequente em adolescentes, causando grande impacto psicológico e social e pode ter subjacente patologias que necessitam intervenção médica específica muitas vezes multidisciplinar. Os autores fazem uma revisão da fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico diferencial e alternativas terapêuticas. Propõem ainda um modelo de abordagem diagnóstica de acordo com a clínica apresentada e respetiva terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE – Hiperandrogenismo; Adolescente; Criança.

HYPERANDROGENISM IN PEDIATRICS – CLINICAL MANIFESTATIONS AND APPROACH

ABSTRACT – Hyperandrogenism is common among teenagers, causing great psychological and social impact and may have underlying conditions that require specific medical intervention often multidisciplinary. The authors review the pathophysiology, clinical manifestations, differential diagnosis and therapeutic alternatives. We also propose a model of diagnostic approach according to their clinical presentation and therapy.

KEY-WORDS – Hyperandrogenism; Adolescence; Child.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2013; Aceite/Accepted – Julho/July 2013

Correspondência:

Dr. Hugo de Castro Faria
Centro Hospitalar de Setúbal,
Hospital de S. Bernardo
Serviço de Pediatria
Rua Camilo Castelo Branco
2910-446 Setúbal, Portugal
E-mail: hugocfaria@gmail.com

Educação Médica Contínua

INTRODUÇÃO

Hiperandrogenismo define-se como excesso de hormonas androgénicas ou aumento do seu efeito, produzindo manifestações clínicas típicas. As suas manifestações são multissistémica e variadas¹⁻³. As queixas dermatológicas associadas a estes distúrbios são frequentes entre adolescentes do sexo feminino, sendo um motivo frequente de consulta. Dado o seu carácter inespecífico e variável nem sempre é fácil perceber quais os adolescentes que devem ser submetidos a uma investigação endocrinológica mais aprofundada.

O hirsutismo, definido como o crescimento excessivo de pelo num padrão masculino, afeta até 10 % das adolescentes⁴. O hirsutismo pode ser o primeiro e por vezes único sinal de excesso de andrógenos, mas as manifestações cutâneas podem também incluir acne e alopecia com padrão masculino (alopecia androgénica).

FISIOLOGIA DOS ANDROGÉNEOS

No sexo feminino, os androgéneos são sintetizados no ovário e suprarrenal.

Os androgéneos produzidos nas suprarrenais são subprodutos da síntese do cortisol. Os produzidos nos ovários são metabolitos intermédios da produção de estrogéneos e progesterona.

Os androgéneos mais relevantes em circulação são a *testosterona* (95,5% ligada a globulina de ligação das hormonas sexuais, apenas testosterona livre é activa), a *androstenediona* a *dihidroepiandrosterona* (DHEA) ou o *sulfato de dihidroepiandrosterona* (DHEAS).

A testosterona é originada em 25% nas suprarrenais, 25% nos ovários e os restantes 50% resultam de conversão periférica a nível do fígado, tecido adiposo e células da pele, a partir da androstenediona em circulação. A androstenediona origina-se em 50% dos ovários e 50% das suprarrenais; 90% da DHEA provém das glândulas suprarrenais e apenas 10% dos ovários. O DHEAS é originado quase exclusivamente das suprarrenais⁵.

DHEA, DHEAS e androstenediona exercem os seus efeitos androgénicos após conversão em testosterona ou seus metabolitos⁶⁻⁸.

FISIOLOGIA DO CRESCIMENTO DO PELO

Os seres humanos nascem com aproximadamente cinco milhões de folículos pilosos e estima-se que

80.000 a 150.000 estão localizados no couro cabeludo. O pelo pode ser classificado como velos (fino, macio, e não pigmentado) ou *terminal* (longo, grosso e pigmentado)⁹. O número de folículos pilosos não muda ao longo da vida de um indivíduo, mas o tamanho do folículo e o tipo de pelo pode mudar em resposta a inúmeros fatores, principalmente andrógenos.

