

Avaliação da Utilidade do Estímulo Agudo das Gonadotrofinas e dos Esteróides Ovarianos com Análogo do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas no Diagnóstico Diferencial do Hiperandrogenismo Ovariano Funcional

artigo original

RESUMO

A resposta da 17-hidroxiprogesterona (17OHP) ao estímulo agudo com um análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRHa) e sua relação com a sensibilidade à insulina (SI) foi avaliada em 8 mulheres voluntárias normais e obesas (grupo N), com idades entre 24 e 40 anos (mediana de 29) e índice de massa corpóreo (IMC) entre 32,0 e 46,5kg/m² (mediana de 35,7) e 8 pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos (grupo SOP) com idades entre 19 e 28 anos (mediana de 26) e IMC entre 30,1 e 40,1kg/m² (mediana de 35,8), submetidas a estímulo agudo com acetato de leuprolide, 10µg/kg SC e a teste de tolerância oral à glicose (TOG). Observou-se aumento significativo da concentração de 17OHP, tanto no grupo N (1,5 vs. 2,9ng/mL; p= 0,023) quanto no grupo SOP (0,8 vs. 3,1ng/mL; p= 0,007), não havendo diferença significativa entre os grupos. A SI foi avaliada através da área sob a curva de insulina (ASCI) no TOG. O grupo N apresentou ASCI significativamente menor que o grupo SOP (14.384 vs. 22.800µUI/mL/min, p= 0,04). Não houve correlação entre a concentração de 17OHP após estímulo e a ASCI. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47/1:55-61)

Descritores: Hiperandrogenismo ovariano funcional; Síndrome dos ovários policísticos; Diagnóstico

ABSTRACT

Assessment of the Utility of Gonadotropins and Ovarian Steroids Response to Acute Stimulation with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue (GnRHa) in the Differential Diagnosis of Functional Ovarian Hyperandrogenism.

The response of 17-hydroxyprogesterone (17OHP) to gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) acute stimulation and its relationship to insulin sensitivity (IS) were evaluated in 8 normal obese voluntary women (group N), aged 24 to 40 years (median 29) and body mass index (BMI) of 32.0 to 46.5kg/m² (median of 35.7), and 8 patients with polycystic ovary syndrome (group PCOS) aged 19 to 28 years (median of 26) and BMI of 30.1 to 40.1kg/m² (median of 35.8), submitted to an acute stimulation with leuprolide acetate 10µg/kg and to an oral glucose tolerance test. We observed a significant increase of 17OHP levels in group N (1.5 vs. 2.9ng/mL; p= 0.023) as well as in group PCOS (0.8 vs. 3.1ng/mL; p = 0.007), with no significant difference between both groups. The area under the curve of insulin (AUCI) was significantly less in the group N (14,384 vs. 22,800mUI/mL/min, p= 0,04). There was no correlation between 17OHP and the AUCI. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47/1:55-61)

Keywords: Functional ovarian hyperandrogenism; Polycystic ovary syndrome; Diagnosis

**Ana Paula C. Normando
Bernardo Leo Wajchenberg
Sylvia Hayashida
Hans Wolfgang Halbe
José Antonio M. Marcondes**

Serviço de Endocrinologia (APCN, BLW, JAMM) e Serviço de Ginecologia (SH, HWH) do Hospital das Clínicas de São Paulo, SP.

*Recebido em 30/04/02
Revisado em 08/11/02
Aceito em 17/01/03*

EM 1935, STEIN & LEVENTHAL relataram uma associação entre ovários policísticos e quadro clínico de amenorréia, hirsutismo e obesidade. O estudo morfológico e histológico dos ovários destas pacientes evidenciou um espessamento da túnica albugínea, hiperplasia das células da teca e do estroma ovariano e a presença de múltiplos cistos de localização subcapsular, em diferentes graus de atresia (1). Subseqüentemente, tanto a heterogeneidade da histologia quanto dos achados clínicos em pacientes portadoras de ovários policísticos foram demonstradas (2), passando a síndrome a ser denominada de síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Independentes dos critérios utilizados para definir esta síndrome, várias evidências destacam que o denominador comum da mesma é a anovulação crônica hiperandrogênica, de etiologia funcional (3). A síndrome é funcional por 2 razões: não há necessidade de demonstração anatômica típica para caracterizá-la e é gonadotrofina-dependente. De fato, enquanto o cateterismo do plexo venoso ovariano em pacientes com SOP tenha demonstrado uma produção excessiva de andrógenos (4), a supressão da secreção de gonadotrofinas, através da administração crônica do hormônio liberador de gonadotrofinas, corrigiu a hiperandrogenemia (5).

