

JAIME KULAK JÚNIOR

**ANDROGÊNIOS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES
OOFORECTOMIZADAS E NÃO OOFORECTOMIZADAS
NA PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski

Co-Orientadores: Prof. Dr. Almir Antônio Urbanetz e Prof. Dra. Victoria Z. C. Borba

CURITIBA

2006

**ANDROGÊNIOS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES
OOFORECTOMIZADAS E NÃO OOFORECTOMIZADAS
NA PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski

Co-Orientadores: Prof. Dr. Almir Antônio Urbanetz e Prof. Dra. Victoria Z. C. Borba

CURITIBA

2006

JAIME KULAK JÚNIOR

**ESTUDO DAS CONCENTRAÇÕES DE ANDROGÊNIOS E DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA EM MULHERES OOFORECTOMIZADAS E
NÃO OOFORECTOMIZADAS NA PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação apresentada no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. César Luiz Boguszewski

Co-orientadores: Prof. Dr. Almir Antônio Urbanetz e Prof. Dra. Victória Z. C. Borba

CURITIBA

2006

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor César Luiz Boguszewski, atual Chefe do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), pela amizade, sabedoria e dedicação que foram fundamentais para a realização desta tese.

Ao Professor Doutor Almir Antônio Urbanetz pela incansável procura ao conhecimento e dedicação à vida acadêmica servindo de incentivo para minha vida profissional.

À Professora Doutora Victória C. Borba, pela sua amizade e sugestões na realização desta tese.

Ao Professor Doutor Augusto Fernando Beduschi, pela constante valorização, apoio e incentivo acadêmico.

À Pós-Graduação do Serviço de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná pelo apoio inicial na preparação desta tese.

Ao Professor Doutor Lineu César Werneck e Professor Doutor José Gastão Rocha de Carvalho, Coordenador e Ex-Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, pela oportunidade de realização deste projeto.

À toda equipe do SEMPR, com quem gostaria de compartilhar esta vitória.

As pacientes do Ambulatório de Climatério do Serviço de Tocoginecologia da UFPR, por sua cooperação.

À secretária do SEMPR, Elizabete Coelho, por sua dedicação e competência.

À Janaína Bonoldi pela ajuda nas punções venosas e realização das densitometrias.

À minha querida sobrinha e futura colega, Gabriela Aguiar Moreira Garbelini, por sua ajuda na digitação dos dados.

À Professora Doutora Mônica N. de Lima Cat pela ajuda na análise estatística.

À toda Família Moreira, de Cambará, pela constante torcida e incentivo.

À minha amada esposa Carolina, a quem devo todo o meu crescimento profissional e pessoal, e sem a qual a realização desta tese se tornaria impossível.

Aos meus queridos filhos Isabela e Jaime Neto, pelos quais todo este esforço vale realmente a pena.

Aos meus pais Jaime e Ivonete, por toda a minha formação como pessoa e como profissional e pelos bons exemplos que norteiam minha vida.

À minha irmã Cristiane, pelo seu carinho, amizade e torcida pelas minhas conquistas.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	viii
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
3 REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1 HISTÓRICO	4
3.2 FISILOGIA DOS ANDROGÊNIOS EM MULHERES	4
3.3 A MENOPAUSA CIRÚRGICA	7
3.4 EFEITOS DOS ANDROGÊNIOS NA SINTOMATOLOGIA CLIMATÉRICA	7
3.5 EFEITOS DOS ANDROGÊNIOS NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO)	8
4 PACIENTES E MÉTODOS	10
4.1 DESENHO DO ESTUDO	10
4.2 DOSAGENS HORMONAIS	11
4.3 DENSITOMETRIA ÓSSEA	12
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	12

5	RESULTADOS	14
5.1	CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES DO ESTUDO	14
5.2	CONCENTRAÇÕES DE ANDROGÊNIOS EM MULHERES OOFORECTOMIZADAS E NÃO OOFORECTOMIZADAS NA PÓS- MENOPAUSA	14
5.3	NÍVEIS DE ANDROGÊNIOS E ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA	15
5.4	DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E OOFORECTOMIA	16
5.5	CORRELAÇÕES	17
6	DISCUSSÃO	19
7	CONCLUSÕES	22
8	REFERÊNCIAS	23
9	ANEXOS	28

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	METABOLISMO DOS ANDROGÊNIOS	5
FIGURA 2	CORRELAÇÃO ENTRE TEMPO DE MENOPAUSA E NÍVEIS DE ANDROSTENEDIONA	17
FIGURA 3	CORRELAÇÃO ENTRE TEMPO DE MENOPAUSA E NÍVEIS DE DEIDROEPIANDROSTERONA	18

