

ANGELO BARRIONUEVO GIL JUNIOR¹

ANA PAULA RODRIGUES REZENDE²

ANSELMO VERLANGIERI DO CARMO³

ERICO ISAIAS DUARTE²

MÁRCIA MARLY WINCK YAMAMOTO DE MEDEIROS⁴

SEBASTIÃO FREITAS DE MEDEIROS⁵

Participação dos androgênios adrenais na síndrome dos ovários policísticos

Adrenal androgen participation in the polycystic ovary syndrome

Artigo original

Palavras-chave

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

Keywords

Hyperandrogenism
Polycystic ovary syndrome
Insulin resistance
Cortrosyn
Adrenal glands
Adrenocorticotrophic hormone

Resumo

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

Abstract

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

Correspondência:

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

Recebido

30/9/10

Aceito com modificações

23/11/10

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

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

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

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

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

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

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), com prevalência variando entre 2,2 e 26%, segue com vários aspectos fisiopatológicos indefinidos¹. Como a população anteriormente classificada com esta síndrome é muito heterogênea, sua definição tem sido matéria de debates nas últimas duas décadas. A primeira tentativa de padronizar critérios diagnósticos, proposta em reunião de especialistas promovida pelo Instituto de Saúde dos Estados Unidos (NIH) em 1990, foi publicada em 1992 e definiu como SOP a existência de anovulação crônica, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e exclusão de hiperprolactinemia, disfunções da tireoide, alterações adrenais e tumores de ovários ou adrenal². Como esta definição não fazia menção aos aspectos ultrassonográficos ovarianos, não obteve grande aceitação, e as Sociedades Norte-Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) realizaram reunião para consenso, em Roterdã³. A partir desta reunião, foi proposto que a SOP deve incluir pacientes com pelo menos dois dos critérios: oligo-ovulação ou anovulação crônica, sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo, ovários policísticos ao ultrassom e manutenção dos mesmos critérios de exclusão: hiperprolactinemia, hipotireoidismo, hiperplasia adrenal congênita clássica e não clássica, doença de Cushing e tumores de ovário ou adrenal secretores de androgênios³.

Os critérios de Roterdã expandiram os do NIH, incluindo os pacientes com ovários policísticos, hiperandrogenismo e ovulação normal ou com ovários policísticos oligo/anovulação sem sinais de hiperandrogenismo. A plausibilidade de que estes dois fenótipos devem ser incluídos na SOP foi examinada recentemente^{4,5}, concluindo-se que há inexistência de dados robustos na literatura que corroborem a inclusão dos pacientes com ovários policísticos ao ultrassom sem sinais de hiperandrogenismo, ainda que possam ter oligo ou anovulação. Em resumo, temos como critérios atuais para definir a SOP: hiperandrogenismo clínico ou bioquímico oligo/anovulação e/ou ovários policísticos pelo ultrassom e exclusão de hiperprolactinemia, disfunções da tireoide, hiperplasia adrenal de manifestação tardia e tumores de ovário ou adrenal produtores de androgênios^{4,5}. Deve-se também considerar no diagnóstico a variação temporal entre o início da síndrome e o desenvolvimento do conjunto de sinais e sintomas, incluindo o aspecto policístico ovariano⁶.

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

intrínseco da secreção destes androgênios nas células da teca⁷. A elevação dos androgênios adrenais ocorre em 20 a 60% das pacientes com SOP^{8,9}, sendo manifestada por níveis elevados do sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS), 11 β -hidroxiandrostenediona (11 β -OHA), deidroepiandrosterona (DHEA), androstenediol e androstenediona¹⁰. Os mecanismos do hiperandrogenismo adrenal na SOP não estão totalmente esclarecidos, sendo que maior catabolismo do cortisol¹¹ e/ou resposta amplificada dos androgênios adrenais a níveis normais de ACTH têm sido propostos¹⁰.

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

Métodos

Todas as pacientes foram atendidas prospectivamente no Ambulatório de Anovulação Crônica do Hospital Universitário Júlio Muller e no Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva e Menopausa, segundo protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local desde o início de 2003. O TCLE foi aplicado na primeira entrevista, independentemente de a paciente ter ou não o diagnóstico de SOP confirmado. Inicialmente, foram excluídas as pacientes que tivessem feito uso de esteroides sexuais ou sensibilizadores de insulina nos últimos seis meses e aquelas com hiperprolactinemia, hipotireoidismo ou disfunção das enzimas 21-hidroxilase, 11-hidroxilase e 3- β hidroxisteroide desidrogenase, ou tumores de ovário e adrenal já diagnosticados. Cinquenta e três pacientes com SOP, diagnosticadas de acordo com os critérios de Roterdã³ revistos por Azziz⁴, foram elegíveis. Estas pacientes tinham média de idade de 26,0 \pm 5,1 anos; 66,1% eram brancas, 17% negras, 1,9% indígenas e 15% miscigenadas; 64,1% eram casadas, 32,1% solteiras, uma paciente era viúva e outra não declarou seu estado civil. Em relação à escolaridade, 13% das pacientes tinham concluído apenas o primeiro grau, 49% tinham concluído o segundo grau