Os agonistas do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH_a) são estimuladores específicos e potentes do eixo hipofisário-ovariano, sendo mais efetivos do que o teste de estímulo agudo com hormônio liberador de gonadotrofinas (6). Tem a vantagem de permitir uma avaliação integral do eixo hipofisário-ovariano, no que se refere à secreção de gonadotrofinas e dos esteróides ovarianos, sem afetar a função adrenal (7).

Barnes e cols. foram os primeiros a demonstrar resposta aumentada da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) ao estímulo com GnRH_a em pacientes portadoras da SOP, quando comparadas a mulheres normais (8). Esta resposta foi observada em pacientes com SOP independente da concentração de LH basal (9), bem como em pacientes com hirsutismo e hiperandrogenemia, independente do padrão menstrual (10), tendo recebido a denominação de hiperandrogenismo ovariano funcional (HOF) (11). Uma vez que esta resposta não foi obtida em pacientes com hiperandrogenemia de origem adrenal com uma concentração comparável de andrógenos (8), estes autores postularam que a resposta da 17-OHP pudesse ser um marcador desta forma de hiperandrogenismo.

A dessensibilização ao LH parece ter um papel fundamental no controle da secreção ovariana sobre a relação andrógenos/estrógenos. Este mecanismo de dessensibilização foi descrito em detalhes em células de

Leydig, as quais são homólogas às células da teca do ovário no que se refere à produção de andrógenos (12). A diminuição da resposta esteroidogênica sob hiperestímulo do LH inicia-se através de uma *down-regulation* dos seus receptores e uma diminuição da atividade do complexo enzimático 20,22-desmolase, seguida pela diminuição da atividade 17,20-liase e finalmente da atividade 17-hidroxilase, ambas contidas no citocromo P450c17. No decorrer deste processo, a relação 17-OHP/andrógenos aumenta à medida que aumenta a concentração de LH (13).

Nas pacientes com HOF, o padrão de resposta obtido por Barnes e cols. é compatível com um escape deste mecanismo de controle (7,8), com uma atividade excessiva da 17-hidroxilase e 17,20-liase, porém menos intensa desta última, levando à síntese excessiva de 17-OHP.

Neste estudo, padronizamos a resposta das gonadotrofinas e dos esteróides ovarianos ao estímulo agudo com GnRH_a em mulheres normais, e comparamos com a resposta observada em pacientes hirsutas portadoras da SOP. Uma vez que existem indícios de que a sensibilidade à insulina possa estar envolvida na regulação da atividade do citocromo P450c17, avaliamos também este parâmetro e correlacionamos com a resposta das gonadotrofinas e dos esteróides ovarianos ao estímulo com o GnRH_a.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Consentimento Pós-Infirmação foi obtido de todas as participantes.

Casuística

Foram estudadas 8 mulheres voluntárias normais obesas, com 29 anos de idade (24 a 40 anos – mediana e extremos) e índice de massa corpóreo (IMC) de 35,7kg/m² (32,0 a 46,5kg/m²), obedecendo os seguintes critérios de inclusão: ciclos menstruais regulares e ovulatórios, menarca há pelo menos 4 anos, obesidade há pelo menos 4 anos e ausência de hirsutismo e hiperandrogenemia (grupo N).

Utilizamos como critério para diagnóstico da (SOP) a presença de disfunção ovulatória e hiperandrogenismo clínico e/ou hiperandrogenemia (13). As pacientes portadoras da SOP, em número de 8, foram selecionadas no ambulatório de hirsutismo do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, com 26 anos de idade (19 a 28 anos), IMC de

35,8kg/m² (30,1 a 40,1kg/m²), obedecendo aos seguintes critérios de inclusão: presença de hirsutismo, presença de distúrbio menstrual (oligomenorréia ou amenorréia secundária), menarca há pelo menos 4 anos, hiperandrogenemia (testosterona e/ou androstenediona) e obesidade há pelo menos 4 anos (grupo SOP).

