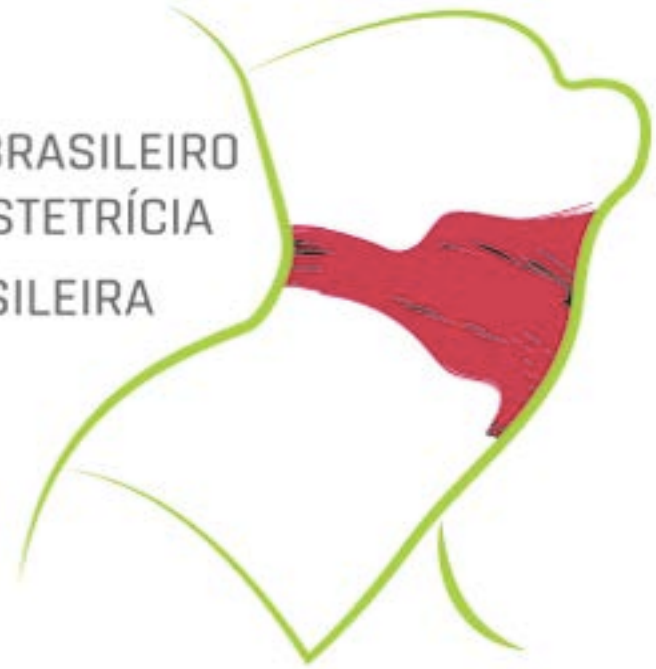


**31 MAIO
A 2 JUN
2018**

XIX CONGRESSO SUL-BRASILEIRO
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
IV JORNADA SUL-BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA



Hiperandrogenismo Feminino

Como tratar Hirsutismo?

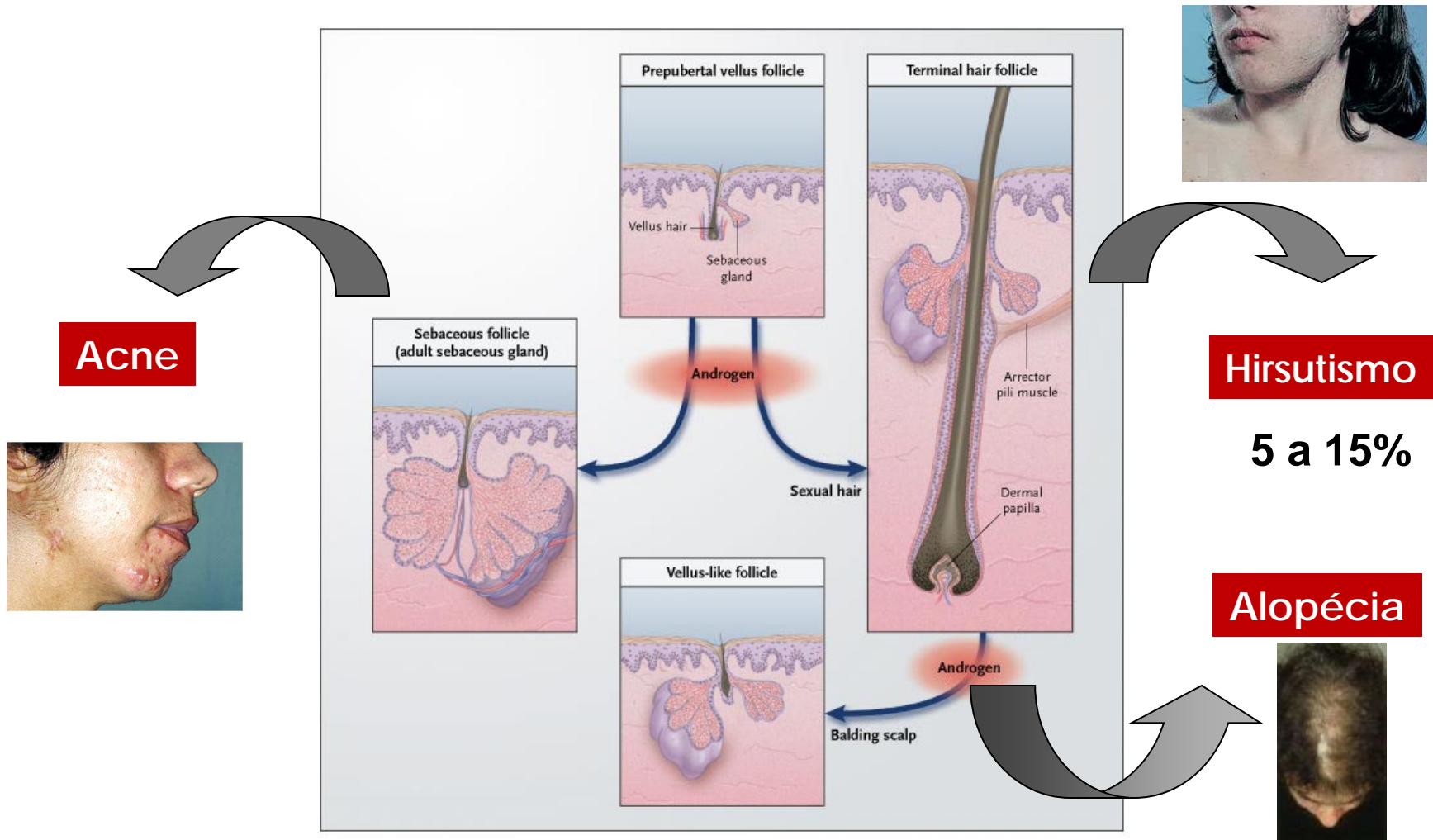
Prof. Dr. Sheldon R. Botogoski

Doutor em Tocoginecologia


Professor Ginecologia e Obstetrícia UFPR e PUCPR



Hiperandrogenismo Clínico



HIRSUTISMO: CONCEITO E CONSIDERAÇÕES

HIRSUTISMO :  PELOS TERMINAIS EM ÁREAS ONDE
NORMALMENTE NÃO DEVERIAM
EXISTIR

HIRSUTISMO: CONCEITO E CONSIDERAÇÕES

HIRSUTISMO :  **PELOS TERMINAIS EM ÁREAS ONDE
NORMALMENTE NÃO DEVERIAM
EXISTIR**

HIPERTRICOSE :  **EXCESSIVO PELOS TERMINAIS
ONDE HABITUALMENTE EXISTEM**

HIRSUTISMO: CONCEITO E CONSIDERAÇÕES

HIRSUTISMO



PELOS TERMINAIS EM ÁREAS ONDE
NORMALMENTE NÃO DEVERIAM EXISTIR

HIPERTRICOSE



EXCESSIVO PELOS TERMINAIS ONDE
HABITUALMENTE EXISTEM

VIRILIZAÇÃO

HIRSUTISMO, ACNE
REBAIXAMENTO TONALIDADE VOZ
CLÍTORIS (DIÂMETRO TRANSVERSO > 10MM)
PERDA DO CONTORNO FEMININO,
ATROFIA MAMAS
CALVÍCIE TEMPORAL
> MASSA CORPORAL

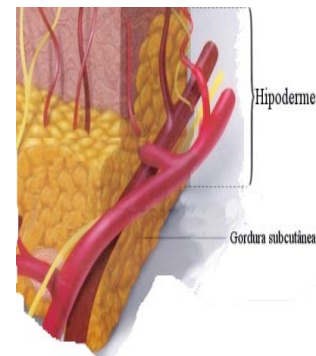
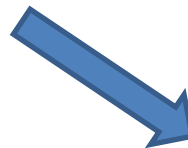
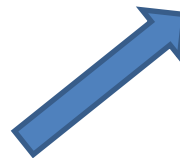
COMO VAMOS FALAR DE ANDROGÊNIOS

VALE LEMBRAR!