O ciclo evolutivo dos folículos pilosos compreende três fases¹⁰:

- A fase de crescimento (denominado anagénesse), que dura de dois a três anos.
- A fase de involução (catagénesse), que dura duas a três semanas.
- A fase de repouso (telogénese), que dura três a quatro meses. O pelo é libertado no final da fase telogénica, e o ciclo seguinte é iniciado. Os pelos telógenos são caracterizados pela presença de uma bainha madura a nível da raiz na extremidade proximal.

Dependendo do local do corpo, a regulação hormonal desempenha um papel importante no ciclo de crescimento do pelo. Os androgéneos aumentam o tamanho do folículo piloso, o diâmetro da fibra capilar e a proporção de tempo que os pelos terminais ficam na fase anágena¹¹.

Os pelos axilares e púbicos são diretamente dependentes da testosterona, não exigindo a ação da 5-alfa redutase ou dihidrotestosterona (DHT). Em outras áreas do corpo (exceto sobrancelhas e pestanas), o pelo precisa de DHT para o seu crescimento e desenvolvimento. A DHT é mais potente do que a testosterona, principalmente por causa da sua maior atividade e a da dissociação mais lenta do recetor de androgéneos. A atividade da 5-alfa redutase ocorre ao nível da pele e da derme e é aumentada pelos androgéneos.

O excesso de androgéneos nas mulheres conduz a um aumento do crescimento do pelo, na maioria dos locais sensíveis aos androgéneos (por exemplo: lábio superior, região mentoniana, sobre o terço médio do esterno, porção superior do abdómen, dorso e nádegas) e à perda de pelo na região do couro cabeludo, em parte, através da redução do tempo que os pelos ficam na fase anagénica.

Os androgéneos são necessários para o desenvolvimento do pelo terminal e glândula sebácea e responsáveis pela diferenciação das unidades pilosebáceas (UPS), em folículo piloso terminal ou glândula sebácea⁹. No primeiro caso, os andrógenos transformam o pelo velo em pelo terminal, no último caso, os componentes sebáceos proliferam e o pelo permanece velo. Em áreas sensíveis aos androgéneos, antes da puberdade,

Educação Médica Contínua

o pelo é velo e as glândulas sebáceas são pequenas. Em resposta aos níveis crescentes de androgéneos, os UPS transformam-se em folículos de pelo terminal em zonas de pelo sexual ou em folículos sebáceos (glândulas sebáceas) em áreas sebáceas.

O crescimento de pelo num padrão masculino necessita de níveis relativamente elevados de androgéneos para a diferenciação da unidade pilossebácea. Apesar de o excesso de androgéneos estar subjacente à maioria dos casos de hirsutismo, a correlação entre os níveis de androgéneos e a quantidade de pelos é pouco evidente. Pensa-se que tal resulte do facto de o crescimento do pelo a partir do folículo não depender apenas das concentrações circulantes de andrógenos, mas também de fatores locais e de variabilidade na sensibilidade aos andrógenos circulantes⁹.

MANIFESTAÇÕES DE HIPERANDROGENISMO

Hirsutismo

O hirsutismo define-se como o crescimento excessivo de pelo num padrão masculino, devendo ser diferenciado de hipertricose que corresponde ao aumento do pelo de forma difusa ao longo de todo o corpo, sem distribuição masculina, sendo independente da ação dos androgéneos.

É frequentemente a primeira manifestação de hiperandrogenismo, podendo em alguns casos ser a única.

A sua avaliação e valorização tende a ser algo subjetiva, dependendo de fatores sociais e culturais, como os padrões estéticos.

A presença de alguns pelos terminais na região inferior do abdómen, em redor das aréolas e na face é considerado normal e não sugestivo de hiperandrogenismo, mas a presença de pelos na porção superior do dorso, ombros, sobre o esterno e porção superior do abdómen são mais sugestivos de atividade androgénica aumentada.

Para uma avaliação médica mais objetiva foram criadas escalas. A mais comumente utilizada é a escala de Ferriman-Gallwey. Esta utiliza-se atribuindo uma pontuação de 1 a 4 para cada zona do corpo feminino ilustrada. A soma da pontuação em cada zona atribui uma pontuação final que corresponde a um nível de gravidade. Noventa por cento das mulheres tem uma pontuação inferior a 8 nesta escala^{12,13}.

