

Hirsutismo: avaliação e princípios do tratamento

Hirsutism: Evaluation and principles of treatment

Clovis Blattes Flores¹, Lucas Flores², Fabio Vasconcellos Comim³

RESUMO

O hirsutismo é uma queixa frequente entre as mulheres. Apesar de ser uma alteração clínica que, isoladamente, não oferece risco à vida das pacientes, o hirsutismo pode estar associado ao desenvolvimento de doenças de maior gravidade. Nesta revisão, abordaremos alguns conceitos fisiopatológicos relacionados ao hirsutismo, bem como as chaves diagnósticas mais atuais para o diagnóstico deste problema tão comum a diferentes especialidades dentro da Medicina.

UNITERMOS: Hirsutismo, Hiperandrogenismo, Síndrome dos Ovários Policísticos, Hiperplasia Adrenal Congênita.

ABSTRACT

Hirsutism is a common complaint among women. Despite being a clinical alteration that alone does not pose a risk to the lives of patients, hirsutism may be associated with the development of more serious conditions. In this review, we discuss some concepts related to pathophysiological hirsutism, as well as the most current diagnostic keys to the diagnosis of this problem that is so common to different specialties within medicine.

KEYWORDS: *Hirsutism, Hyperandrogenism, Polycystic Ovary Syndrome, Congenital Adrenal Hyperplasia.*

INTRODUÇÃO

O hirsutismo, dependendo do critério utilizado, pode afetar de 5 a 15% das mulheres (1-3). Além de constituir em um problema estético, o aparecimento ou desenvolvimento de pelos em regiões como os lábios, mento, braços, pernas, dorso ou tórax, pode também indicar a existência de variados distúrbios médicos, incluindo a síndrome dos ovários policísticos, síndrome de Cushing, ou câncer de ovários ou adrenais (3, 4). Por este motivo, cabe ao profissional de saúde saber diagnosticar se o hirsutismo realmente existe, identificando as circunstâncias associadas ao surgimento e aumento de pelos para o melhor estabelecimento do diagnóstico e manejo desta alteração.

REVISÃO DE LITERATURA

Reconhecendo e quantificando o hirsutismo

A primeira questão que se coloca frente a um caso de hirsutismo é se o mesmo realmente existe. Por definição,

considera-se **hirsutismo** como o crescimento de pelo *terminal* (Tabela 1) na mulher em locais típicos do homem (padrão masculino), resultante do excesso de androgênios ou de uma maior sensibilidade dos receptores a esse hormônio (3, 4). Na prática, tem-se utilizado o escore igual ou superior a 8 da escala modificada de *Ferriman-Gallwey* (Figura 1) para o estabelecimento desta condição, embora alguns estudos apontem limitações, como, por exemplo, a exclusão de outras áreas androgênio-sensíveis nesta escala ou a uma extensão anormal de pelos em uma única área (hirsutismo focal) (1, 2, 5). Já a **hipertricose** corresponde ao crescimento excessivo de pelos *velares* ou mesmo terminais em um padrão não sexual, ou seja, em locais do corpo onde normalmente já existem pelos, como antebraços e pernas. A hipertricose costuma ser geneticamente determinada, ou então associada ao uso de certos medicamentos (Tabela 2), embora os androgênios também possam ser responsáveis pela piora desta condição (1, 2, 5). Excepcionalmente, o aparecimento de hipertricose pode estar relacionado a síndromes paraneoplásicas (6).

¹ Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia. Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

² Acadêmico de Medicina da UFSM.

³ Doutorado. Professor adjunto do Departamento de Clínica Médica da UFSM.

Tabela 1 – Classificação dos pelos.

Tipo	Características	Localização
Lanugem	Pelos extremamente finos	Cobrem a pele do feto no momento do nascimento, caindo alguns meses após.
Velo (pelo viloso)	Pelos macios, pequenos, finos, não pigmentados	Cobrem áreas que aparentemente não possuem pelos (ex. borda medial do antebraço).
Terminal	Pelos grandes, espessos, escuros, visíveis	Região pubiana, axilas, face (homem).