Fisiopatologia



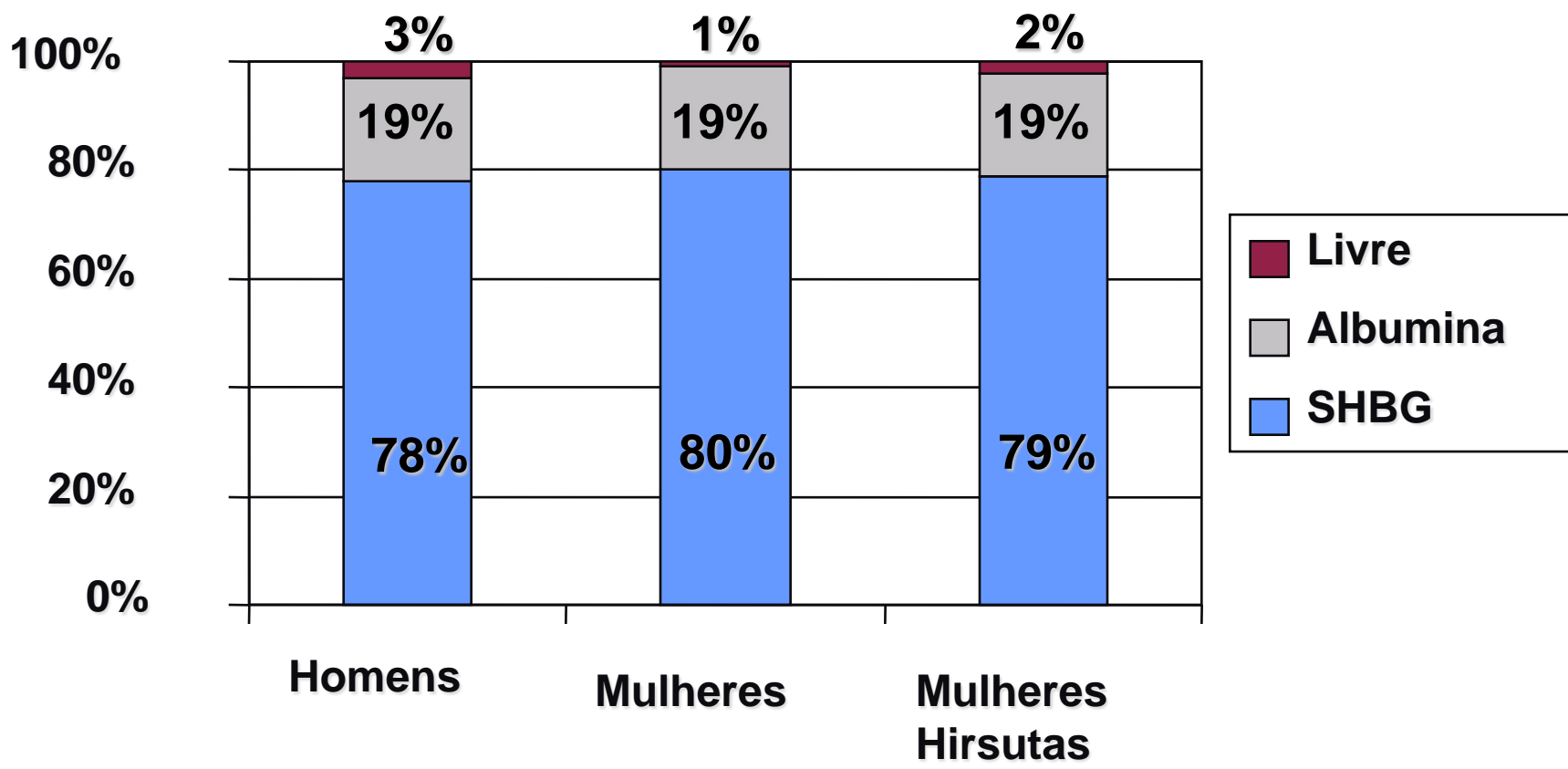
**PRODUÇÃO
ANDRÓGENOS**



FONTE DO HORMÔNIO CIRCULANTE


HORMÔNIO	ADRENAL	OVÁRIO	CONVERSÃO PERIFÉRICA
Testosterona	5 – 25 %	5 – 25 %	50 – 70 %
DHT	–	–	100 %
Androstenediona	30 – 45 %	45 – 60 %	10 %
DHEA	80 %	20 %	–
DHEAS	> 95 %	< 5 %	–

ANDROGÊNIOS:TRANSPORTE



Azziz. Androgen Excess Disorders in Women.1997
Speroff & Fritz. Clinical Gynecology and Infertility. 2005

Fatores que determinam o hiperandrogenismo



- ✓ Produção excessiva de andrógenos
- ✓ Atividade aumentada da 5 α -redutase (tipo 1 e tipo 2)/receptor androgênico/vias sinalização
- ✓ Redução da SHBG

ETIOLOGIA E PREVALÊNCIA

CAUSAS FREQUENTES

Síndrome dos ovários policísticos

80%

Hiperandrogenismo idiopático

Hirsutismo idiopático

15%

CAUSA INFREQUENTE

Hiperplasia adrenal congênita não clássica

1-5%



1%

CAUSAS INCOMUNS

Sd. Cushing
Acromegalia
Hiperprolactinemia
Desordens tireoidianas
Sd. hiperinsulinêmicas
Estados de resistência à insulina
Iatrogênico (ác valpróico / andrógenos)
Tumores adrenais e ovarianos
Hipertecose ovariana

A escala visual de
Ferriman e Gallwey é
ainda o **Melhor**
Instrumento para
presença
hirsutismo em
mulheres.



Figure 1

Dr David Ferriman (1907–1990, photograph c. 1967) was a practicing endocrinologist with an interest in the disorders of the thyroid, adrenals and ovaries.

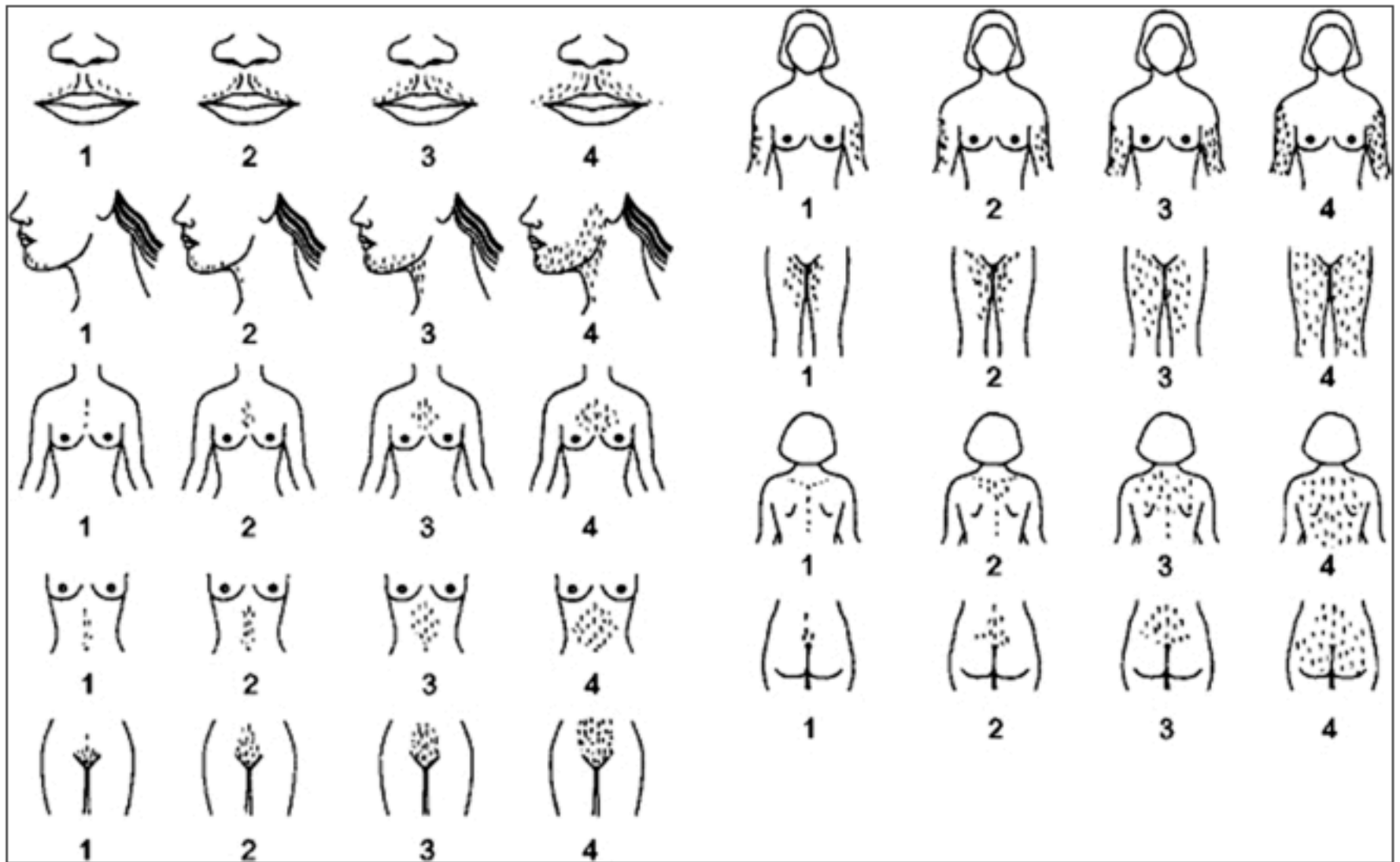


Figure 2

Modified FG scoring system.