Acne moderado a grave

A Acne é também frequente em adolescentes que sofrem de hiperandrogenismo, mas pela sua elevada

prevalência nesta idade é difícil de valorizar isoladamente. Deve fazer pensar em hiperandrogenismo a acne associado a outras manifestações, sobretudo quando é grave, com características quísticas, resistente à terapêutica adequada, com aparecimento antes da puberdade.

Alterações do padrão menstrual

Esta alteração endocrinológica associa-se a alterações do padrão menstrual, mais frequentemente oligomenorreia ou hemorragia uterina disfuncional. É uma queixa frequente, mas nem sempre fácil de valorizar nos 2 primeiros anos após a menarca, período em que são expectáveis os ciclos menstruais anovulatórios com as consequentes irregularidades menstruais.

Infertilidade

Os ciclos anovulatórios causados por várias destas patologias são causa frequente de infertilidade na idade adulta.

Virilização

Frequentemente considerada a manifestação máxima de hiperandrogenismo. É uma manifestação relativamente rara e grave.

Caracteriza-se pelos seguintes sinais: hipertrofia do clítoris, hiperplasia dos grandes lábios, alteração do tom de voz para um tom mais grave, aumento da massa muscular, alopecia androgénica (temporal), aumento da libido. Pode ser avaliado, de forma objetiva pelo diâmetro do clítoris (acima de 5 mm é considerado anormal) ou pelo índice de hipertrofia do clítoris, calculado pelo produto das dimensões verticais e horizontais da glândula. Os valores normais deste índice estão entre 9 e 35 mm². Valores superiores a 100 mm² sugerem patologia subjacente grave^{14, 15}.

Alterações metabólicas

O excesso de androgéneos está associado a distúrbios metabólicos, que incluem a diminuição dos níveis de colesterol *high-density lipoprotein* (HDL), resistência à insulina, alterações no equilíbrio entre tromboxano e ω 2-prostaciclina¹⁶.

Foi igualmente demonstrado um risco aumentado de obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular em doentes com síndrome do ovário poliquístico (SOP), uma causa frequente de hiperandrogenismo¹⁷⁻¹⁹. Foi ainda demonstrado aumento dos níveis plasmáticos de inibidor do ativador de plasminogénio tipo1 o que traduz um risco aumento de enfarte agudo do miocárdio²⁰.

Educação Médica Contínua

Estes dados vêm assinalar a importância do diagnóstico e correta abordagem destes casos, de forma a intervir precocemente, reduzindo o risco metabólico e cardiovascular associado ao hiperandrogenismo a longo prazo.

É portanto fundamental, nestes doentes, um exame físico que inclua uma correta somatometria com determinação do percentil do índice de massa corporal e pesquisa de sinais de resistência periférica à insulina como acantose *nigricans*.

Alterações no desenvolvimento estatural-ponderal e somático na criança pré-púbere

Verifica-se uma aceleração da velocidade de crescimento, avanço da idade óssea e puberdade precoce por ação do excesso de hormonas androgénicas em circulação²¹.

Alterações no desenvolvimento estatural-ponderal e somático nos adolescentes

A manutenção do hiperandrogenismo ao longo da adolescência pode culminar num encerramento precoce das cartilagens de crescimento e consequente baixa estatura.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial é extenso e complexo, contudo muitas das causas a seguir enumeradas são raras.

Para mais fácil sistematização das etiologias, apresentam-se agrupadas de acordo com a origem do excesso de androgéneos.