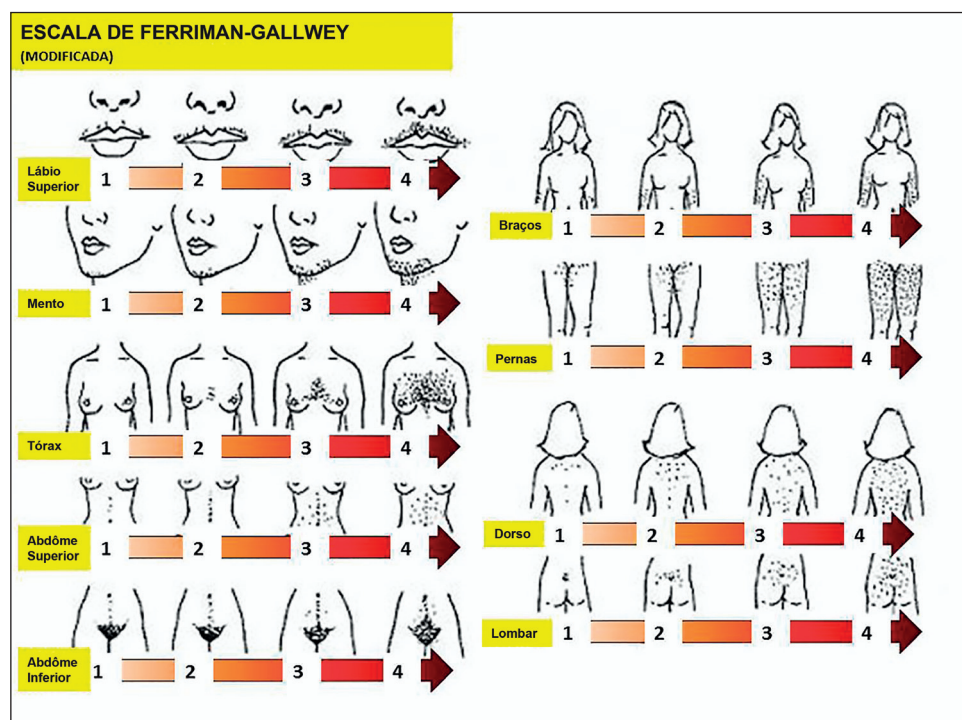


Figura 1 – Escala modificada de Ferriman-Gallwey para o hirsutismo.

Cada uma das nove áreas mais sensíveis aos androgênios apresenta a possibilidade de escore de zero (ausência de pelos) até 4 (padrão masculinizado). Tem sido proposto pela *The Endocrine Society* o escore de 8 pontos como ponto de corte para o hirsutismo leve, 15 para o hirsutismo moderado e severo acima de 19. Já a *Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society* preconiza valores de até 15 para o hirsutismo leve, moderado de 16 a 25 e severo acima de 25. (Figura modificada de Ferriman&Gallwey, 1961)

De acordo com as suas características, os pelos são classificados em lanugem, velo e pelo terminal (4, 7). O pelo não cresce de maneira contínua, mas, sim, de um modo cíclico com fases alternantes de atividade (chamadas de *anágeno*) e de inatividade (chamadas de *telógeno*) (1, 8). A maior duração do telógeno parece influir no aumento da espessura do pelo (4). É importante salientar que somente pelos em áreas consideradas androgênio-sensíveis (tais como a face, tórax, abdômen) irão ser afetadas pela elevação dos hormônios masculinos, que também poderão levar ao aumento de oleosidade da pele por aumento de atividade das glândulas sebáceas.

História Clínica e Exame Físico

História Clínica:

É importante considerar a idade, a etnia, a idade da menarca e a regularidade dos ciclos menstruais, o uso de medicamentos, a história familiar de hirsutismo, além da

idade de início e evolução do hirsutismo (progressivo ou explosivo). Em geral, o aparecimento de pelos progressivo a partir da puberdade (com alterações menstruais), sugerindo a síndrome dos ovários policísticos (SOP), contrasta com o surgimento abrupto ou agressivo de hirsutismo na mulher adulta, onde outras patologias mereçam ser obrigatoriamente descartadas (síndrome de Cushing, tumores ovarianos ou adrenais) (9, 10). Quadros de hirsutismo leve associados a ciclos regulares e história familiar são mais frequentemente relacionados ao hiperandrogenismo periférico (previamente denominado *idiopático*, determinado por aumento da sensibilidade pilosebácea em níveis normais de androgênios circulantes) (3).

Exame Físico:

1. Escore de Ferriman-Gallwey: objetiva avaliar a presença e distribuição de pelos corporais a partir de sua topografia e pigmentação. Esta aferição é feita por meio do

Tabela 2 – Principais causas de hirsutismo.

Ovarianas	Adrenais	Periférica (pele)	Medicações – Outras
Síndrome dos Ovários Policísticos	Síndrome dos Ovários Policísticos*	Hirsutismo idiopático (↑ sensibilidade pilosebácea a níveis de androgênios normais)	Danazol Diazóxido
Hipertecose	Tumores Virilizantes		Minoxidil
Resistência à insulina severa	Hiperplasia Adrenal Congênita	Variações étnicas (menor proporção em mulheres asiáticas que em brancas ou negras)	Cremes, adesivos, injeções de androgênios
Tumores: Arrenoblastoma Tu Cels Leydig Tu Cels Hiliares	Deficiência 21-OH Deficiência 11-β-OH Deficiência 3-β-OH Síndrome de Cushing		Tamoxifeno Estreptomicina Fenitoína Gestrinoma Corpo lúteo persistente na gravidez

escore modificado de Ferriman-Gallwey (FGm) (Figura 1), que é utilizado tanto para avaliação inicial das pacientes como para a evolução clínica (2, 11). Considera-se hirsutismo um escore de FGm maior ou igual a 8, embora este valor possa diferir na literatura, já que existem diferenças étnicas importantes entre as populações femininas (1, 12). Com o ambiente bem iluminado, de preferência por luz natural, e a paciente adequadamente despida (uso de jaleco e roupa íntima), procede-se à identificação dos pelos em áreas sensíveis aos androgênios. De acordo com a distribuição dos mesmos, é obtido um escore que irá definir a intensidade do hirsutismo:

- Hirsutismo *leve*: valores entre 8 - 12.
- Hirsutismo *moderado*: valores entre 13 - 18.
- Hirsutismo *severo*: valores acima de 19.