Até 7: normal ≥ 8 até 15: leve
 ≥ 15 : moderado a acentuado

TUMORES PRODUTORES DE ANDROGÊNIOS: DIAGNÓSTICO

AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE TESTOSTERONA TOTAL E SDHEA SÃO MÉTODOS EFETIVOS E DE BAIXO CUSTO DE RASTREAMENTO DOS TU PRODUTORES DE ANDROGÊNIOS.

LEVAR SEMPRE EM CONSIDERAÇÃO QUE ESSES TU APRESENTAM BAIXA FREQUÊNCIA E A HISTÓRIA CLÍNICA É, NA GRANDE MAIORIA DAS VEZES SUFICIENTE.

Waggoner W, Boots LR; Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting Neoplasms: a populational study. Gynecol Endocrinol 1999 13 ;394-400

TRATAMENTO PRINCÍPIOS BÁSICOS

1. Diminuir oferta de andrógenos ao folículo piloso

- Bloqueio da fonte produtora
- Aumento da SHBG < testosterona livre

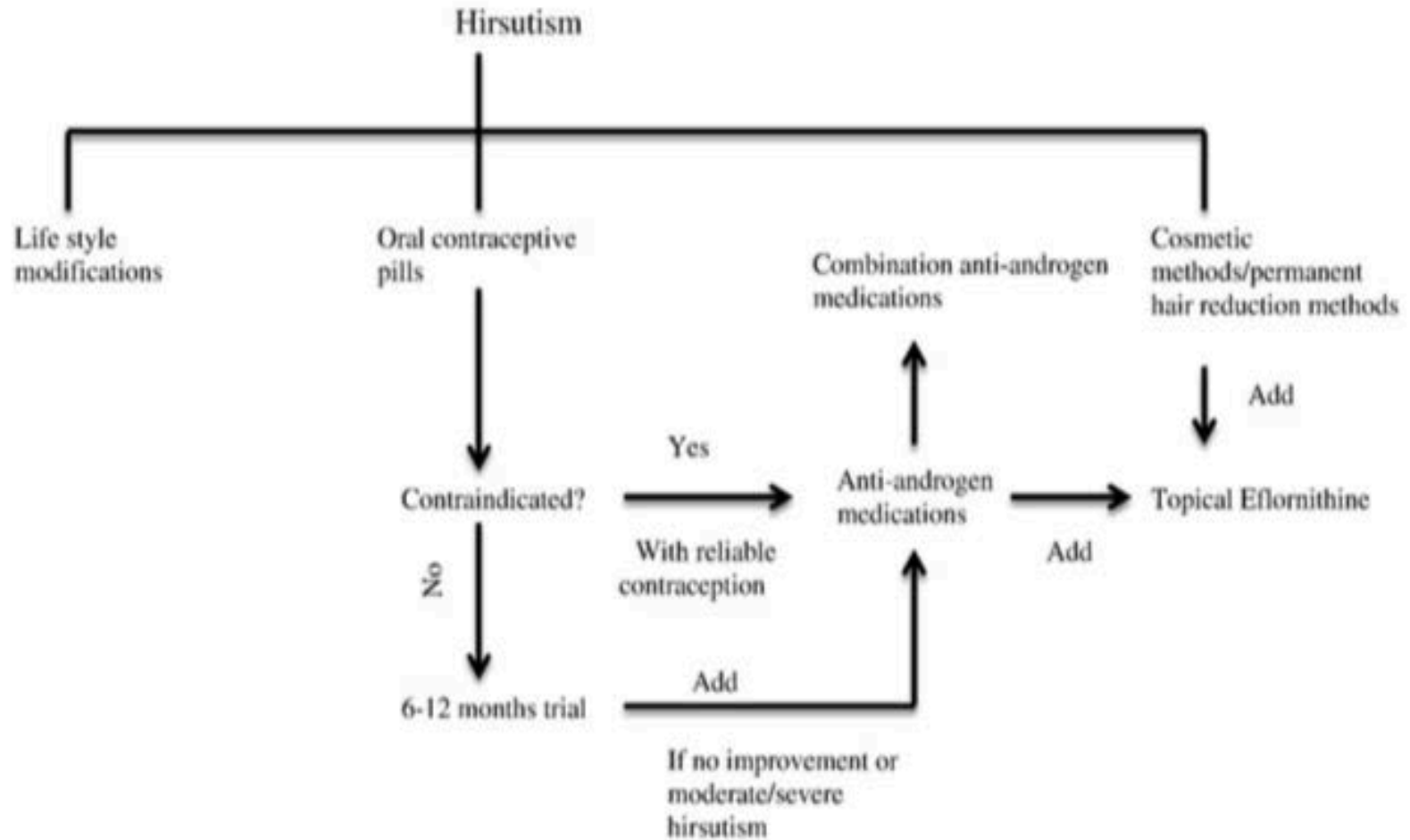
2. Bloquear ação andrógenos no folículo

- Interferir no estímulo ao receptor
- Inibir a 5 α -redutase

3. Orientação dietética e atividade física

4. Medidas cosméticas

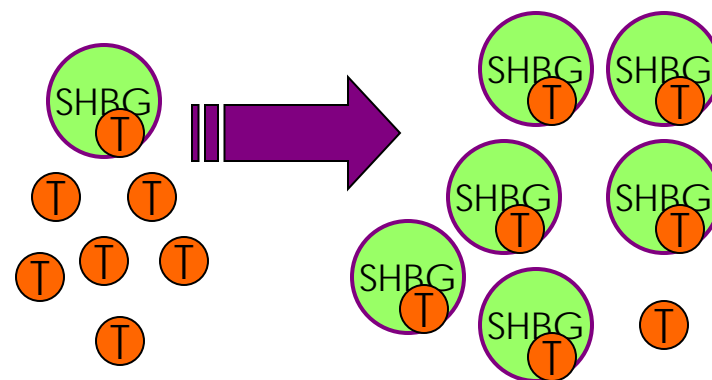
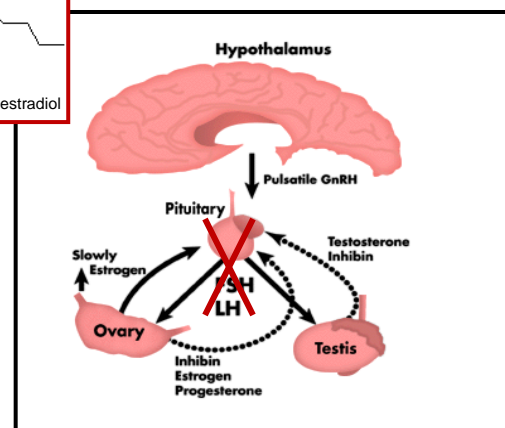
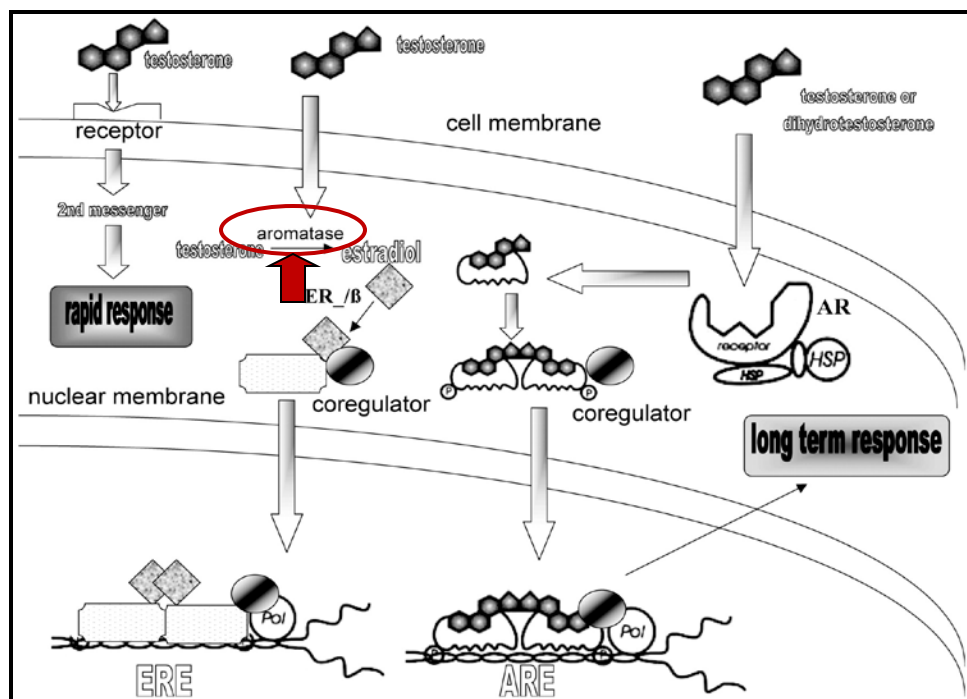
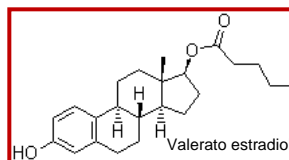
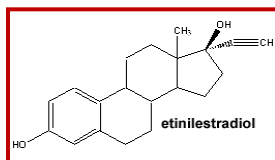
5. Psicoterapia de apoio (sexualidade, doença, aspectos sociais e fertilidade)