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HORMONAIS DAS MULHERES NA MENOPAUSA OOFORECTOMIZADAS (GRUPO OOF) E NÃO OOFORECTOMIZADAS (GRUPO NOOF)	14
TABELA 2	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE ANDROGÊNIOS EM MULHERES NA MENOPAUSA OOFORECTOMIZADAS (GRUPO OOF) E NÃO OOFORECTOMIZADAS (GRUPO NOOF)	15
TABELA 3	NÍVEIS DE ANDROGÊNIOS DE ACORDO COM O ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA	16
TABELA 4	DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (g/cm²) EM MULHERES NA MENOPAUSA OOFORECTOMIZADAS (GRUPO OOF) E NÃO OOFORECTOMIZADAS (GRUPO NOOF)	16
TABELA 5	NÚMERO ABSOLUTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSE SEGUNDO LAUDO DENSITOMÉTRICO	17

LISTA DE ABREVIATURAS

AN	Androstenediona
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico (<i>do inglês, Adrenal Corticotropic Hormone</i>)
DEXA	Absorciometria em Dupla Emissão de Raio X (<i>do inglês, Dual Energy X-Ray Absortimetry</i>)
DHT	Dihidrotestosterona
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEA-S	Sulfato de Dehidroepiandrosterona
DMO	Densidade Mineral Óssea
E2	Estradiol
FSH	Hormônio Folículo Estimulante (<i>do inglês, Follicule Stimulant Hormone</i>)
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade (<i>do inglês, High Density Lipoprotein</i>)
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade (<i>do inglês, Low Density Lipoprotein</i>)
LH	Hormônio Luteinizante (<i>do inglês, Luteinizing Hormone</i>)
NOOF	Não Ooforectomizada
OOF	Ooforectomizada
RIA	Radioimunoensaio (<i>do inglês, Radioimunnoassay</i>)
SHBG	Globulina Transportadora dos Hormônios Sexuais (<i>do inglês, Sex Hormone Binding Globuline</i>)
T	Testosterona
TH	Terapia Hormonal

TL	Testosterona Livre
TSH	Hormônio Tireo-Estimulante (<i>do inglês, Thyroid Stimulant Hormone</i>)
TT	Testosterona Total
17 β -HSOR	17-Beta-Hidroxiesteróide-Óxido-Redutase
3 β -HSD	3-Beta-Hidroxiesteróide-Desidrogenase

RESUMO

O presente estudo comparou os níveis de androgênios circulantes e a densidade mineral óssea (DMO) em mulheres ooforectomizadas (OOF) e não ooforectomizadas (NOOF) na pós-menopausa. Foram selecionadas 40 mulheres na pós-menopausa [idade $53,9 \pm 4$ anos (45-60 anos); 20 OOF e 20 NOOF], seguidas no Ambulatório de Climatério do Serviço de Ginecologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Menopausa cirúrgica foi confirmada pelo laudo anátomo-patológico de ooforectomia bilateral, e menopausa natural pela história de amenorréia de 1 ano ou amenorréia de 6 meses com dosagens de FSH > 40 mU/ml e estradiol < 20 pg/ml. As dosagens de testosterona total (TT), testosterona livre (TL), androstenediona (AN), dehidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) foram determinadas em uma única amostra de sangue. A DMO foi avaliada na coluna lombar e fêmur (DEXA, Hologic QDRW1000®) em 16 mulheres NOOF e 14 OOF. Não houve diferença entre os grupos com relação à idade, índice de massa corporal e tempo de menopausa. A concentração média de TT e TL foi cerca de duas vezes maior no grupo de mulheres NOOF em relação às OOF ($60,91 \pm 38,84$ vs $30,17 \pm 16,5$ ng/dl, $p=0,0001$ e $1,0 \pm 0,81$ vs $0,48 \pm 0,32$ pg/mL, $p=0,003$, respectivamente). Concentrações de AN ($0,8 \pm 0,2$ vs $0,62 \pm 0,34$ ng/mL) e DHEA ($4,62 \pm 1,14$ vs $3,9 \pm 1,58$ ng/mL) também foram significativamente maiores no grupo NOOF, não havendo diferença nos níveis de DHEA-S. A DMO foi similar nos dois grupos de estudo. Houve correlação inversa entre tempo de menopausa e níveis de AN ($r = -0,35$; $p=0,02$) e DHEA ($r = -0,3$; $p=0,01$). Em conclusão, mulheres OOF na pós-menopausa apresentam níveis séricos muito inferiores de androgênios quando comparadas àquelas com ovários presentes, mas esta diferença não repercutiu sobre a DMO de coluna lombar e fêmur.