1) Hirsutismo Idiopático: devido a uma maior e melhor compreensão da fisiopatologia do hiperandrogenismo e da sua etiologia a percentagem de hirsutismo classificado como idiopático tem vindo a diminuir, correspondendo atualmente a 4 a 15%^{22,23};

2) Causas Ovárias:

- a) *SOP (Síndrome do Ovário Poliquístico)*;
- b) *Tumores ovários:* Tumor de células Sertoli-Leydig, Tumor de células lipóides, Tumor de células hiliares;
- c) *Gravidez:* Luteoma;

3) Causas Suprarrenais:

- a) *Hiperplasia congénita da suprarrenal:* défice de 21-hidroxilase ou 11-hidroxilase, habitualmente

forma não clássica, de início tardio;

- b) *Tumores:* adenomas ou carcinomas;
- c) *Síndrome de Cushing*;

4) Hiperprolactinémia: Cerca de 40 por cento das mulheres com hiperprolactinémia têm excesso de androgéneos devido a vários efeitos do excesso de prolactina sobre a produção de androgénos na suprarrenal²⁴ e restante metabolismo dos androgénos. A combinação de hirsutismo, galactorreia, amenorreia constitui a síndrome de *Forbes-Albright*. Algumas pacientes também apresentam ovários poliquísticos na ecografia²⁵, apenas metade das pacientes com hiperprolactinémia apresentam galactorreia. O excesso de prolactina pode ser causado por um adenoma da hipófise, podendo acompanhar-se de cefaleias ou galactorreia, para além de irregularidades menstruais;

5) Síndromes de insulino-resistência graves:

Mulheres com insulino-resistência grave e hiperinsulinémia grave apresentam frequentemente hirsutismo²⁶. A hiperinsulinémia provoca hiperandrogenismo de origem ovárica, possivelmente atuando ao nível dos recetores de insulina e *insulina-like growth factor-1* das células da teca. A insulina também diminui as concentrações séricas da globulina de ligação às hormonas sexuais (GLHS), aumentando deste modo a fração livre de testosterona no soro^{27,28};

6) Causas de hirsutismo não androgénicas:

- a) *Genéticas:* racial, familiar;
- b) *Fisiológicos:* gravidez, puberdade;
- c) *Endocrinológicas:* hipotireoidismo, acromegalia;
- d) *Porfíria*;
- e) *Hamartomas*;
- f) *Induzido por fármacos:* fármacos que causam hirsutismo por aumentarem a atividade androgénica: testosterona, DHEAS, danazol, corticotrofina, corticosteróides em alta dose, metirapona, derivados da fenotiazina, esteróides anabolizantes, acetazolamina. Há também fármacos que podem induzir hirsutismo, sem aumentarem a atividade androgénica: ciclosporina, fenitoína, diazóxido, hidroclorotiazida-triantereno, minoxidil;
- g) *Lesões do sistema nervoso central:* esclerose múltipla, encefalite;
- h) *Lesões congénitas:* síndrome de Hurler, síndrome de Lange.

A Tabela 1 mostra os resultados de um estudo de grandes dimensões (Curran et al, 2005)²³ evidenciando

Educação Médica Contínua

Tabela 1 - Diagnóstico diferencial de hiperandrogenismo com prevalência e sinais e sintomas associados detetados no estudo Curran et al. 2005²³

DIAGNÓSTICO	PREVALÊNCIA (%)	SINTOMAS E SINAIS
Síndrome do ovário poliquístico (SOP)	82	Irregularidade menstrual Hirsutismo início indolente Obesidade Infertilidade Diabetes Hipertensão AF: SOP, Diabetes
Hiperandrogenismo com hirsutismo e ovulação normal	6,8	Ciclos menstruais regulares Acne Hirsutismo sem causa endócrina
Hirsutismo idiopático	4,7	Ciclos menstruais regulares Hirsutismo Atividade 5 α reductase na pele e folículo piloso
Acanthose nigricans hiperandrogénica insulino-resistente	3,1	Lesões cutâneas Obesidade HTA Hiperlipidémia AF: Diabetes
Hiperplasia não clássica (défice de 21-hidroxilase)	1,6	Hirsutismo grave ou virilização AF de HSR Baixa estatura Caracteres sexuais secundários femininos
Hiperplasia congénita da SR sem défice de 21-hidroxilase	0,7	=
Hipotiroidismo	0,7	Astenia Aumento ponderal Tiroidectomia Amenorreia
Hiperprolactinémia	0,3	Amenorreia Galactorreia Infertilidade
Tumor secretor de androgénios	0,2	Massa pélvica Hirsutismo início rápido Virilização
Síndrome de Cushing	0	HTA Bossa dorsal Estrias violáceas Obesidade centrípeta

as prevalências das patologias detetadas numa amostra e doentes referenciados por hirsutismo.