Anticoncepcionais Orais Combinados

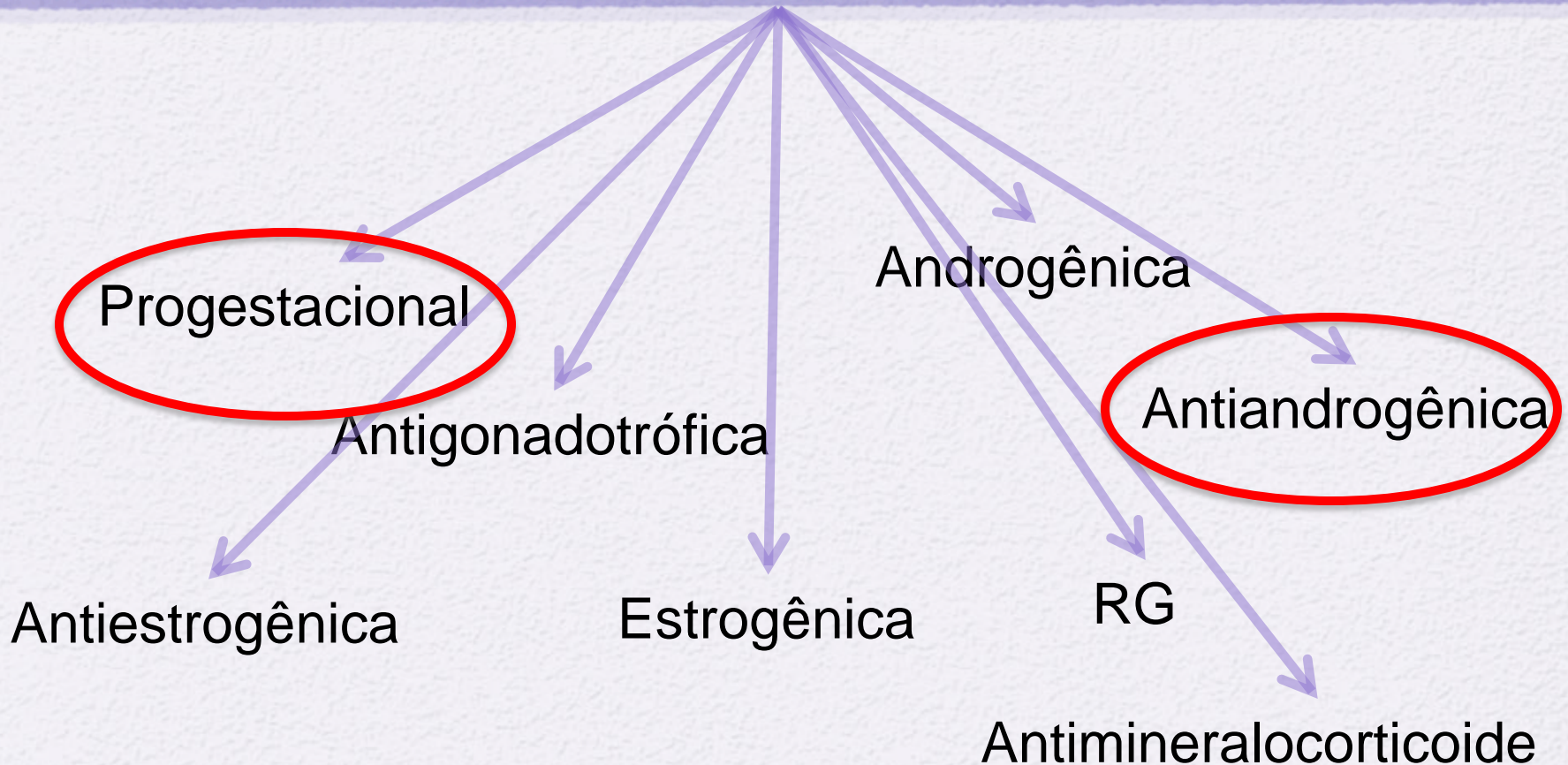


Mecanismo de Ação dos Anticoncepcionais Orais - Estrogênios



Liu, P. Y. et al. Endocr Rev 2003; 24:313-340

Ação dos Progestagênios



Perfil Farmacológico da progesterona e dos progestagênios

	Progesto gênica	Atividade Androgênica	Atividade Antiandro gênica	Atividade Antimineralo corticóide	Atividade Glico corticóide
Progesterona	+	—	(+)	+	—
AMP	+	(+)	—	—	+
Acetato Ciproterona	+	—	++ (>80%)	—	(+)
Didrogesterona	+	—	—	—	—
Trimegestona	+	—	(+)	(+)	—
Levonorgestrel	+	(+)	—	—	—
Gestodeno	+	(+)	—	(+)	—
Norgestimato	+	+	—	—	—
Desogestrel	+	(+)	—	—	—
Drospirenona	+	—	+ (até 30%)	+	—
Dienogeste	+	—	+ (até 40%)	—	—

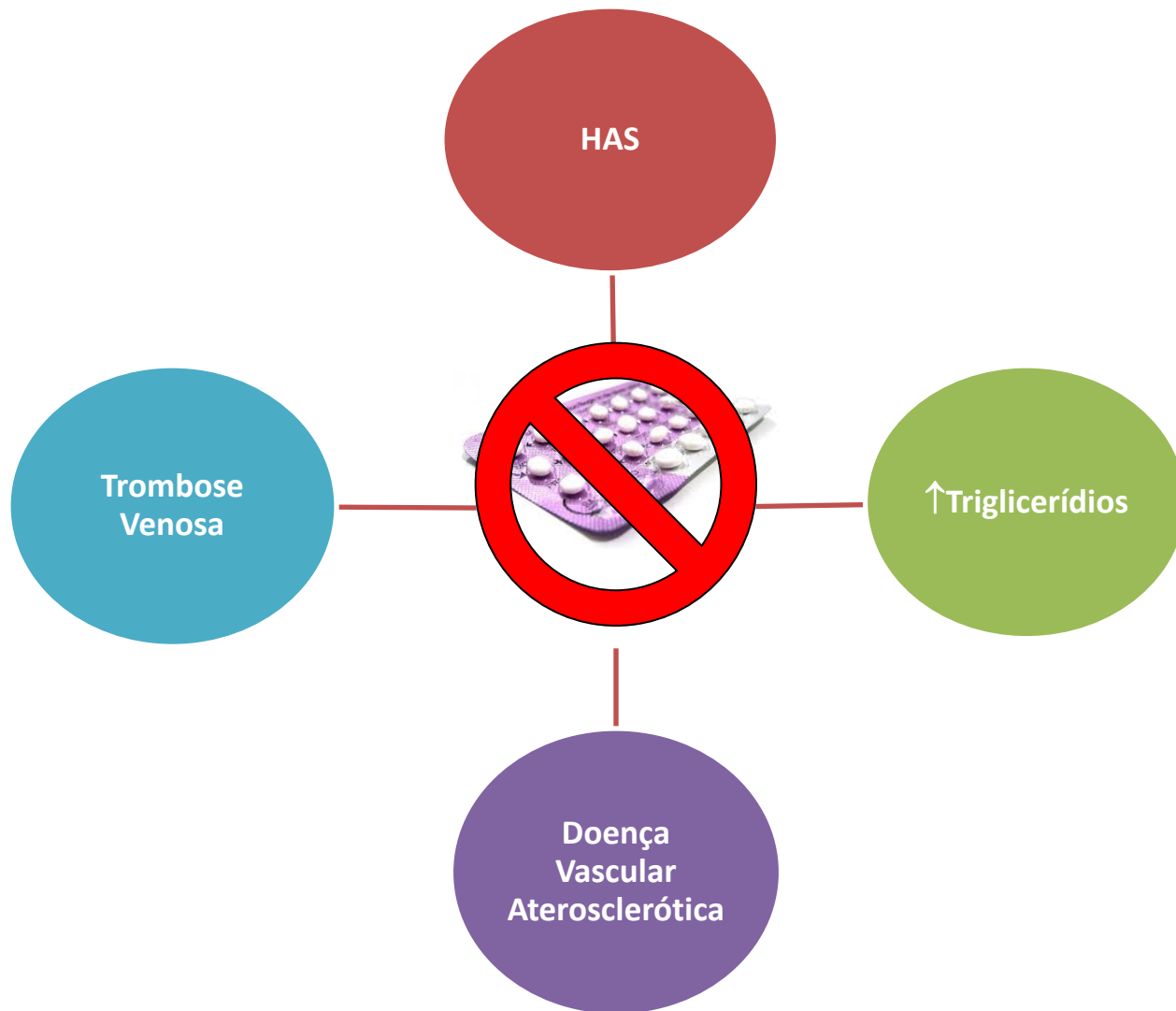
(+): indica atividade insignificante quando em doses terapêuticas; - indica sem atividade
e + atividade nítida.