Nos casos de hirsutismo severo, deve-se sempre fazer a pesquisa de outras alterações que confirmem ou não a presença de síndrome virilizante, tais como aumento de tamanho do clitóris, alteração de voz (mais grave), aumento de massa muscular, alopecia com padrão androgênico. Para melhor identificar o período de surgimento destas alterações, pode-se solicitar à paciente que traga fotos anteriores para comparação (13).

2. Pesquisar sinais de hiperinsulinemia: poderá ser identificada a presença de *acantose nigra*, sugerindo a existência de resistência à ação da insulina (13, 14).

3. Pesquisar galactorreia: a presença de galactorreia pode ser uma evidência de hiperprolactinemia, devendo ser investigada laboratorialmente, através de dosagem da prolactina sérica (1-3).

4. Pesquisar sinais clínicos de síndrome de Cushing: obesidade centrípeta, aumento de gordura supraclavicular, fraqueza muscular proximal, estrias violáceas e hipertensão arterial (13, 15-17).

5. Medida do IMC (peso/altura²):

- Normal: < ou igual a 25 kg/m²
- Sobrepeso: 25 a 30 kg/m²
- Obesidade: > 30 kg/m²

6. Medida da circunferência abdominal: para valores acima da referência de até 88cm, considera-se a presença de obesidade visceral (1-3, 9, 10).

7. Exame ginecológico:

- Avaliar massas anexiais.
- Avaliar sinais de virilização: hipertrofia do clitóris, aumento de massa muscular e modificação de tom da voz (9, 10).

Quem avaliar

Deve-se sempre realizar a investigação diagnóstica nos casos de hirsutismo moderado ou severo ou, então, hirsutismo de qualquer grau associado a uma das seguintes alterações listadas: 1) irregularidade menstrual e infertilidade; 2) obesidade central; 3) *acantose nigra*; 4) progressão rápida de aumento de pelos; 5) clitoromegalia (1, 13).

Diretrizes recentes da *The Endocrine Society* (EUA) em 2011 desencorajam a investigação em mulheres com ciclos regulares e hirsutismo leve, uma vez que a chance de identificação de uma patologia médica associada que leve à mudança de conduta terapêutica é muito baixa (1). Outros autores sugerem que, alternativamente, possa ser realizada apenas a medida de testosterona (basal) e ultrassonografia pélvica (13).

O algoritmo básico para investigação de hirsutismo (Figura 2) inclui, além do espectro clínico (leve a severo), situações relacionadas ao uso de medicamentos. Dentre estes, chamamos a atenção de esteroides anabolizantes (por exemplo, DHEA) irregularmente utilizados por muitas mulheres em academias de musculação.

Causas de hirsutismo

Problemas associados a um aumento dos androgênios circulantes são considerados como as principais causas de hirsutismo, embora sejam bem reconhecidas aquelas si-