e 20,8% cursavam ou tinham concluído o terceiro grau. Tabagismo foi identificado em 7,6%, etilismo social em 26,7% e sedentarismo em 73,3%. Acne foi diagnosticada em 47,2% das pacientes, hirsutismo em 30,2%, *acantosis nigricans* em 26,4%, esterilidade conjugal em 45,3% e ciclos com intervalos >34 dias/amenorreia em 75%. Duas dessas pacientes (3,8%) foram excluídas após primeira avaliação por apresentarem níveis de 17OHP4 >30 nmol/l 60 minutos após teste dinâmico com cortrosina e 18 foram excluídas por não apresentarem hiperandrogenismo de fonte adrenal, objeto deste estudo. Nas 33 pacientes incluídas na análise, a idade foi de 25,1±5,0 anos. A altura foi medida no estadiômetro de Harpende (Holtain Limited, England) com a paciente em pé, sem sapatos, calcanhares afastados em 20-25 cm e cabeça na posição horizontal. O peso foi verificado com a paciente usando apenas vestes leves, aproximando-se para o 0,1 kg mais próximo. O índice de massa corporal (IMC), usado para medir a adiposidade total, foi calculado com o peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m²). Este parâmetro foi escolhido por apresentar a melhor correlação com a massa gorda total¹². A circunferência da cintura, usada para medir a adiposidade visceral, foi medida em centímetros com a paciente em pé, no plano horizontal, a meia distância da crista ilíaca e à margem do arco costal inferior. A circunferência do quadril foi medida no plano da circunferência máxima sobre as nádegas, arredondando-se para o 0,5 cm mais próximo¹³.

A superfície corporal foi estimada pela fórmula [altura(cm) x peso(kg)/3600]^{1/2}¹⁴. O volume ovariano e a distribuição dos folículos <10 mm e área do estroma foram examinados por ultrassonografia, usando transdutor vaginal com frequência de 5-MHZ. (Voluson® E8, GE Healthcare, Inglaterra). O volume ovariano foi calculado pela fórmula para comprimento, largura e altura: 0,5233 x D1 x D2 x D3, onde D1, D2, D3 foram tomados como diâmetros máximos. Ovários policísticos foram definidos pela presença de 12 ou mais folículos em pelo menos um dos ovários, medindo 2 a 9 mm em diâmetro, e/ou volume ovariano >10 mL ao ultrassom³.

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

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

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

O hiperandrogenismo clínico foi definido apenas pela presença de acne ou hirsutismo ao exame físico da paciente, e o hiperandrogenismo bioquímico foi definido por níveis de testosterona total ≥70 ng/mL, sulfato de hidroepiandrosterona ≥248 µg/dL (6,7 µmol/L) androstenediona ≥245 ng/mL (8,7 nmol/L) e índice de androgênio livre (IAL) ≥7¹⁶. O índice de androgênios livres foi estimado pela equação: testosterona total (nmol/L) / SHBG (nmol/L) x 100. O hiperandrogenismo adrenal foi definido primariamente por níveis basais de DHEAS (>6,7 µmol/L) e, com menor poder discriminatório, da androstenediona >8,7 nmol/L. Resistência à insulina (RI) foi definida por níveis basais de insulina >12,2 µU/mL, SHBG <20 nmol/L ou pelo resultado do modelo homeostático HOMAR-RI (Go nmol/L x Io µU/mL/22,5) ≥2,8^{17,18}.

A hiperplasia adrenal de manifestação tardia foi excluída no início do estudo quando os níveis basais de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP4) fossem > (5 ng/mL / >15 nmol/L); quando eram ≥2 e <5 ng/mL as pacientes foram incluídas no estudo e submetidas ao teste da cortrosina. Além disso, considerando a possibilidade de falso-negativo com o limite de 2 ng/mL, todas as pacientes com resultados de 17-OHP4 ≥1,0 ng/mL e <2,0 ng/mL foram também submetidas ao teste. A deficiência da enzima 21-hidroxilase foi definitivamente excluída por níveis de 17-OHP4 <10 ng/mL (30 nmol/L) 60 minutos após o estímulo com ACTH sintético¹⁹. A deficiência da 3β-hidroxiesteroide desidrogenase foi excluída com níveis basais de 17-hidroxipregnenolona (17-OHPE) <15 nmol/L; deficiência de enzima 11-hidroxilase foi descartada pelos níveis de 11-deoxicortisol <8 ng/mL (<0,2 µmol/L)^{10,20}.

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

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

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

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

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

Resultados

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Distribuição não paramétrica.

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

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

*Distribuição não paramétrica.

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

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

*Distribuição não paramétrica.