Modificado Schindler AE et al. Maturitas 2003;46: S7-S16.

Table 1 Hormonal effect of the different progestins used in contraception.

Pharmacological class	Molecules	Progestogenic activity	Estrogenic activity	Androgenic activity	Anti-androgenic activity	Glucocorticoid activity	Anti-mineralocorticoid activity
Micronised progesterone	Micronised progesterone	+	–	–	±	±	+
Pregnanes	Chlormadinone acetate	++	–	–	+(15%)	+	–
	Cyproterone acetate	++	–	–	+++	+	–
	Medroxyprogesterone acetate	+	–	+	–	++	–
Norpregnanes	Nomegestrol acetate	+	–	–	–	–	–
19-Nortestosterone ethinylated							
Estranes	Norethisterone acetate	++	+	+	–	–	–
Gonanes	Levonorgestrel	++	–	+	–	±	–
	Gestodene	++	–	+	–	±	–
	Norgestimate	++	–	±	–	–	–
	Desogestrel	++	–	+	–	–	–
19-Nortestosterone non-ethinylated	Dienogest	++	–	–	+	–	+
Spirolactone derivatives	Drospirenone	+	–	–	+	–	++

Riscos ACO



RISCO DE TV x PROGESTAGENIOS

Table 3. Relative risk of venous thromboembolism in current users of different combined oral contraceptives compared with non-users unless otherwise specified according to recent studies.

Study first author (reference)	Data sampling period		OR
Blomenkamp (4)	1988–1992	LEVONORGESTREL	4
WHO (5)	1989–1993		
Jick (6)	1991–1994		
Spitzer (7)	1991–1995		
Lewis (8)	1993–1995		
Farmer (9)	1991–1995	GESTODENO DROSPIRENONA AC CIPROTERONA DESOGESTREL	5,6 6,3 6,8 7,3
Todd (10)	1992–1997		
Bloemenkamp (11)	1994–1998		
Parkin (12)	1990–1998		
Lidegaard (13)	1994–1998		
Dinger (14)	2000–2004		
van Hylckama Vlieg (15)	1999–2004		
Lidegaard (16)	1995–2005		
Dinger (17)	2002–2008		
Parkin (18)	2002–2009		
Jick (19)	2002–2008		
Lidegaard (20)	2001–2009		
Confirmed only	2001–2009		
FDA (21)	2001–2007		
Gronich (22)	2002–2008		

†Absolute risk per 10 000 women years.

Abbreviations: CI, confidence interval; COC, combined oral contraception; n.a., not available; and RR, relative risk.

Medicação	% mudança SHBG
EE 30 + LNG 150	120%
EE 35 + Noretisterona 1g	125%
EE 30 + DSG 150	300%
EE 30/40/30 + LNG 50/75/125	145%
EE 35 + Ciproterona 2g	435%
EE 30/40/30 + GTD 50/50/100	175%
EE 40/30 + DSG 25/125	250%

Efeitos das pílulas sobre os níveis da globulina carreadora de hormônios sexuais.

MODIFICAÇÃO NA SHBG

Table 4 Effect of combined oral contraceptives (COCs), depending on ethinyl-estradiol (EE) dose and type of progestins, on mean difference of sex hormone-binding globulin (SHBG) concentrations (nmol/l) (COC compared with no COC). Adapted from Zimmerman *et al.*

Dose of EE	Molecule of progestins	Mean difference of SHBG (nmol/l) (95% CI)
20–25 µg	Levonorgestrel	21.6 (11.6–31.7)
	Desogestrel	112.7 (84.1–141.3)
	Gestodene	121.0 (84.2–157.8)
	Norgestimate	196.9 (154.2–239.6)
30–35 µg	Levonorgestrel	22.2 (15.6–28.7)
	Desogestrel	155.2 (128.9–181.5)
	Gestodene	129.7 (83.1–176.4)
	Norgestimate	123.1 (72.6–173.5)

E a SOP?

**Estudo Populacional:
Risco de TEV: >1,5xs SOP
>2xs SOP + ACO**

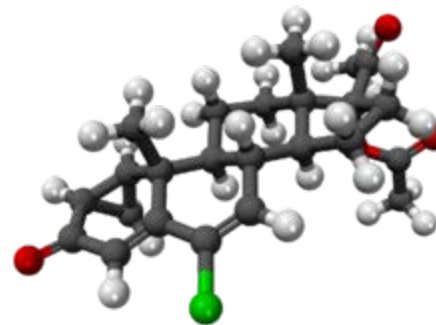
Bird et al, CMAJ 2013;185(2)E115-20

PRA
LEMBRAR!
;) ;) ;)

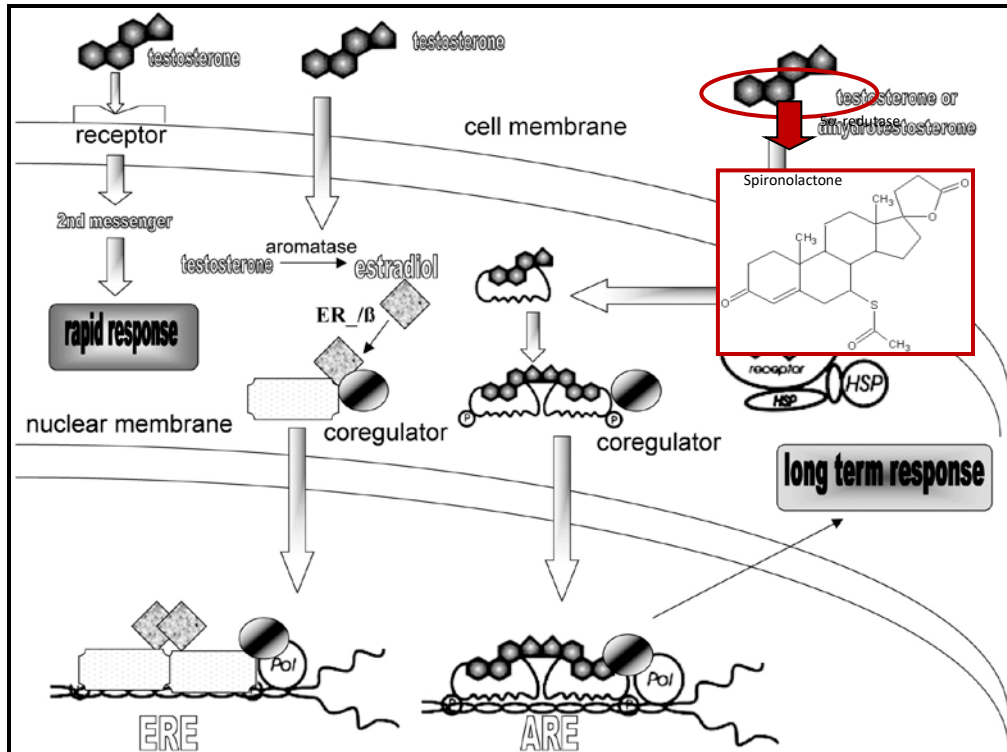
Uma portadora de **SOP** com **HIPERTENSÃO** ou **HIPERTRIGLICERIDEMIA** ou **TABAGISTA** com idade **≥ 35 anos NÃO** poderá usar ACO combinado!!!