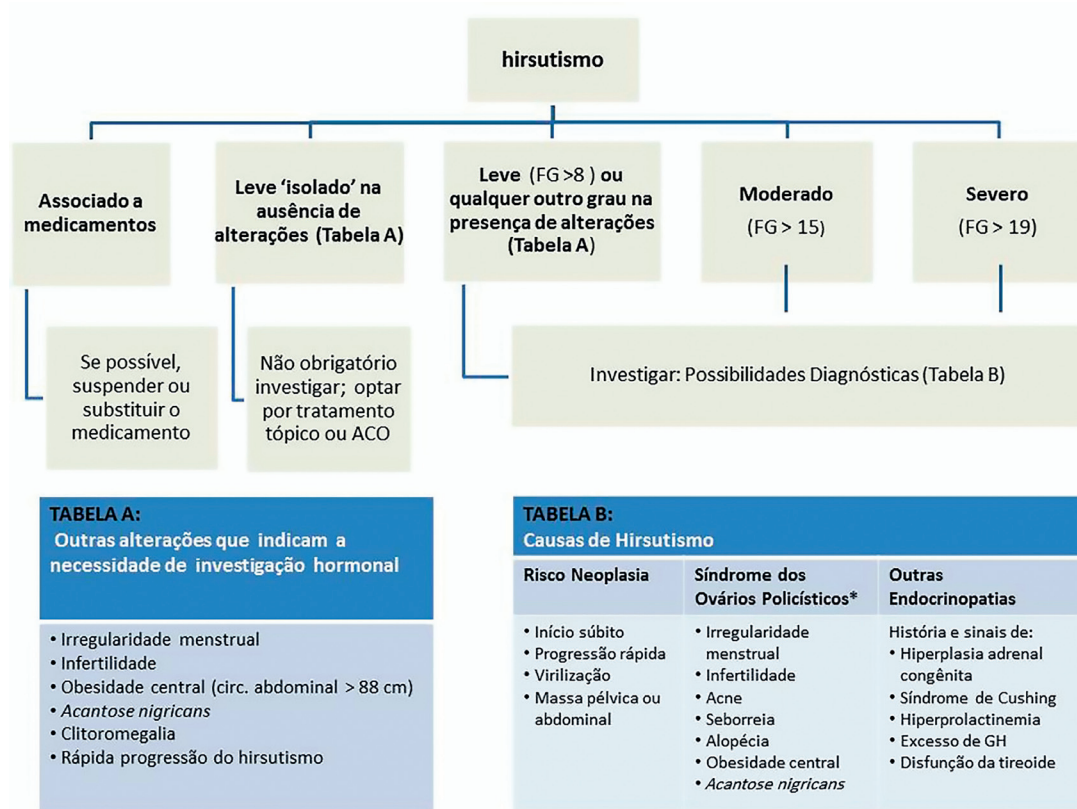


Figura 2 – Algoritmo básico para a investigação de hirsutismo.

Note que a avaliação inclui mais do que somente o grau de hirsutismo definido pela escala modificada de Ferriman-Galway (FGm). Detalhes sobre as principais patologias associadas ao hirsutismo estão disponíveis no texto. (modificado de ref1)

tuações em que o hirsutismo irá ocorrer por aumento da sensibilidade da unidade pilosebácea e níveis normais de androgênios, chamado de *hirsutismo periférico ou idiopático* (1). A Tabela 2 a seguir lista as causas mais comuns.

Além das causas listadas na Tabela 2, outras condições clínicas podem se apresentar associadas a um quadro de hiperandrogenismo, tais como hipotireoidismo, hiperprolactinemia, acromegalia, obesidade e resistência insulínica. No entanto, em geral, outras manifestações clínicas associadas a estes problemas vão ser mais evidentes que o hirsutismo.

Hiperandrogenismo periférico (pele)

Hirsutismo isolado, desvinculado de outras manifestações clínicas ou alterações hormonais. A situação clínica mais frequente é o denominado *hirsutismo periférico ou idiopático*. Na realidade, nessas pacientes, frequentemente se observa uma maior atividade da enzima 5-alfa-redutase junto ao folículo piloso. Dentro das células do folículo, a 5-alfa-redutase é capaz de aumentar a conversão de testosterona para di-hidrotestosterona (3, 12, 13).

Síndrome de ovários policísticos (SOP)

É uma das causas mais frequentes, estando presente em mais de cinquenta por cento das pacientes com hirsutismo (14, 18, 19).

A etiologia da SOP não foi ainda totalmente estabelecida, e não há, até o momento, um teste único para o seu diagnóstico (9, 14, 20). Assim, os elementos para o diagnóstico têm sido definidos a partir de consensos de especialistas. O consenso de Rotterdam de 2003 (21) recomenda para o diagnóstico da SOP que se inclua pelo menos dois dos três critérios a seguir:

- 1- *oligo/ anovulação*: ciclos longos com mais de 35-40 dias ou amenorreia (menos de 8 ciclos por ano);
- 2- sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo;
- 3- *ovários policísticos à ecografia*: qualquer um dos achados – ovários aumentados de volume (maior que 10cm³ em um ou ambos os ovários) ou 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9mm em um dos ovários.

A SOP pode estar associada à resistência insulínica e hiperinsulinemia compensatória. Um número excessivo de pacientes apresenta obesidade; e em 30 a 60% dos casos, em geral nas obesas, a resistência insulínica está presente (14, 19).

Hipertecose

Caracteriza-se como ilhas de células da teca intensamente luteinizadas, não neoplásicas, distribuídas no estroma ovariano, com quadro clínico que lembra SOP. No entanto, o grau de hiperandrogenismo e de androgenização, bem como de hiperinsulinemia e resistência insulínica cos-

tuma ser extremamente acentuado. Alguns autores preconizam que a hipertecose nada mais é que uma forma mais severa de SOP (1, 5).