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: uso de qualquer tipo de medicação nos últimos 3 meses e anovulatórios nos últimos 6 meses, antecedentes de cirurgia pélvica, doenças sistêmicas concomitantes e presença de alterações hormonais (hipotireoidismo ou hipertireoidismo, acromegalia, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia e forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita).

Os ciclos menstruais foram definidos como regulares quando o intervalo entre as menstruações não foram menores que 27 nem maiores que 32 dias. Considerou-se o ciclo como ovulatório quando a progesterona foi maior que 7ng/mL no 21° dia do ciclo menstrual. Oligomenorréia foi definida como ciclos menstruais que ocorreram com intervalo acima de 35 dias e amenorréia secundária como ausência de menstruação por um período igual ou superior a três ciclos consecutivos (14).

Obesidade foi definida como IMC > 30,0kg/m². O hirsutismo foi avaliado através do método de Ferriman & Gallwey (15), presente quando o escore foi > 8.

Projeto de estudo

Após avaliação clínica, foi realizada coleta de sangue para dosagens hormonais basais (testosterona, androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona - SDHEAS, dehidroepiandrosterona - DHEA, gonadotrofinas - LH e FSH, estradiol e progesterona). As pacientes selecionadas foram submetidas a estímulo agudo com análogo do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH_a).

A coleta de sangue para as dosagens hormonais basais e para o teste do GnRH_a foi realizada às 08:00hs, após um período de jejum noturno de 8hs: para as mulheres do grupo N na fase folicular do ciclo menstrual, até o 7° dia após a menstruação, e para as pacientes do grupo SOP aleatoriamente. A concentração de progesterona foi determinada em todas as amostras de sangue basal.

O sangue coletado para a realização das dosagens hormonais basais foi encaminhado imediatamente para o laboratório, enquanto que as amostras do teste de estímulo com GnRH_a foram centrifugadas e conservadas em geladeira a menos 20°C, até a realização do ensaio.

Para a realização dos testes dinâmicos, foi punccionada veia periférica do antebraço com *scalp* 19 e

mantida com soro fisiológico a 0,9%, 1 hora antes do início do teste.

O teste de estímulo com GnRH_a foi realizado às 08:00hs, após 5 dias de administração de dexametasona, na dose de 0,5mg, 4 vezes ao dia, de acordo com o protocolo de Barnes e cols. (7). Sangue foi colhido nos tempos 0, 60, 120, 180, 240 minutos e 24 horas após a administração de acetato de leuprolide (Lupron® Abbott - Brasil), 10µg/kg por via subcutânea. Gonadotrofinas foram dosadas em todas as amostras e cortisol, testosterona, androstenediona, 17-OHP, DHEA, SDHEA, estradiol e progesterona nos tempos 0 e 24 horas.

O teste de tolerância oral à glicose (TTOG) foi realizado através da administração de 75g de glicose por via oral, após 3 dias de dieta rica em hidratos de carbono. Sangue foi colhido nos tempos 0, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos, para dosagens de glicemia e insulina.

Para avaliarmos a sensibilidade à insulina, calculamos a área sob a curva de insulina (ASCI) durante o TTOG.

Métodos

As concentrações de testosterona, cortisol, estradiol e progesterona foram determinadas por método fluorométrico, utilizando-se kits AUTODELFIA.

As concentrações de LH e FSH foram determinadas por método imunofluorimétrico, utilizando-se kits AUTODELFIA.

As concentrações de 17-OHP, androstenediona, DHEA e insulina foram determinadas por radioensaio (RIE), utilizando-se kits DSL.

A concentração de DHEAS foi determinada por RIE, utilizando-se kits IMUNOTECH.

Todas as dosagens apresentaram coeficiente de variação intra-ensaio < 10% e inter-ensaio < 18%.

A glicose foi dosada utilizando-se o método enzimático colorimétrico da glicose-oxidase, com reagentes comerciais do Laboratório Merck® e leitura realizada pelo aparelho Cobas® Mira (marca Roche). Foram colhidos 2 a 3mL de sangue em tubo com fluoreto de sódio, sendo a determinação realizada em até 30 minutos após a colheita.