*Alternativa: progestagenio isolado +
espironolactona

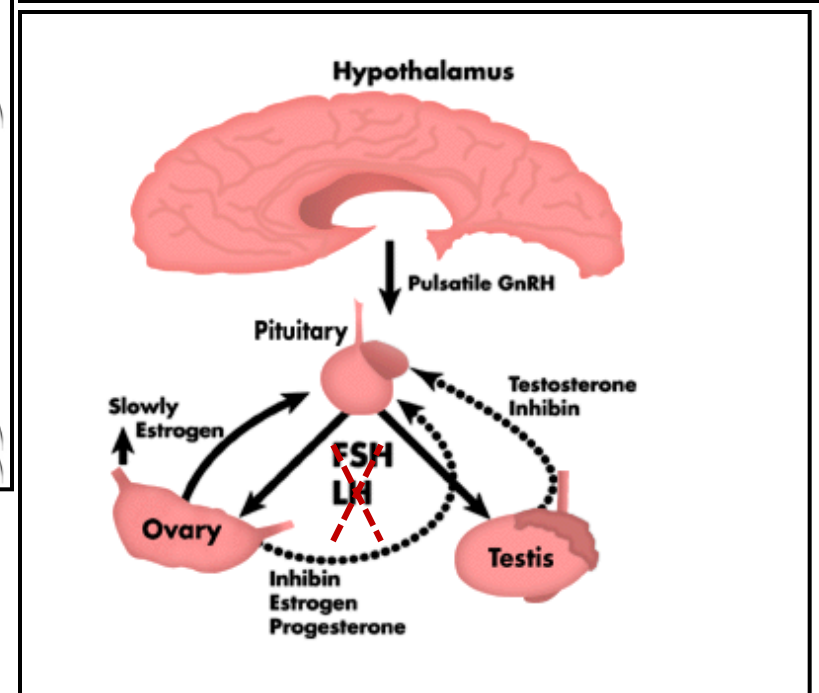
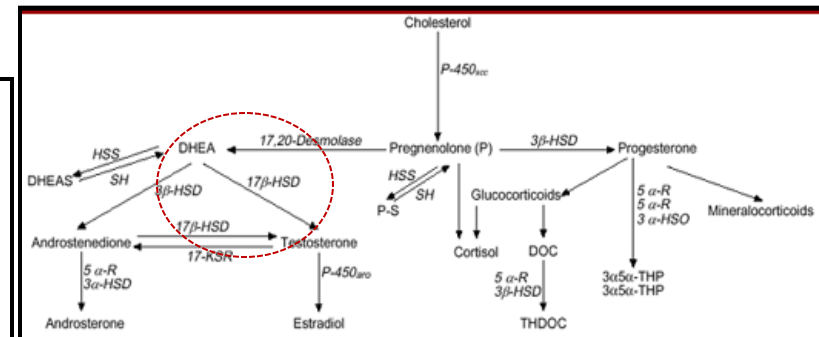
Antiandrogenos isolados



Mecanismo de Ação da Espironolactona



Liu, P. Y. et al. Endocr Rev 2003; 24:313-340



Espironolactona

- ✓ Ação antimineralocorticóide e antiandrogênica
- ✓ Ação progestágena fraca, não suprime gonadotrofinas nem diminui testosterona
- ✓ Efeito inibidor da 5 α redutase
- ✓ Dose usual 50 a 200 mg/dia
- ✓ Ação sinérgica com contraceptivos orais
- ✓ A contracepção é obrigatória – **Categoria D** na gestação

Espironolactona

- ✓ Efeitos colaterais: fadiga, dores musculares, poliúria, dispepsia, hipotensão postural, diminuição da libido, mastodinia, hipercalemia e SUA.
- ✓ Esquemas:
 - 100-200 mg/d + AO
 - Inicia com dose 25mg (2x dia) e após 7 dias > 50mg(2xdia) podendo chegar a 200 mg/dia

Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients*

Poli Mara Spritzer, Karen O. Lisboa, Simone Mattiello and Francisco Lhullier

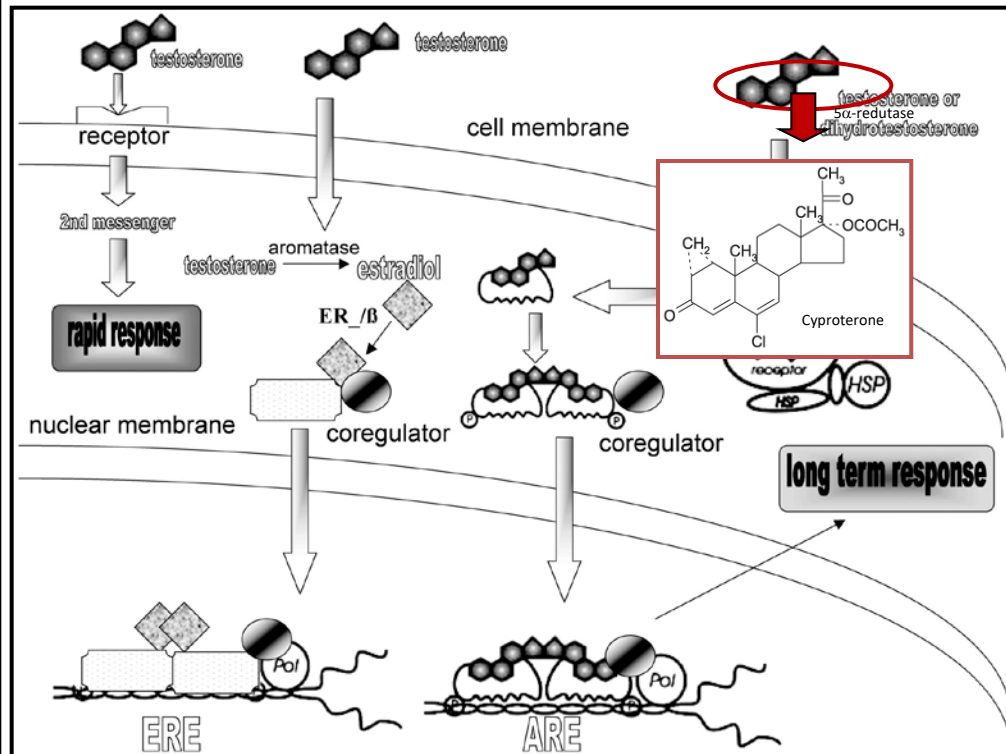
Gynecological Endocrinology Unit, Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; and Department of Physiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

(Received 5 October 1999; returned for revision 16 November 1999; finally revised 22 December 1999; accepted 10 January 2000)

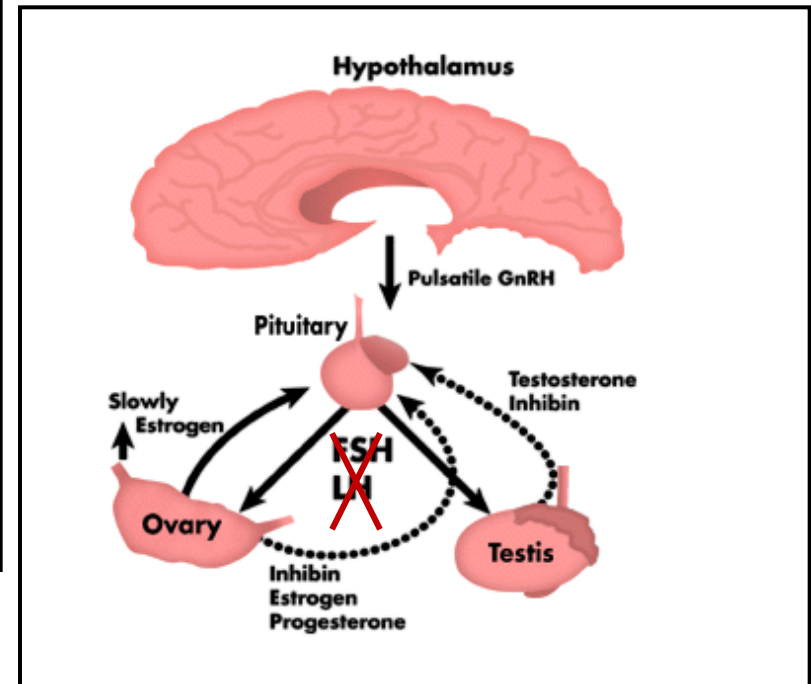
CONCLUSION Our results suggest that spironolactone used as a single agent is as effective as cyproterone acetate combined with oestradiol for long-term treatment of patients with idiopathic hirsutism. In PCOS patients, spironolactone is still effective for reducing hirsutism; however, for treatment of the hormonal or metabolic manifestations associated with PCOS, it may be necessary to combine spironolactone with either an antigonadotrophic agent or a drug that improves peripheral insulin sensitivity.