Síndrome de Cushing

Caracteriza-se por hiperfunção das suprarrenais, com manifestações clínicas decorrentes de hipercortisolismo crônico, independentemente da causa primária. Embora deva ser considerada no diagnóstico diferencial de hirsutismo, é uma das causas menos frequentes. Se houver suspeita clínica para síndrome de Cushing (estrias purpúreas, fâcies característica, obesidade central, diabetes, hipertensão), o rastreamento inicial pode ser realizado a partir da determinação da cortisolúria de 24 horas e/ou teste de supressão com 1mg via oral de Dexametasona (às 23 horas e dosagem de cortisol no dia seguinte às 8 horas da manhã) (17). Valores de cortisol sérico (pós-1mg) acima de 1,8 µg/dl são considerados anormais e deverão ser encaminhados ao endocrinologista para avaliação. Diversas drogas podem interferir nos resultados dos testes de avaliação da síndrome de Cushing. Algumas medicações podem acelerar o metabolismo da dexametasona como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, primidona, rifampicina, etosuximida, pioglitazona (causando resultados falso-positivos), ou podem reduzi-la como cimetidina, diltiazem, fluoxetina, ritonavir, itraconazol, gerando resultados falso-negativos no teste de supressão de 1 mg (15, 16). Estrogênios e mitotane podem aumentar falsamente a globulina carreadora de cortisol (CBG) e levar a um falso aumento dos valores de cortisol sérico. Por fim, drogas como carbamazepina e carbenoxolona podem levar a uma elevação do cortisol livre urinário (15-17).

Hiperplasia adrenal congênita não clássica (HAC-NC)

É a causa mais frequente de hirsutismo de origem adrenal, com uma prevalência entre mulheres hirsutas variando de 2 a 10%. Ocorre, principalmente, por deficiência da enzima 21-hidroxilase. Outras deficiências menos frequentes são as enzimas 11-beta-hidroxilase e da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (13, 22)

A deficiência parcial da 21-hidroxilase contribui para o acúmulo de 17-OH-progesterona, e de variáveis níveis de androgênios, como a androstenediona e, principalmente, SDHEA. A produção de cortisol geralmente é normal.

O diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita não clássica por deficiência da 21-hidroxilase é confirmada pela medida da 17-OH-progesterona sérica basal (valores > 5ng/ml e/ou após teste de estímulo com corticotrofina (ACTH, Synacthen®) em solução aquosa (0,25mg), iniciando entre 7 e 8 horas da manhã. Se o uso for IM (intramuscular), a dosagem da 17-OH-progesterona e cortisol deverá ser feita nos tempos de 0 e 60 minutos; caso a administração de Synacthen® for EV (endovenosa), cortisol e 17-OH-progesterona devem ser verificados nos tempos de 0, 30 e 60 minutos. Valores plasmáticos de 17-OH-progesterona > 10 a 12 ng/ml sob estímulo estabelecem o diagnóstico de HAC-NC (12, 13, 22).

Tumores de ovário

São causas incomuns. O aparecimento rápido e progressivo de sinais de masculinização ou virilização associados a níveis muito elevados de testosterona plasmática sugerem fortemente tumor ovariano. Os tumores das células de Sertoli-Leydig estão associados com virilização em mais de 80% dos casos, embora contribuam com menos de 0,2% das neoplasias ovarianas (23, 24). Outros tumores ovarianos associados a aumento de androgênios são os de células lipóides, arrenoblastomas, disgerminomas, teratomas, cistadenomas, cistadenocarcinomas e luteomas. Embora alguns destes tumores possam atingir grandes dimensões, outros são muito pequenos, dificultando o diagnóstico. São evidências que sugerem este diagnóstico: 1) testosterona: 200 ng/ml ou 2,5 vezes acima do limite superior da normalidade; 2) SDHEA normal; 3) hirsutismo de evolução muito rápida; 4) evidência de virilização (23, 24).

Tumores de suprarrenais

Tumores benignos (adenomas) ou malignos (carcinomas) secretam androgênios de forma autônoma, principalmente a deidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (DHEA-S). São características que sugerem tumor de suprarrenal: 1) SDHEA: > 700 µg/dl ou 2,5 vezes maior que o limite superior de normalidade; 2) hirsutismo de evolução rápida; 3) evidência de virilização; 4) valores de testosterona; > 200ng/ml (pode ser encontrado nos raros casos de tumores adrenais produtores de testosterona) (12, 14).

Quais exames solicitar

Detalhes sobre os exames solicitados para investigação estão dispostos na Tabela 3. Em geral, as medidas de testosterona livre são mais sujeitas a erros de técnica; por este motivo, nos últimos anos, tem sido preconizado o cálculo do Índice de Androgênios Livres (IAL), que é estabelecido pela seguinte fórmula:

$$IAL = \text{Testosterona (ng/ml)} / \text{SGBG (nmol/L)} \times 100.$$

Dados de literatura sugerem o valor de 0,83 como sendo o limite (23). Pacientes obesas ou com resistência à insulina, em geral, têm menor SHBG que pacientes de peso normal. Da mesma forma, o tratamento com ACO ou a perda de peso irá elevar a SHBG, reduzindo assim a fração livre de androgênios (12).

Princípios do tratamento

Na maioria das pacientes, o tratamento do hirsutismo irá consistir em reduzir a produção de androgênios circulantes ou bloquear sua ação na unidade pilosebácea. Via de regra, a redução do crescimento de pelos terminais só é efetivamente obtida ao longo do tratamento (13). Da mesma forma, a interrupção do tratamento (ainda que venha sendo efetivo) poderá levar ao ressurgimento de sinais de hiperandrogenismo. Haverá sempre a necessidade de vigilância e repetição do tratamento (9).