De todas estas causas destacam-se, pela sua prevalência, o Síndrome do ovário poliquístico (SOP), a hiperplasia congénita da suprarrenal forma não clássica e o hirsutismo idiopático.

O SOP é atualmente considerado um espectro patológico constituído por manifestações cutâneas de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne resistente, alopecia androgénica), irregularidades menstruais (oligomenorreia ou amenorreia), ovários poliquísticos (uni ou bilateral), obesidade e insulino-resistência. O seu diagnóstico é sindromático existindo vários critérios diagnósticos propostos em adultos²⁹. Não há ainda consenso quanto aos critérios mais adequados a ser utilizados em adolescentes. O diagnóstico na faixa etária pediátrica acarreta algumas dificuldades acrescidas. Primeira: mesmo em adolescentes sem SOP, aproximadamente metade dos ciclos menstruais são anovulatórios durante os dois primeiros anos após a menarca³⁰. Segunda: O significado de ovários poliquísticos na adolescência é incerto. Um estudo longitudinal que incluiu adolescentes com ciclos menstruais normais dois anos após a menarca revelou que a concordância entre o diagnóstico ecográfico de ovários poliquístico aos dois e quatro anos após a menarca não foi estatisticamente significativa³¹. Isto sugere que um ovário poliquístico pode ser um achado transitório durante a adolescência. Assim, a maioria dos especialistas utiliza, na adolescência, os critérios da *National Institute of Health* (NIH): hiperandrogenismo clínico ou laboratorial (preferencialmente laboratorial); alteração do padrão menstrual e ausência de outra explicação para os achados clínicos. O diagnóstico implica a presença dos três critérios. Estes critérios diferem de outros utilizados em adultos por não incluírem a presença de ovários poliquísticos.

A hiperplasia congénita da suprarrenal é uma doença genética de transmissão autossómica recessiva, resultante de uma deficiência enzimática na produção de corticosteroides na suprarrenal levando a défice de mineralocorticoides e excesso de androgénios. As deficiências mais frequentes são a de 21-hidroxilase e a de 11-hidroxilase. A sua forma clássica ("salt wasting crisis") tem apresentação precoce, frequentemente no período neonatal, com alterações electrolíticas graves consequentes ao défice de mineralocorticoides. Contudo há formas não clássicas de aparecimento tardio (a etiologia mais frequente é o défice moderado de 21-hidroxilase) que se manifestam por hiperandrogenismo. Nestes doentes é frequente a presença de

Educação Médica Contínua

sinais de virilização e baixa estatura além das manifestações cutâneas e menstruais. É importante a pesquisa de história familiar sugestiva.

O hirsutismo idiopático cursa com níveis séricos normais de androgénios, não é acompanhado de alterações menstruais, virilização ou outras manifestações de hiperandrogenismo. A sua etiologia não é ainda conhecida, mas têm sido propostos vários fatores explicativos nomeadamente: aumento da atividade da 5 α -redutase a nível cutâneo; alteração de padrões de secreção de hormona gonadotrófica; aumento dos níveis séricos de prolactina; diminuição dos níveis circulantes de GLHS com consequente aumento da fração livre da testosterona; obesidade e hiperinsulinismo.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Devem ser sempre submetidos a avaliação diagnóstica complementar os doentes que apresentam início rápido de sinais e sintomas, sinais de virilização, início de hirsutismo que não é peripubertário, sinais ou sintomas sugestivos S Cushing. Deve ainda também ponderar-se avaliação nos casos associados a puberdade precoce, acne grave e resistente à terapêutica adequada, hirsutismo grave, alopecia androgénica, aceleração da velocidade de crescimento em idade precoce, avanço da idade óssea ou baixa estatura.

O objetivo da avaliação laboratorial inclui a demonstração do excesso de androgéneos e a localização da fonte desse excesso.