Espironolactona 200 mg/d/12 meses
Sem alteração potássio e PA

Mecanismo de Ação da Ciproterona



Liu, P. Y. et al. Endocr Rev 2003; 24:313-340



Acetato de Ciproterona (CPA)

- ✓ Antiandrógeno mais potente
- ✓ Forte ação progestágena com supressão gonadotrofinas e atrofia endometrial
- ✓ Ação glicocorticóide: ganho de peso, depressão
- ✓ Contracepção obrigatória
- ✓ Esquemas:
 - Regime sequencial inverso: 50-100mg/d/10 dias iniciais + E/AO
 - 25 mg/d/21 d + AO

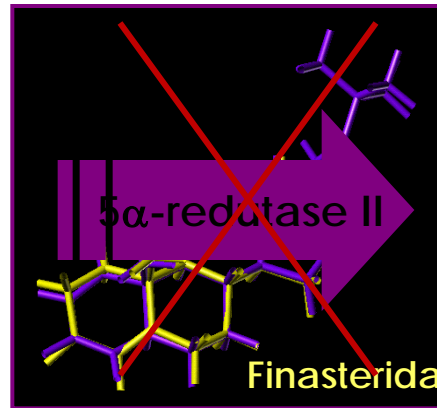
Flutamida

- ✓ Antiandrógeno puro não-esteróide
- ✓ Hepatotoxicidade
 - hepatite fulminante
 - Duração uso / idiossincrásica
- ✓ Contracepção obrigatória: feminização feto masculino
- ✓ Esquemas:
 - 250mg a 750 mg/d
 - (Esta dose se mostrou tão eficaz quanto 100mg espironolactona e 5 mg finasterida)

ANVISA 2004: contra o uso da flutamida para fins dermatológicos

Finasterida

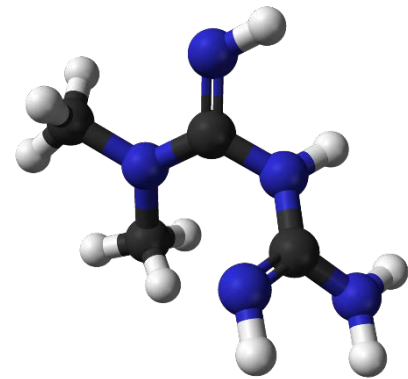
Testosterona



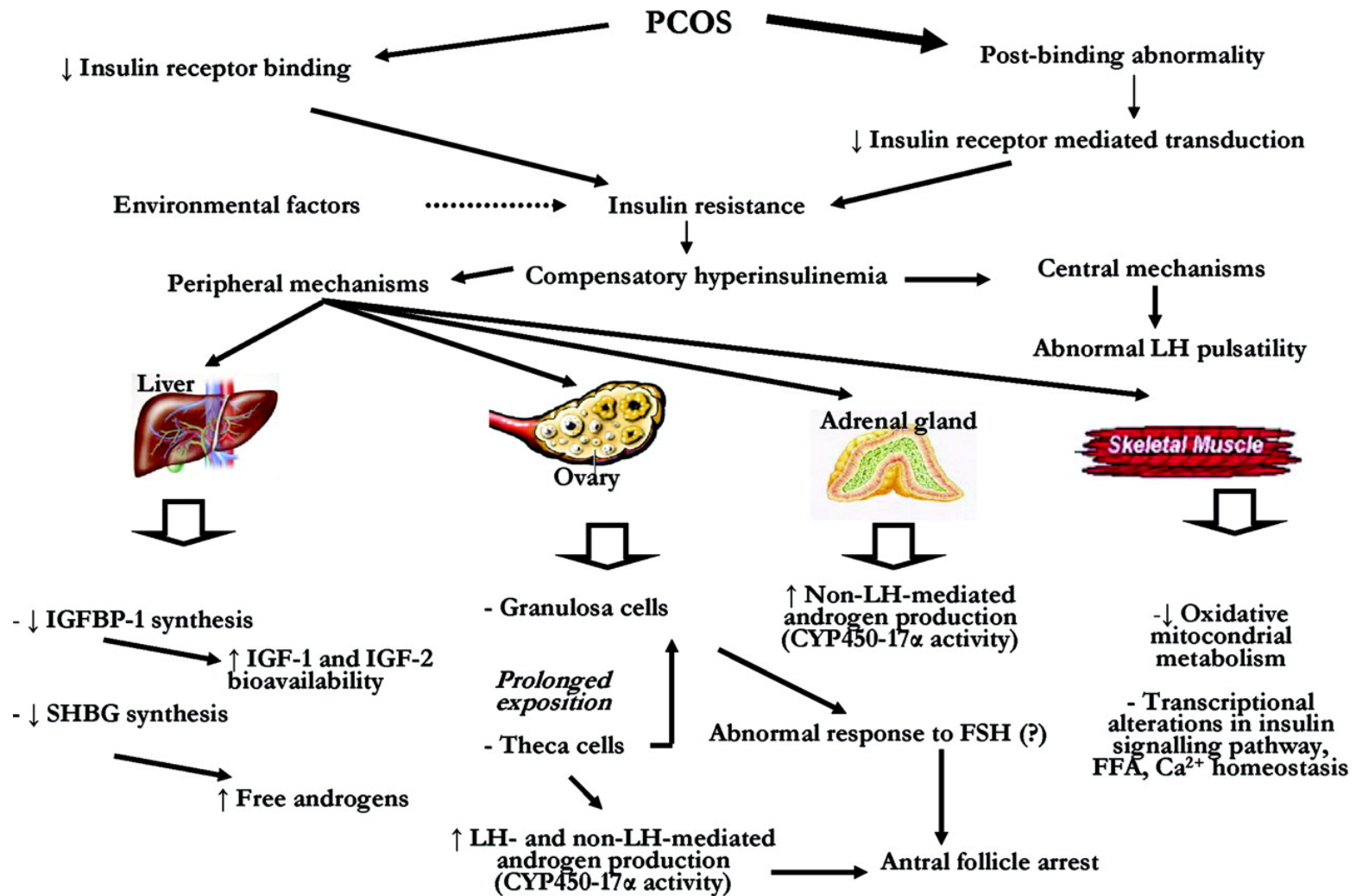
DHT

- Doses de 5 a 7,5mg/dia
- Pouca efetividade na redução do hirsutismo
- Contracepção obrigatória

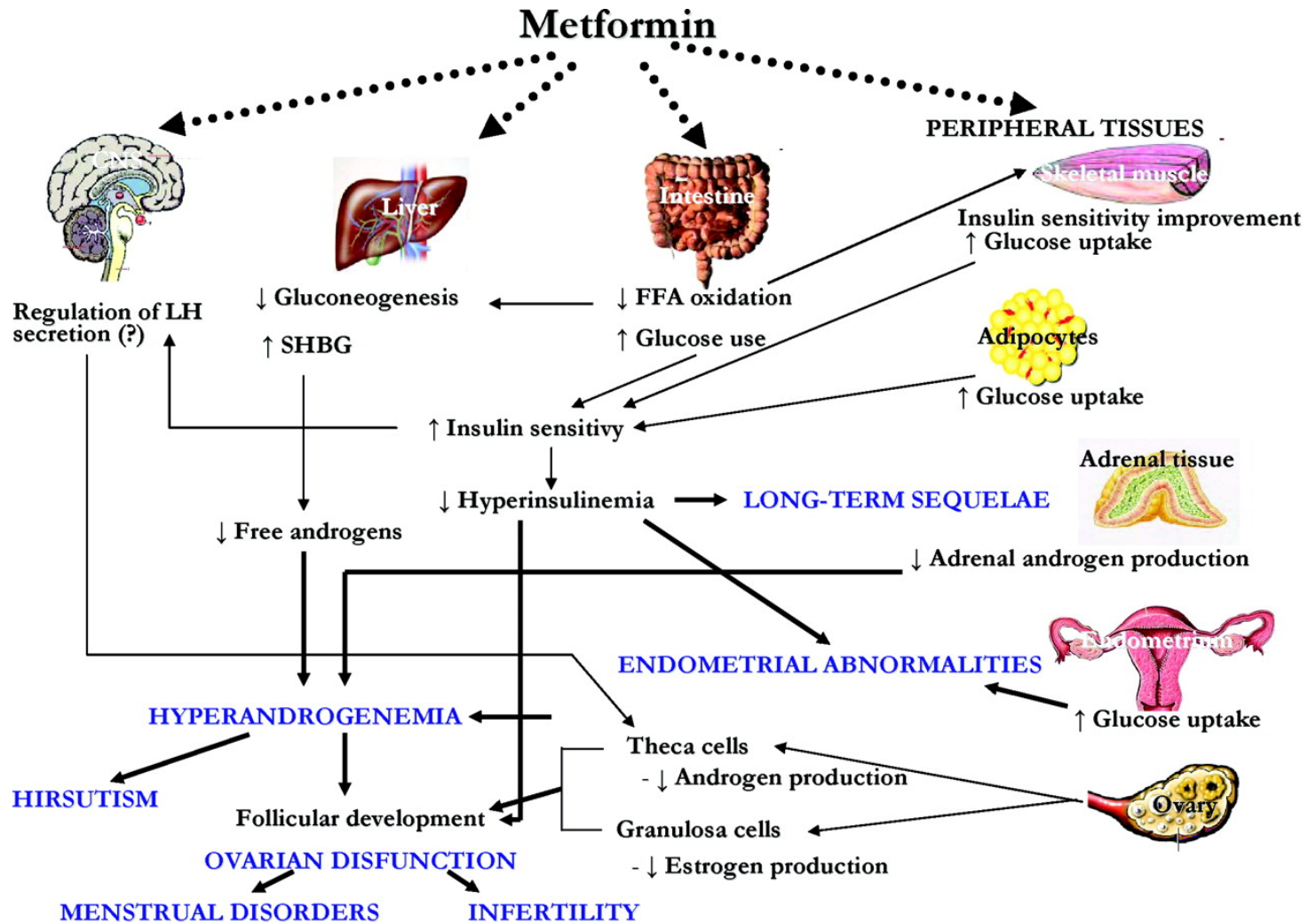
Sensibilizadores de Insulina



Rationale for the use of metformin in PCOS patients.