Tabela 3 – Exames complementares.

Hormonais	Metabólicos	Imagem	Outros
Testosterona total	Glicemia jejum**	US pélvica	Screening para S.Cushing ****
SHBG	Perfil lipídico	TC adrenais***	Avaliação adicional para Hiperplasia Adrenal Congênita
17-OH-Progesterona*			
TSH #			
SDHEA			
PRL#			

A área rachurada indica os exames habitualmente solicitados; entretanto, deve-se atentar para as particularidades de cada caso.

*Valores muito baixos (< 1 ng/ml) ou muito altos (>5 ng/ml) praticamente excluem ou estabelecem o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita forma não clássica.

** Outros exames como teste de sobrecarga a 75g glicose, HBA1c, ou a insulinemia de jejum devem ser solicitados se houver a presença de *acantose nigricans*, obesidade, obesidade visceral ou suspeita de SOP.

***Se suspeita de tumor (virilizante) adrenal.

**** Testes para triagem da Síndrome de Cushing: 1) cortisolúria (livre) em urina de 24 horas, acompanhada de creatinúria, ou 2) Teste de supressão com 1mg de dexametasona (overnight), administrado por VO às 23 h com coleta de cortisol sérico às 07:30- 08:00 do dia seguinte, ou 3) coleta de cortisol salivar entre 23h30min e 24:00 (se disponibilizado kit de coleta pelo laboratório).

importantes no caso de alterações menstruais.

Medidas não farmacológicas como a **remoção dos pelos** (com lâmina, cera, eletrólise, laser ou luz intensa pulsada) são sempre úteis e devem ser consideradas. Cabe salientar que não há evidências que o uso de lâminas torne o pelo mais grosso ou com crescimento mais rápido. Da mesma maneira, não há evidências que os tipos de lasers empregados (rubí, alexandrito, *Q switched*, ou luz intensa pulsada) funcionem muito diferentemente entre si a curto prazo, apesar de uma recente revisão sistemática favorecer os benefícios a longo termo com o uso de laser de alexandrito (25-27). Podem haver complicações destes tratamentos, incluindo manchas de pele (hipo ou hiperpigmentação), folículites, hipertricose paradoxal, entre outras (27).

Recentemente, o *cloridrato de eflortina creme 13,9% (Vaniqa®)* foi introduzido para o tratamento do hirsutismo, especialmente o facial (12). Até o presente momento, o **cloridrato de eflortina** ainda não está licenciado para produção no Brasil, mas pode ser livremente importado. Esta medicação, que é efetiva, independentemente do *status* hiperandrogênico ou não das pacientes, age através da inibição da ornitina carboxilase, uma enzima que facilita o crescimento do pelo dentro do folículo.

A terapia do hirsutismo ainda tem como base principal a supressão da secreção e/ou ação dos androgênios.

Os **contraceptivos orais combinados**, por exemplo, bloqueiam a secreção de gonadotrofinas (FSH e LH) e elevam a globulina de fixação dos hormônios sexuais (SHBG), diminuindo a fração livre da testosterona (28). Recomenda-se não usar ACO que contenha progestágenos derivados da 19-nortestosterona (levonogestrel), pela sua maior atividade androgênica, quando comparada ao desogestrel, gestodeno e acetato de ciproterona (29). Anticoncepcionais de baixa dosagem (terceira geração) devem ser considerados pelos seus menores efeitos metabólicos (ex. perfil lipídico), embora possam também estar associados a eventos adversos, como hipertensão e eventos tromboembólicos (30, 31).

Os **antiandrogênicos** são importantes aliados no manejo do hirsutismo. Atuam competindo com o androgênio

endógeno pelo seu receptor ou inibindo a 5-alfa-redutase, que converte a testosterona no seu metabólito mais ativo, a DHT (dihidrotestosterona). Estes fármacos inibem a diferenciação sexual de fetos masculinos, e, portanto, só podem ser utilizados na vigência de contracepção. Exemplos desta classe são:

- a) o *acetato de ciproterona* e *acetato de drospiridona*, progestágenos sintéticos que inibem a ligação de DHT ao seu receptor, além de impedir a secreção de gonadotrofina. Usualmente, a dose de ciproterona empregada é de 50 a 100 mg/dia, do 5º ao 14º dia do ciclo, preferencialmente associado ao ACO. Já a dose de drospiridona corresponde a 3mg /dia do 1º ao 21º ou ao 24º dia por mês. Ambos os tratamentos estão associados a um maior aumento de trombose venosa profunda (4, 32);
- b) a *espironolactona*, um antagonista da aldosterona que inibe a ligação de androgênios ao receptor. Dose: 100 a 200 mg/dia, podendo ser associado ao ACO para evitar irregularidade menstrual (33). Pelo menos sete ensaios clínicos randomizados e controlados para placebo demonstraram que a espironolactona sozinha ou associada ao ACO foi capaz de reduzir o escore de Ferriman ao longo de 6 meses (33). Pelo seu efeito progestogênico fraco, podem ocorrer escapes e sangramento uterino irregular. O efeito antimineralocorticoide da espironolactona pode causar hipercalcemia; por isso é absolutamente necessário verificar os valores de potássio sérico. Outra importante precaução é de garantir anticoncepção em mulheres com vida sexual ativa pelo risco da espironolactona causar alterações na genitália externa de fetos do sexo masculino (4, 33);
- c) *flutamida*: Liga-se ao receptor androgênico, inibindo diretamente o crescimento do pelo. Dose: 250 a 500 mg/dia (dose alta) ou 62.5 <250 mg/dia (dose baixa). Pode levar à grave disfunção hepática, com casos descritos de hepatite fulminante, o que limita o seu uso (34);
- d) *finasterida*: É um inibidor da 5-alfa-redutase. Dose: 5 - 7.5 mg/dia. Tem o mesmo efeito terapêutico que ACO (EE+ACP) ou 100mg de espironolactona (33, 35).

Outras classes de medicamentos que poderão ser utilizados para o tratamento do hirsutismo, de acordo com a existência de situações particulares, como descrito a seguir:

a) *metformina*: É uma biguanida de uso oral, que melhora a sensibilidade periférica à insulina, inibindo também a produção hepática de glicose e reduzindo discretamente a absorção intestinal de glicose. Esta droga é empregada para o tratamento da SOP, uma vez que diminui os níveis séricos de insulina e, consequentemente, a produção de androgênios pelas células da teca. Em paralelo, a metformina pode aumentar a síntese de SHBG no fígado, acarretando a redução da fração de androgênios livres (4, 36). Apesar deste perfil positivo, análises sistemáticas da literatura apontam um efeito pouco relevante da metformina na redução do hirsutismo (37). Dose: 500mg em 3 tomadas diárias (1500mg/dia) ou até 1000 mg 2x/dia. Deve-se iniciar a metformina em doses mais baixas (250 mg no almoço e jantar) para melhor tolerabilidade, aumentando-a até a dose plena no período de 2 a 3 semanas;

b) *agonistas do GnRH*: O tratamento com agonistas do GnRH isoladamente parece não ser superior ao ACO na melhora do hirsutismo (38), o que só foi evidenciado em dois estudos com associação de agonista de GnRH mais doses baixas de estradiol e progestágeno (39, 40); c) *corticoides*: Seu uso prático está restrito aos casos de hiperplasia adrenal congênita. Reduzem a secreção androgênica adrenal, podendo, inclusive, reestabelecer a função menstrual normal. Dose: glicocorticoides (dexametasona 1 mg/dia ou Prednisona 5 mg/dia). A paciente em uso de corticoides deverá ser orientada a fazer o emprego regular do mesmo e estar alerta quanto ao desenvolvimento de Síndrome de Cushing iatrogênico, além de haver necessidade de suplementação extra em casos de estresse físico acentuado, como em cirurgias, traumatismos graves ou infecções (22). A mensuração de SDHEA (alvo >70 µg/ml) pode ser útil para indicar o grau de supressão adrenal.

Por fim, outras medidas como **dieta e emagrecimento** poderão ser eficazes em casos de SOP com obesidade ou sobrepeso, não se estendendo às demais pacientes (24, 41).

O **tratamento cirúrgico** ocorrerá principalmente nos casos raros de tumores produtores de androgênios (adrenais, ovarianos), embora o *drilling* dos ovários possa ser uma das medidas empregadas para a SOP (9).

COMENTÁRIOS FINAIS

O hirsutismo é um problema comum e que afeta negativamente a qualidade de vida das mulheres (2). Apesar de não representar por si mesmo um risco à saúde, pode estar associado a um amplo espectro de patologias endocrinológicas e até neoplásicas que merecem atenção especial. Na escolha de qualquer terapia, devemos prevenir a paciente de que os resultados do tratamento do hirsutismo não são

imediatos, levando mais de 6 meses para serem observados; entretanto, os efeitos sobre a oleosidade cutânea e a acne poderão ocorrer de forma mais precoce entre 2 e 3 meses do início da terapia (13).