1) Medição do excesso de androgéneos

a) **Testosterona plasmática:** a dúvida sobre qual a fração mais importante a ser doseada (testosterona total ou apenas a fração livre) tem sido alvo de grande discussão na literatura. A **testosterona livre** pode estar elevada na presença de níveis normais de testosterona total (por exemplo no caso de diminuição dos níveis de GLHS), podendo ser útil para demonstrar hiperandrogenismo bioquímico nessas situações. Contudo a testosterona livre está aumentada em casos de hirsutismo de múltiplas etiologias, incluindo o idiopático, pelo que é pouco específica. A testosterona total é um exame menos dispendioso e o aumento marcado dos seus níveis séricos não acompanhado de aumento dos níveis de DHEAS é muito sugestivo de origem ová-

rica. Valores superiores a 150 a 200ng/dL são sugestivos hiperandrogenismo significativo;

- b) **DHEAS** (ou DHEA): A sua origem é exclusivamente suprarrenal (ver fisiologia dos androgénios). Os valores devem ser interpretados de acordo com a idade. Níveis séricos superiores a 700ug/dL sugerem hiperprodução suprarrenal significativa, sendo mandatório a exclusão de tumores da suprarrenal. Elevações ligeiras podem ser encontradas em adolescentes com ciclos menstruais anovulatórios, sem patologia da suprarrenal³²;
- c) **17-hidroxiprogesterona:** está caracteristicamente aumentada em casos de hiperplasia congénita da suprarrenal por défice de 21-hidroxilase, sendo útil na suspeita desta patologia e para diagnóstico diferencial do défice de 11-hidroxilase (nesta situação haverá aumento de 11-desoxicortisol). Deve ser apenas medida de manhã (de preferência entre as 7h e 9h) devido às suas variações circadianas.

Assim, como avaliação inicial de doentes com sinais de hiperandrogenismo propomos uma avaliação laboratorial mínima que inclua:

- Testosterona total
- DHEAS
- 17-hidroxiprogesterona matinal

Em adolescentes com oligo ou amenorreia são ainda importantes os seguintes doseamentos:

- Prolactina
- TSH e T4livre
- Teste de gravidez

2) Localização da origem do excesso de androgéneos

- a) Perante níveis de **testosterona francamente elevados** (semelhantes aos masculinos) deve ser excluída a presença de tumor hipersecretor. Elevação marcada de testosterona e DHEAS é sugestivo de origem suprarrenal, devendo ser efetuada tomografia computadorizada dirigida a estas glândulas. Elevação marcada de testosterona com níveis normais de DHEAS é sugestivo de origem ovárica, devendo proceder-se a ecografia dos ovários;
- b) Perante hiperandrogenismo bioquímico (qualquer um) ou clínica sugestiva de hipercortisolismo é útil a realização de **prova de supressão com dexametasona:**
- Se se verifica supressão de cortisol sem supressão

Educação Médica Contínua

dos androgêneos é sugestivo de origem ovárica;

- Se ocorrer supressão de cortisol e androgêneos é sugestivo de hiperplasia congênita da suprarrenal ou hirsutismo idiopático;
 - Se se verifica ausência de supressão de cortisol é sugestivo de síndrome de Cushing ou tumor da suprarrenal.
- c) **Perante níveis elevados de 17-hidroxiprogesterona** recomenda-se a realização de um teste de estimulação com ACTH que no caso de ser positivo favorece o diagnóstico de hiperplasia congênita da suprarrenal de início tardio por déficit parcial 21-hidroxilase. Se negativo poderemos estar perante um hirsutismo idiopático.