As pacientes realizaram ultra-som pélvico, via abdominal ou transvaginal, até o 7° dia do ciclo menstrual para as mulheres do grupo N e aleatoriamente, para as pacientes do grupo SOP. Amostra para dosagem de progesterona foi colhida quando da realização do ultra-som para confirmar a fase do ciclo menstrual. Foi utilizado transdutor setorial de 3,5 e 6,5MHZ respectivamente, sendo avaliado eco endo-

metrial bem como morfologia e volume dos ovários. Consideramos como padrão policístico a presença de ecogenicidade central aumentada e 10 ou mais folículos, com diâmetro variando entre 2 e 10mm, de distribuição periférica (16).

Análise estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas essa análise foi realizada pela observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo das medianas.

Para testar a hipótese de igualdade entre os grupos foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney para amostras independentes.

Para testar a hipótese de igualdade dentro de um mesmo grupo (grupo SOP) utilizamos o teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

Para o estudo de possíveis associações entre duas variáveis utilizamos o coeficiente de correlação de Spearman.

O nível de significância para os testes foi de 5%.

RESULTADOS

Não houve diferença significativa entre a idade e o IMC entre os grupos N e SOP. Todas as pacientes do grupo SOP apresentavam distúrbio menstrual, sendo 4 com amenorréia (pacientes 4, 5, 6 e 8) e 4 com oligomenorréia (pacientes 1, 2, 3 e 7) (tabela 1).

Os exames ultra-sonográficos dos ovários das mulheres do grupo N estavam dentro da normalidade, com exceção de 1 mulher, cujo padrão era de ovários policísticos. Os exames ultra-sonográficos dos ovários das mulheres do grupo SOP estavam dentro da normalidade em 3 pacientes (pacientes 2, 4 e 7) e com padrão

de ovários policísticos em 5. A progesterona, quando da realização do ultra-som, foi sempre < 1,0ng/mL.

As mulheres do grupo N apresentaram concentrações hormonais basais normais. A mediana das dosagens de progesterona no 21º dia do ciclo menstrual foi 10,9 ng/mL (7,2 a 18,1ng/mL).

As concentrações de testosterona e androstenediona no grupo SOP foram significativamente maiores que as do grupo N. As concentrações de SDHEA, gonadotrofinas, estradiol, TSH e PRL foram normais em ambos os grupos.

As pacientes 1, 2, 3, 5 e 8 apresentaram concentrações de testosterona elevadas e as pacientes 4 e 8 concentrações de androstenediona elevadas (tabela 1).

A resposta hormonal ao teste de estímulo com ACTH foi normal em ambos os grupos.

Três mulheres do grupo N e 2 do grupo SOP (pacientes 3 e 5) apresentaram TTOG intolerante. A mediana da ASCI do grupo N foi de 14.384mUI/mL/min (2.776 a 22.846) e a do grupo SOP de 22.800µUI/mL/min (12.390 a 61.500), havendo diferença significativa quando os grupos foram comparados (p= 0,04).

Com relação ao teste de estímulo agudo com GnRHa observou-se, no grupo N, aumento significativo das concentrações de LH entre os tempos 0 e 240 minutos (2,65 vs. 99,5UI/L; p= 0,007) (figura 1), assim como de FSH (3,2 vs. 17,0UI/L; p= 0,007). A área sob a curva de LH foi de 70.205UI/mL/min (3.773 a 108.111) e de FSH 15.739UI/mL/min (9.546 a 42.120). No grupo SOP, também observou-se aumento significativo das concentrações de LH entre os tempos 0 e 240 minutos (5,1 vs. 123,5UI/L; p= 0,007), o mesmo ocorrendo com o FSH (4,3 vs. 16,0UI/L; p= 0,007). A área sob a curva de LH foi 98.778UI/mL/min (69.501 a 171.897) e de FSH

Tabela 1. Dados antropométricos, hormonais e ultra-sonográficos das pacientes do grupo SOP.

Pacientes	Idade (anos)	IMC (kg/m ²)	PM1	Grau de hirsutismo ²	Testo ³ (ng/dL)	Andro ⁴ (ng/mL)	US ⁵
1	21	30,4	O	15	89	2,1	OP
2	26	38,9	O	14	87	1,1	N
3	29	31,0	O	22	75	2,3	OP
4	19	37,2	A	20	54	3,5	N
5	29	34,4	A	15	102	3,1	OP
6	19	41,0	A	23	70	1,6	OP
7	26	30,1	O	39	82	2,6	N
8	28	40,1	A	20	157	3,9	OP
Mediana	26	35,8		20	84	2,5	
V. Mínimo	19	30,1		14	54	1,1	
V. Máximo	29	41,0		39	157	3,9	

1. Padrão menstrual: O = oligomenorréia, A = amenorréia; 2. Método de Ferriman & Gallwey (15); 3. Testosterona total – valor normal: 30 a 86ng/dL; 4. Androstenediona – valor normal: 0,6 a 1,9ng/mL; 5. US: Ultrasonografia pélvica: OP = ovários policísticos, N = ovários normais.