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

Discussão

O presente estudo, utilizando os critérios de Roterdã modificados⁵ para identificar pacientes com SOP, reexaminou a contribuição da suprarrenal para a produção de androgênios em pacientes hiperandrogênicas com SOP. Ainda que o hiperandrogenismo, clínico ou bioquímico, seja critério utilizado para definir a SOP, a definição de hiperandrogenismo bioquímico é limitada pela coexistência de vários androgênios, uso de diferentes parâmetros de cortes entre população normal e os diferentes fenótipos da SOP e, ainda, pela variabilidade

e imprecisão dos métodos empregados na quantificação de vários androgênios. Em estudos com inclusão de grande número de pacientes usando critérios parecidos na definição de hiperandrogenismo bioquímico (DHEAS $>245-275$ ng/dL; testosterona total $>70-80$ ng/dL e IAL $>4,5-7,0$), a prevalência de hiperandrogenismo tem sido constatada entre 75-78%^{21,22}. Infelizmente, as concentrações de androstenediona não foram consideradas nesses estudos. No presente estudo, utilizando tanto os padrões publicados em estudos robustos²¹ como níveis de corte fornecidos pelos fabricantes dos testes usados, hiperandrogenismo bioquímico foi identificado em 81% das pacientes, resultado compatível com as prevalências já relatadas⁵.

Entre os marcadores utilizados para identificar hiperandrogenismo, a elevação do índice de androgênios livres como parâmetro isolado foi o mais frequentemente alterado, tendo sido observada a sua elevação em 61% das pacientes. Este resultado também confirma observações anteriores nas quais a simples elevação da testosterona livre mostrou valor preditivo positivo em torno de 60%^{5,22}. Vários estudos mostram que a elevação isolada da testosterona livre tem sido identificada entre 55-57% das pacientes com SOP^{5,22}, elevação da testosterona total entre 33 e 38%^{5,22} e da androstenediona entre 13 e 18%²³. O estudo atual mostra resultados muito parecidos. Enquanto estudos anteriores indicavam prevalência de hiperandrogenismo adrenal entre 40-70% das pacientes com SOP²⁴, os estudos mais recentes, já com novos critérios diagnósticos, estimam essa prevalência entre 20-70% e a relacionam à idade^{8,25}. Essa alta prevalência de hiperandrogenismo adrenal na SOP surpreende, já que os critérios introduzidos após 1990 destacam a importância de excluir as alterações adrenais.

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

mesmo a forma de manifestação tardia, com valor preditivo negativo de quase 100%¹⁹. O presente estudo, efetuando teste de cortrosina em pacientes com SOP e níveis basais de 17-OHP4 a partir 1,0 ng/mL, ainda identificou duas pacientes (3,8%) com provável polimorfismo genético e níveis de 17-OHP4 >10 ng/mL (30 nmol/L) 60 minutos após injeção de ACTH 1-24. Outros têm relatado que 10-13% das pacientes com deficiência da 21-hidroxilase podem ter níveis basais de 17-OHP4 <2 ng/mL, usualmente >1,0 ng/mL¹⁹. Logo, a liberalidade no teste da cortrosina em pacientes com hiperandrogenismo adrenal e 17-OHP4 <2 ng/mL maximiza a detecção da deficiência da 21-hidroxilase nas formas de manifestação tardia.

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

Ainda que a produção de cortisol esteja fortemente sob controle do ACTH, o excesso de androgênios adrenais nas pacientes com SOP pode ter controle mais complexo, dissociando-se do cortisol. Tem sido também postulado que existe hiperatividade corticoadrenal intrínseca a níveis normais de ACTH nestas pacientes, já que não ocorre elevação dos níveis basais de ACTH²⁷. Mesmo que

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

Alguns estudos sugerem que pacientes com SOP e resistência à insulina têm os androgênios adrenais DHEAS e androstenediona em menores concentrações, pelo fato de a insulina poder inibir a atividade da citocromo P45017α e/ou 3β-hidroxiesteroide desidrogenase³⁰. A citocromo P450c17α, catalizador da conversão da pregnenolona em DHEAS e da progesterona em androstenediona nas atividades sequenciais 17-hidroxilase e 17,20 liase, parece ser estimulada/desregulada pela hiperinsulinemia nas pacientes com SOP³¹. São vários os estudos mostrando que a diminuição da insulina promove diminuição dos níveis de androgênios^{29,32}. De fato, a diminuição da insulinemia pelo uso de medicamentos sensibilizadores dos receptores da insulina tem mostrado ser capaz de atenuar a síntese de androgênios adrenais ao diminuir a atividade da citocromo P450³¹. No entanto, outros estudos mostram que a diminuição da insulina resulta na verdade em maior atividade desta enzima³³. No presente estudo, os níveis de insulina não mostraram correlação com os níveis dos androgênios examinados. Essas inconsistências podem ser resultado da influência de outros fatores confundidores ainda não examinados até o momento. É certo apenas que a hiperinsulinemia correlaciona-se com níveis mais baixos de DHEAS³⁴. O mecanismo é incerto, podendo haver alteração da atividade 17,20 liase⁴⁷ ou não, ou, ainda, diminuição da atividade da enzima 3β-hidroxiesteroide desidrogenase^{29,35}.

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

Referências

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

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