3) Diagnósticos específicos

a) Hirsutismo idiopático:

- Ciclos menstruais normais;
- Níveis de androgêneos normais. Pode haver aumento moderado de testosterona livre;
- Obesidade.
- Hiperinsulinismo

b) Tumores ováricos:

- Massa anexial palpável;
- Testosterona sérica >200ng/mL;
- Ausência de supressão de androgêneos após de xametasona.

c) SOP:

- Hirsutismo, infertilidade, irregularidades menstruais, obesidade e acne grave;
- Elevação dos androgêneos. Testosterona livre ou total, 50% das doentes ou mais pode ter níveis elevados de DHEAS;
- Aumento dos níveis de hormona luteinizante (LH) e da razão LH:FSH (hormona estimulante folicular) acima de 3:1. Contudo este aumento não é específico nem sensível, apenas 50% das doentes o apresentam.

d) Hiperplasia congênita da suprarrenal:

- Hirsutismo, acne, virilização;
- Irregularidades menstruais;
- Elevação da 17-hidroxiprogesterona com grande aumento após estimulação com ACTH é diagnóstico de déficit de 21-hidroxilase (o tipo mais frequente).

e) Tumores da suprarrenal:

- Virilização de evolução rápida;
- Massa palpável;
- Elevação de DHEAS;
- Ausência de supressão com dexametasona.

TERAPÊUTICA

Existem atualmente alternativas terapêuticas eficazes no tanto alívio das manifestações como das complicações a longo prazo.

O hirsutismo pode ser alvo de abordagens cosméticas adequadas, que devem ser ponderadas individualmente.

A **perda de peso** em adolescentes com excesso ponderal pode ser eficaz por diminuir a resistência à insulina.

Os **contraceptivos orais** (ACO) têm uma eficácia entre 60 a 100% das adolescentes com hirsutismo³², mas a sua ação é lenta sendo necessário aguardar 6 a 12 meses antes da melhoria ser evidente. Os contraceptivos ideais são os combinados (estrogêneos e progestativos) com progestativos com pouca atividade androgénica. São exemplos de progestagêneos mais recentes com menor atividade androgénica os derivados de levonorgestrel: desogestrel, gestodeno e norgestimato. Estas últimas preparações poderão estar associadas a um maior risco tromboembólico. Existem ainda preparações com quantidades baixas progestagêneos com atividade antiandrogénica (por exemplo acetato de ciproterona) que poderá ter algum efeito benéfico acrescido. Contudo alguns autores consideram que as doses presentes nos ACO são muito baixas para obterem eficácia em casos de hiperandrogenismo, além de apresentarem um risco acrescido de eventos tromboembólicos.

Além de serem eficazes a longo prazo contra o hirsutismo, os ACO têm a vantagem de regularem o ciclo menstrual e, nas adolescentes com SOP impedem a hiperplasia endometrial.

A combinação dos ACO com terapêutica antiandrogénica aumenta a eficácia terapêutica e prolonga a remissão. Os seus mecanismos de ação são a diminuição dos níveis de LH, diminuindo produção de testosterona, aumento da GLHS, reduzindo a testosterona livre, redução da produção androgêneos na suprarrenal e diminuição da atividade da 5 α -redutase.

Os **agentes anti-androgénicos** atuam por dois mecanismos: bloqueando os receptores de androgêneos no citocromo p450 resultando na diminuição dos níveis séricos de testosterona, DHT e DHEAS e inibindo a 5 α -redutase, reduzindo a conversão de testosterona em DHT. Os fármacos disponíveis são a espironolactona, o acetato de ciproterona, a flutamida (antiandrogénico não esteroide) e finasterida (inibidor 5 α -redutase). Contudo apenas há segurança estabelecida em adolescentes com a espironolactona. Este fármaco atua

Educação Médica Contínua

competindo periféricamente com o recetor dos androgéneos e inibindo a 5 α -redutase. A dose inicial habitual é 50mg/dia, que pode ser progressivamente aumentada em 25mg a cada 1 a 2 semanas, até à dose eficaz (habitualmente entre 75 a 200mg/dia). Os efeitos secundários habituais são a xerostomia, aumento da diurese, fadiga, "spotting" menstrual e hipercaliémia. Este fármaco está contraindicado na gravidez³⁴.

A combinação de ACO de baixa dosagem com espirolactona tem demonstrado elevada eficácia aos 6 meses de terapêutica.