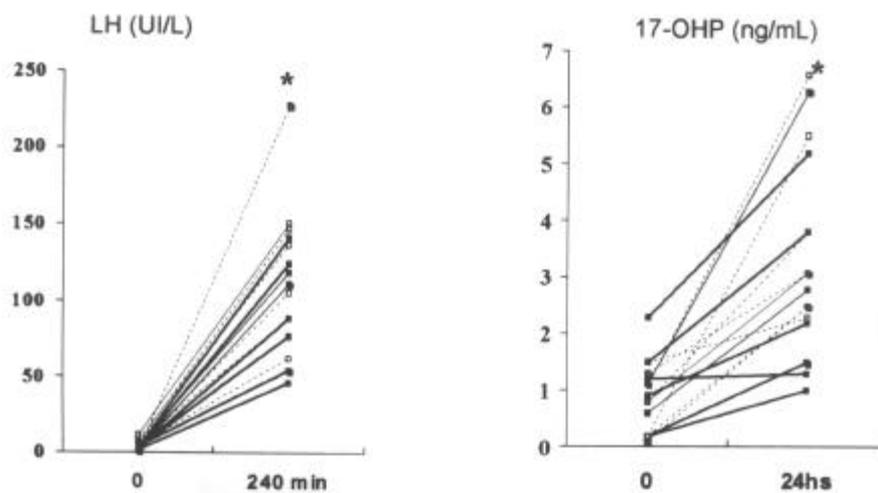


Figura 1. Concentrações basais e após estímulo com GnRH α de LH (240 minutos) e 17OHP (24 horas) em mulheres normais (-----) e pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP) (- - - -).

* $p < 0,05$ após estímulo vs. basal para o grupo Normal e SOP.

17.018UI/mL/min (12.501 a 36.661). Comparando os grupos entre si, não houve diferença significativa entre os tempos 0 e 240 minutos e nas áreas sob a curva, tanto para LH quanto para FSH.

Comparando-se as concentrações basais, a 17OHP aumentou significativamente no tempo 24hs, tanto no grupo N (1,5 vs. 2,9ng/mL; $p = 0,023$) quanto no grupo SOP (0,8 vs. 3,1ng/mL; $p = 0,007$) (figura 1), o mesmo ocorrendo com o estradiol (grupo N: 86,0 vs. 190,5pg/mL; $p = 0,0007$ – grupo SOP: 68,0 vs. 288,0pg/mL; $p = 0,016$). Para os demais hormônios esteróides, não houve diferença significativa entre os tempos 0 e 24hs. Não se observou diferença significativa quando as concentrações dos hormônios esteróides nos tempos 0 e 24hs dos grupos N e SOP foram comparados entre si.

Analisando a resposta das gonadotrofinas e da 17OHP e estradiol isoladamente, observamos que apenas uma mulher do grupo N não apresentou resposta de 17OHP (basal = 1,2ng/mL, pós-estímulo = 1,3ng/mL). Entretanto, observou-se resposta de gonadotrofinas (LH basal = 2,6UI/L, pós-estímulo = 124,0UI/L; FSH basal = 13,0UI/L, pós-estímulo = 51,0UI/L) e de estradiol (basal = 90pg/mL, pós-estímulo = 251pg/mL). Com relação às pacientes portadoras da SOP, todas apresentaram incremento de 17OHP.

Foram correlacionadas entre si as seguintes variáveis: IMC, hormônios esteróides, gonadotrofinas

pré e pós-estímulo com GnRH α e ASCI, para os dois grupos. Não se observou nenhuma correlação significativa entre as mesmas.