Potential mechanisms of action of metformin.



Sensibilizadores Insulina

- Metformina

- Perda peso
- Pode ser usada gestação (categoria B)
- Ef. colaterais GI
 - Acidose láctica é rara, respeitadas as contra-indicações
- Baixo custo

- Tiazolidinedionas (TZDs)

- Ganho peso
- Não pode ser usada gestação (cat. C)
- Ef. colaterais sérios
 - Hepatotoxicidade (Troglitazona)
 - DCV, fraturas (Rosiglitazona)
 - Ca bexiga (Pioglitazona)
- Alto custo

Metformina



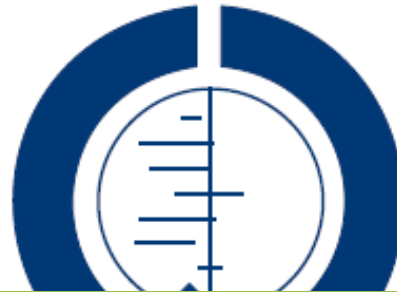
- Dose de 1,5 a 2,5g/dia
- ↓ resistência insulina
- ↓ androgênios
- ? Hirsutismo (modesto efeito só < 1,5% FG)
- ↑ ovulação
- ↓ peso corporal
- ↓ colesterol total, LDL e triglicérides
- ↓ disfunção endotelial
- ↓ risco DM2, aborto, DMG e doenças cardiovasculares (?)

Mudanças Estilo Vida



Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome (Review)

Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ



Authors' conclusions

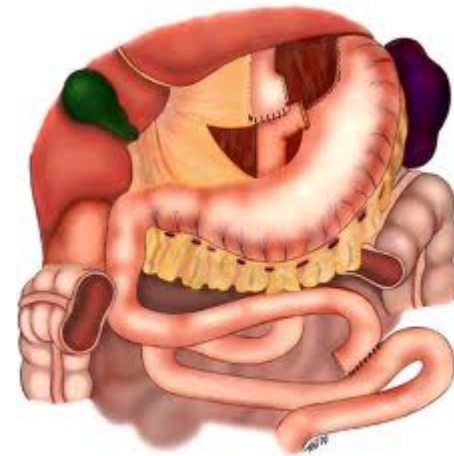
Lifestyle intervention improves body composition, hyperandrogenism (high male hormones and clinical effects) and insulin resistance in women with PCOS. There was no evidence of effect for lifestyle intervention on improving glucose tolerance or lipid profiles and no literature assessing clinical reproductive outcomes, quality of life and treatment satisfaction.

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2011, Issue 7

<http://www.thecochranelibrary.com>



Cirurgia Bariátrica



Cirurgia Bariátrica

- Benefícios hiperandrogenismo
- Benefícios metabólicos
- Benefícios fertilidade

Escobar-Morreale HF. Steroids, 77:312-316, 2012.

Malik SM & Traub ML. World J Diabetes, 3:71-79, 2012.

Cirurgia Bariátrica

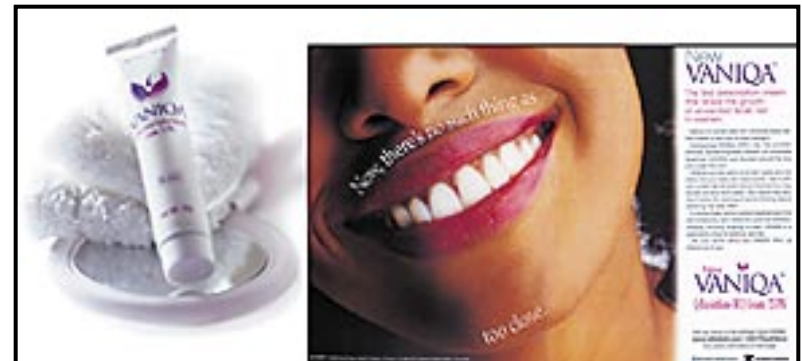
Bypass gástrico

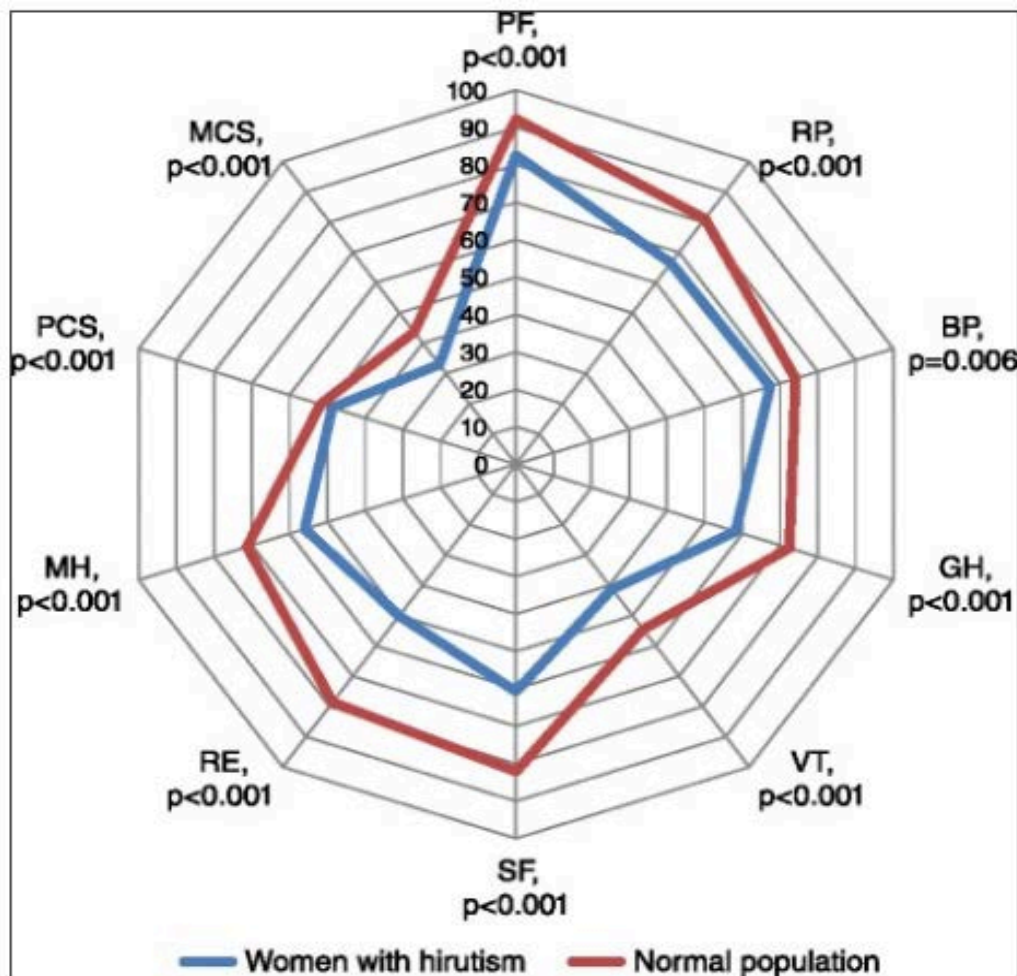
- 24 mulheres oligomenorreicas (PEP 56,7%; 27,5 m)
 - 21 melhora hirsutismo
 - 24 CM regulares
 - 5 gestação
- 20 pctes c/ SOP (PEP 64%; 46,7 m)
 - 29% resolução hirsutismo
 - 82% CM regulares
 - 77,8% remissão DM
 - 6 gestação

Eid GM et al. Surg Obes Relat Dis, 1:77-80, 2005.

Jamal M et al. Surg Obes Relat Dis, 8:440-444, 2012.

Tratamento Cosmético e Mecânico do Hirsutismo





Suporte Psicológico e Social

Melhora Qualidade de Vida da Mulher Hirsuta

Figure 1

Health-related quality of life comparisons between women with hirsutism and the Swedish normal population. PF =

Physical Functioning, RP = Role Physical, BP = Bodily Pain, GH = General Health, VT = vitality, SF = Social Functioning, RE = Role Emotional, ...

Mensagem



- ✓ O hirsutismo é um problema nas e para as mulheres jovens em período reprodutivo.
- ✓ O sucesso do tratamento requer equipe multidisciplinar.
- ✓ Inicie com ACO e se depois de 6 meses sem resultado, associe antiandrogênios isolados.
- ✓ Explique que o tratamento é de longo prazo e terá que usar terapias combinadas.
- ✓ O apoio psicológico é fundamental.