REFERÊNCIAS

1. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women. Compendium of Clinical Practice Guidelines, ed. T.E. Society. 2011, Chavy Chase, Maryland, EUA: The Hormone Foundation.
2. Yildiz, B.O., et al., Visually scoring hirsutism. Hum Reprod Update, 2010. 16(1): p. 51-64.
3. Markovski, M., et al., Approach to the management of idiopathic hirsutism. Can Fam Physician, 2012. 58(2): p. 173-7.
4. Ghosh, K., Hirsutism: evaluation and treatment: a readers dilemma. Indian J Dermatol, 2011.56(2): p. 246-8.
5. Bulun, S.A.E., Chapter 16. The physiology and pathology of the female reproductive axis. Kronenberg-Williams textbook of Endocrinology – 11th edition, 2008. Saunders-Elsevier. Philadelphia USA.
6. Slec, P.H., et al., Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: uncommon or overlooked? Br J Dermatol, 2007.157(6): p. 1087-92.
7. Rosenfield, R.L. and D. Deplewski, Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit. Am J Med, 1995. 98(1A): p. 80S-88S.
8. Randall, V.A. and F.J. Ebling, Seasonal changes in human hair growth. Br J Dermatol, 1991.124(2): p. 146-51.
9. Norman, R.J., et al., Polycystic ovary syndrome. Lancet, 2007. 370(9588): p. 685-97.
10. Franks, S., Polycystic ovary syndrome in adolescents. Int J Obes (Lond), 2008. 32(7): p. 1035-41.
11. Ferriman, D. and J.D. Gallwey, Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab, 1961. 21: p. 1440-7.
12. Escobar-Morreale, H.F., et al., Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update, 2012. 18(2): p. 146-70.
13. Franks, S., The investigation and management of hirsutism. J Fam Plann Reprod Health Care, 2012. 38(3): p. 182-6.
14. Franks, S., Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med, 1995. 333(13): p. 853-61.
15. Crapo, L., Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. Metabolism, 1979.28(9): p. 955-77.
16. Kyriazopoulou, V. and A.G. Vagenakis, Abnormal overnight dexamethasone suppression test in subjects receiving rifampicin therapy. J Clin Endocrinol Metab, 1992. 75(1): p. 315-7.
17. Costenaro, F., et al., (Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Cushing's disease diagnosis and remission). Arq Bras Endocrinol Metabol, 2012. 56(3): p. 159-67.
18. Carmina, E., et al., Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(1): p. 2-6.
19. Azziz, R., et al., Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(2): p. 453-62.
20. Fauser, B.C., et al., Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril, 2012. 97(1): p. 28-38 e25.
21. Rotterdam, E.A.-S.P.C.W.G., Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, 2004. 81(1): p. 19-25.
22. Congenital Adrenal Hiperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. Clinical Guidelines, ed. T.E. Society. 2011, The Endocrine Society.
23. Escobar-Morreale, H.F., et al., Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. Eur J Endocrinol, 2001. 145(5): p. 619-24.
24. Moran, L.J., et al., Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2011(2): p. CD007506.
25. Hussain, M., N. Polnikorn, and D.J. Goldberg, Laser-assisted hair removal in Asian skin: efficacy, complications, and the effect of single versus multiple treatments. Dermatol Surg, 2003. 29(3): p. 249-54.

26. Haedersdal, M. and P.C. Gotzsche, Laser and photoepilation for unwanted hair growth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD004684.
27. Loriaux, D.L., An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(9): p. 2957-68.
28. Coenen, C.M., et al., Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception*, 1996.53(3): p. 171-6.
29. Vermeulen, A. and R. Rubens, Effects of cyproterone acetate plus ethinylestradiol low dose on plasma androgens and lipids in mildly hirsute or acneic young women. *Contraception*, 1988.38(4): p. 419-28.
30. Luque-Ramirez, M., et al., Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(7): p. 2453-61.
31. Luque-Ramirez, M., et al., Effects of an antiandrogenic oral contraceptive pill compared with metformin on blood coagulation tests and endothelial function in women with the polycystic ovary syndrome: influence of obesity and smoking. *Eur J Endocrinol*, 2009. 160(3): p. 469-80.
32. van HylckamaVlieg, A., et al., The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*, 2009. 339: p. b2921.
33. Fonseca AM, B.V., Yuke Aire V, et al, Tratamento hormonal do hirsutismo baseado em evidências. *Femina*, 2010.38(8): p. 401-413.
34. Brahm, J., et al., Acute and fulminant hepatitis induced by flutamide: case series report and review of the literature. *Ann Hepatol*, 2011. 10(1): p. 93-8.
35. Wong, I.L., et al., A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80(1): p. 233-8.
36. Ehrmann, D.A., et al., Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(2): p. 524-30.
37. Costello, M.F., et al., Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod*, 2007. 22(5): p. 1200-9.
38. Heiner, J.S., et al., Comparison of a gonadotropin-releasing hormone agonist and a low dose oral contraceptive given alone or together in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80(12): p. 3412-8.
39. Azziz, R., et al., Leuprolide and estrogen versus oral contraceptive pills for the treatment of hirsutism: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80(12): p. 3406-11.
40. Carmina, E. and R.A. Lobo, Gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy for hirsutism is as effective as high dose cyproterone acetate but results in a longer remission. *Hum Reprod*, 1997. 12(4): p. 663-6.
41. Kiddy, D.S., et al., Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992. 36(1): p. 105-11.

✉ Endereço para correspondência

Fabio Vasconcellos Comim

Av. Roraima, 1000/prédio 26/1337
97.105-900 – Santa Maria, RS – Brasil

☎ (55) 8320-8508 / (55) 9122-5933

✉ fabio.comim@ufsm.br

Recebido: 3/6/2013 – Aprovado: 3/6/2013