DISCUSSÃO

No que se refere à secreção de gonadotrofinas, observamos, tanto nas mulheres normais quanto nas pacientes portadoras da SOP, resposta significativa de LH e FSH, o que indica que o análogo utilizado foi capaz de estimular agudamente a secreção de ambas as gonadotrofinas. Não houve diferença significativa entre os dois grupos estudados. Estes resultados foram também observados por Barnes e cols., utilizando como fator estimulador o nafarelin, na dose de 100 μ g SC (8), por Chang e cols., utilizando acetato de leuprolide na dose de 1mg por via SC (17), enquanto que Jakubowicz & Nestler, usando o mesmo análogo (18), não compararam o grupo das mulheres normais com o das pacientes portadoras da SOP no que se refere à resposta das gonadotrofinas ao estímulo, o mesmo ocorrendo com Sahin & Kelestimur, utilizando buserelin na dose de 1mg SC (19). Por outro lado, White e cols., utilizando buserelin na dose de 100 μ g por via SC, observaram resposta significativamente maior de LH nas mulheres com SOP, independente do padrão menstrual, do que nas mulheres normais (20). Já Rosenfield e cols. subdividiram o grupo de mulheres hiperandrogênicas em 3 subgrupos, de acor-

do com a resposta da 17-OHP ao estímulo com nafarelin e com a concentração de LH basal (21), como não responsivo e HOF com LH basal elevado vs. normal. Todos os grupos apresentaram resposta de LH ao estímulo, inclusive o grupo não responsivo, sendo que o pico de LH foi maior no grupo HOF com LH basal elevado do que nos demais.

Para os esteróides gonadais, todos os estudos que analisaram a resposta do estradiol ao estímulo demonstraram um incremento significativo, tanto em relação a mulheres normais, como também em pacientes hirsutas portadoras de hiperandrogenismo ovariano funcional, o mesmo ocorrendo para a resposta da 17-OHP, exceto no grupo de pacientes não responsivas, estudado por Rosenfield e cols. (21).

O que diferencia os nossos resultados dos demais existentes na literatura é não termos observado diferença da resposta das gonadotrofinas e de 17-OHP e estradiol entre o grupo de mulheres normais e as portadoras da síndrome dos ovários policísticos, o que poderia invalidar a hipótese de que a base fisiopatológica do HOF seria uma hiperatividade do citocromo P450c17, decorrente de um mecanismo de escape da dessensibilização ao LH. De fato, somente Jakubowicz & Nestler (18) e Rosenfield e cols. (21), em um subgrupo de pacientes estudadas, não observaram essa diferença.

Esta diferença não pode ser atribuída ao análogo utilizado. Todas as mulheres normais e as pacientes do grupo SOP apresentaram resposta ao mesmo, com secreção significativa de gonadotrofinas. Da mesma maneira que Jakubowicz & Nestler (18), cujos resultados são semelhantes aos nossos, utilizamos o acetato de leuprolide por via sub-cutânea, na dose de 10 μ /kg de peso corporal, enquanto que Salim & Kelestimur (19) e White e cols. (20) utilizaram o busarelina e Rosenfield e cols. e Barnes e cols. utilizaram o nafarelin. Por outro lado, Rosenfield e cols. padronizaram a dose de acetato de leuprolide correspondente à dose de nafarelin (22). A dose por nós utilizada corresponde à dose utilizada na literatura (1 μ g/Kg de nafarelin equivalente a 10 μ g/kg de acetato de leuprolide), o mesmo ocorrendo com o tempo de coleta e a via de administração.

Por outro lado, os diferentes graus de IMC das diversas casuísticas poderiam justificar a disparidade. Enquanto nos estudos de Barnes e cols. não é mencionado o IMC (8), Sahin & Kelestimur relatam que 61% das pacientes portadoras de SOP estudadas apresentaram IMC maior que 25kg/m², não fazendo referências ao IMC do grupo de mulheres normais. No estudo de Jakubowicz & Nestler (18), a média do IMC das pacientes com SOP foi 32kg/m². Em nosso estudo, a mediana do IMC do grupo SOP foi 35,8kg/m²,

com valor mínimo e máximo de 30,1kg/m² e 41,0kg/m², respectivamente.