CONCLUSÃO

O hiperandrogenismo é frequente em adolescentes, causando grande impacto psicológico e social e pode ter subjacente patologias que necessitam intervenção médica específica muitas vezes multidisciplinar. Apesar de ainda não estarem inteiramente esclarecidos todos os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, existem atualmente opções terapêuticas seguras e eficazes.

BIBLIOGRAFIA

1. Pinedi 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. Neinstein LS, Gordon CM. Hirsutism and virilization. In: Neinstein LS, editor. *Adolescente Health Care: a practical guide*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P. 746-53.
5. Emans SJ. Androgen abnormalities in the adolescent girl. In: Emans JH, Laufer MR, Goldstein DP, editors. *Pediatric and adolescent gynecology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p. 301
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev*. 2000; 21(4):363-92.
10. Paus R, Cotsarelis G The biology of hair follicles. *N Engl J Med*. 1999; 341(7):4917.
11. Messenger AG. The control of hair growth: an overview. *J Invest Dermatol*. 1993; 101(1 Suppl):4S-9S.
12. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(4):1345-50.
13. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961; 21:1440-7.
14. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(9):4048-53.
15. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Pediatrics*. 2006; 118(2):e488-500.
16. Haseltine F, Wentz AC, Redmond GP, Wild RA. Androgens and women's health: NICHD conference. *Clinician*. 1994; 12:3
17. Gordon CM. Menstrual disorders in adolescents: excess androgens and the polycystic ovary syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 1999; 46: 519-43.
18. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1223-36.
19. Pfeifer SM. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14:111-7.
20. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion,

Educação Médica Contínua

- ovarian steroidogenesis and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2108-16.
21. George P Chrousos. Adrenal hyperandrogenism. Uptodate.com. [consultado em maio 2013] Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/adrenal-hyperandrogenism>
 22. Azziz R. The evaluations and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003; 101:995.
 23. Curran DR, Moore C, Huber T. Clinical inquiries. What is the best approach to the evaluation of hirsutism? *J Fam Pract* 2005; 54:465-7.
 24. Glickman SP, Rosenfield RL, Bergenstal RM, Helke J. Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone, in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982; 55(2):251-7.
 25. Futterweit W, Krieger DT. Pituitary tumors associated with hyperprolactinemia and polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1979; 31(6):608-13.
 26. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1994; 84(4):613-21.
 27. Dunaif A, Hoffman AR, Scully RE, Flier JS, Longcope C, Levy LJ, et al. Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet Gynecol*. 1985; 66(4):545-52.
 28. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobransky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992; 41(10):1257-66.
 29. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352:1223-36.
 30. Apter D, Bützow T, Laughlin G. Hyperandrogenism during puberty and adolescence, and its relationship to reproductive function in the adult female. In: Frajese G, Steinberger E, Rodriguez-Rigau L, editors. *Reproductive Medicine*. San Diego: Raven Press; 1993. p.265.
 31. Codner E, Villarreal C, Eyzaguirre FC, López P, Merino PM, Pérez-Bravo F, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril*. 2011; 95(2):702-6.
 32. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 59(3):551-5.
 33. Burkman RT Jr. The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders. *Am J Med*. 1995; 98(1A):130S- 6S.
 34. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(4):1153-60.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- Quais os efeitos dos androgéneos no ciclo de crescimento do pêlo?
- Quais as manifestações de hiperandrogenismo específicas da idade pediátrica?
- Quais são as etiologias mais frequentes de hiperandrogenismo em idade pediátrica?
- Quais as diferenças nos critérios diagnósticos de SOP em idade pediátrica e adulta?
- Que alternativas terapêuticas existem para o tratamento destes doentes?

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Neinstein, LS; Gordon, CM. Hirsutism and virilization. *In*: Neinstein, LS. Adolescent Health Care: A practical guide. Lippincott Williams & Wilkins. Fifth edition. 2008. pp 746-53.
2. Emans SJ. Androgen abnormalities in the adolescent girl. *In*: Pediatric and adolescent gynecology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2005: 301.
3. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Pediatrics*. 2006; 118(2):e488.
4. Pfeifer SM. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14:111.