Rosenfield e cols. mostraram que a anormalidade da esteroidogênese demonstrada em pacientes portadoras de HOF não estava relacionada exclusivamente ao excesso de LH (9). Postularam que a hiperinsulinemia poderia ter um papel importante nesta disfunção, considerando que a diminuição da sensibilidade à insulina foi demonstrada tanto na SOP quanto no HOF (20) e que este hormônio potencializa a ação do LH (24). A insulina, possivelmente agindo através do sistema IGF-I, aumenta a concentração do mensageiro do ácido ribonucléico e das enzimas da reação limite da esteroidogênese, contidas no citocromo P450c17, antagonizando a *downregulation* induzida pelo LH.

Neste trabalho, a sensibilidade à insulina foi avaliada nos dois grupos estudados. Observamos que as pacientes do grupo SOP apresentaram menor sensibilidade à insulina do que o grupo de pacientes normais. Entretanto, não observamos correlação entre sensibilidade à insulina e resposta de gonadotrofinas e esteróides ovarianos ao estímulo pelo GnRHa, o que descarta a possibilidade de que a sensibilidade à insulina, através da hiperinsulinemia, tenha um papel preponderante na regulação da esteroidogênese nestas pacientes.

Em conclusão, nossos dados não são compatíveis com a hipótese de que a resposta da 17-OHP ao estímulo com GnRHa possa ser um marcador de disfunção do citocromo P450c17 característica do HOF, uma vez que foi encontrada tanto no grupo de mulheres normais quanto no grupo de pacientes portadoras da SOP, sem diferença entre os mesmos, devendo ser uma resposta fisiológica do ovário ao estímulo de seus hormônios tróficos, que se mantém na SOP.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho recebeu auxílio financeiro da FAPESP (auxílio pesquisa processo 98/112570).

REFERÊNCIAS

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
2. Goldzieher MW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1962;22:325-38.
3. Barnes R, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1989;110:386-99.

4. Wajchenberg BL, Achando A, Okada H, Czeresnia CE, Peixoto S, Lima SS, et al. Determination of the source(s) of androgen overproduction in hirsutism associated with polycystic ovary syndrome by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;63:1204-10.
5. White D, Leigh A, Wilson C, Donaldson A, Franks S. Gonadotrophin and gonadal steroid response to a dose of long-acting agonist of gonadotrophin-releasing hormone in ovulatory and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1995;42:475-81.
6. Rosenfield RL, Garibaldi LR, Moll GW Jr, Watson AC, Burstein S. The rapid ovarian secretory response to pituitary stimulation by the gonadotropin-releasing hormone agonist nafarelin in sexual precocity. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;63:1386-9.
7. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. **J Clin Endocrinol Metab** 1983;56:897-903.
8. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med** 1989;320:559-65.
9. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Sheik Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. **N Engl J Med** 1992;327:157-62.
10. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyper-responsiveness to gonadotropin-releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:1686-92.
11. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. **Endocr Rev** 1995;16:322-53.
12. McAllister JM, Kerin JFP, Trant TM, Estabrook RW, Mason JI. Regulation of cholesterol side-chain cleavage and 17 α -hydroxylase/lyase activities in proliferating human theca interna cells in long term monolayer culture. **Endocrinology** 1989;125:1959-89.
13. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. **Endocr Metabol Clin N Am** 1999;28:341-60.
14. Rock J. Menstruation, its disorders and their treatment. **N Engl J Med** 1945;233:817-23.
15. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. **J Clin Endocrinol Metab** 1961;21:1440-7.
16. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. **Br Med J** 1986;293:355-9.
17. Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, Ferin M, Gonzalez F, Berglund L, et al. Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary-ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone-agonist testing. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:995-1000.
18. Jakubowicz DJ, Nestler JE. 17 α -hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome after dietary loss. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:556-60.
19. Sahin Y, Kelestimur F. 17-hydroxyprogesterone response to busarelin testing in the polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol** 1993;39:151-5.
20. White D, Leigh A, Wilson C, Donaldson A, Franks S. Gonadotrophin and gonadal steroid response to a single dose of a long-acting agonist of gonadotrophin-releasing hormone in ovulatory and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol** 1995;42:475-81.
21. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:1686-92.
22. Rosenfield RL, Perovic N, Ehrmann DA. Acute hormonal responses to the gonadotropin releasing hormone agonist leuprolide: dose-response studies and comparison to nafarelin – a clinical research center study. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3048-11.

Endereço para correspondência:

José A.M. Marcondes
Hospital das Clínicas de São Paulo
Secretaria do Serviço de Endocrinologia
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7º andar, sala 7.037
05403-000 São Paulo, SP