ABSTRACT

In the present study we have compared serum levels of androgens and bone mineral density (BMD) of oophorectomized (OOP) and non-oophorectomized (NOOP) postmenopausal women. We studied 40 postmenopausal women [age: $53,9 \pm 4$ years (45-60 yrs); 20 OOP and 20 NOOP] followed at the Menopause Clinic of The Gynecology Department of the Federal University of Parana. Surgical menopause was confirmed by pathological report of bilateral oophorectomy and clinical menopause by the presence of at least 1 year of amenorrhea or 6 months along with high levels of FSH (> 40 mU/ml) and low levels of estradiol (< 20 pg/ml). Serum concentrations of total (TT) and free testosterone (FT), androstenedione (AN), dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate (DHEA-S) were measured in one sample obtained from each participant. BMD (DEXA, Hologic QDRW1000®) at lumbar spine and femur neck was analyzed in 14 OOP and 16 NOOP women. Age, body mass index and time of menopause were not different between the groups. Mean levels of TT and FT were roughly twice higher in NOOP than OOP group ($60,91 \pm 38,84$ vs $30,17 \pm 16,5$ ng/dl, $p=0,0001$ and $1,0 \pm 0,81$ vs $0,48 \pm 0,32$ pg/mL, $p=0,003$, respectively). Serum levels of AN ($0,8 \pm 0,2$ vs $0,62 \pm 0,34$ ng/mL) and DHEA ($4,62 \pm 1,14$ vs $3,9 \pm 1,58$ ng/mL) were also significantly higher in NOOP women, with no difference on DHEA-S. BMD at lumbar spine and femur neck were similar between the groups. There was a negative correlation between time of menopause and AN ($r = -0.35$; $p=0,02$) and DHEA levels ($r = -0,3$; $p=0,01$). In conclusion, postmenopausal OOP women had much lower serum concentrations of androgens than postmenopausal women with intact ovaries, but this difference did not affect BMD at lumbar spine and femoral neck.

1 INTRODUÇÃO

Menopausa é a parada permanente das menstruações após a perda da função ovariana. A palavra menopausa é derivada do idioma grego significando *men* (mês) e *pausis* (pausa). A idade média da menopausa natural tem sido estimada por estudos longitudinais como sendo entre 50 e 52 anos, sendo que na maioria das mulheres este não é um acontecimento abrupto. Os anos que antecedem a menopausa são marcados pela alteração dos ciclos ovulatórios normais para ciclos anovulatórios, caracterizados pela irregularidade menstrual e pelo início dos sintomas climatéricos, como fogachos, amenorréia, insônia, alterações do humor, irritabilidade, depressão e diminuição da libido (McKINLEY *et al.*, 1992). Esta fase é conhecida como transição perimenopáusicas.

O tabagismo é um dos principais fatores que podem antecipar a menopausa por um período médio de 1,5 anos (McKINLEY *et al.*, 1992). Além do tabagismo, outros fatores têm sido identificados como causa de antecipação da menopausa incluindo desnutrição, dieta vegetariana, grandes altitudes, procedimentos radio e quimioterápicos e retirada cirúrgica dos ovários (TORGERSON *et al.*, 1994; GONZÁLES & VILLENA., 1997).

Mulheres que atingem a menopausa nas regiões mais desenvolvidas do país têm a possibilidade de viver mais 20 ou 30 anos em estado de deficiência estrogênica e androgênica. Quanto mais longo é o período em que a mulher vive em menopausa maior será o risco de conseqüências fisiopatológicas e metabólicas para estas mulheres, incluindo alterações do perfil lipídico, alterações geniturinárias decorrentes da atrofia genital, disfunções sexuais e diminuição da massa óssea com possível evolução para osteoporose e conseqüente aumento do risco de fraturas (JUDD *et al.*, 1974 ; SLEMENDA *et al.*, 1987; JENSEN *et al.*, 1990; NOTELOWITZ *et al.*, 1995; DAVIS & BURGER 1996; DAVIS *et al.*, 2006).

Com relação à massa óssea, é bem sabido que a redução dos níveis de androgênios está associada à diminuição da DMO em homens, mas não existem evidências definitivas de

que esta associação ocorra também em mulheres. Entretanto, a presença de receptores de androgênios em placas de crescimento tibial e osteófitos obtidos durante cirurgias de reconstrução óssea, em quantidades e padrões similares em ambos os sexos, sugere um potencial efeito dos androgênios sobre o metabolismo mineral ósseo em mulheres (ABU *et al.*, 1997).

Os mecanismos básicos de produção e metabolismo dos androgênios e sua função na fisiologia feminina ainda não estão completamente elucidados, porém, alguns dados já são bem conhecidos. Algumas importantes informações com respeito à origem dos androgênios plasmáticos, mecanismos básicos de produção e metabolismo, o estado físico dos andrógenos no plasma e os efeitos da deficiência androgênica nas mulheres vêm sendo esclarecidos (LABRIE *et al.*, 1995, 1997). Os principais androgênios circulantes em mulheres, em ordem crescente de concentrações séricas, incluem: diidrotestosterona (DHT), testosterona (T), androstenediona (AN), deidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S). Os três últimos são considerados pró hormônios, uma vez que necessitam ser convertidos em T para exercer seu efeito androgênico. As adrenais exercem um importante papel na produção de androgênios através de seus principais precursores DHEA e DHEAS sendo responsável por cerca de 90 a 95% de sua produção (ADASHI, 1991). Sabe-se também que os ovários aumentam sua contribuição na produção de T na pós-menopausa de 25% para 40% sendo considerados os principais órgãos responsáveis pela produção de T na mulher climatérica (ADASHI, 1991).

Com o propósito de compreender melhor a importância da ooforectomia na produção de andrógenos na pós-menopausa, o presente estudo avaliou as concentrações séricas de androgênios [(testosterona total (TT), testosterona livre (TL), AN, DHEA, DHEA-S)] em dois grupos de mulheres na pós-menopausa, sendo um grupo com ooforectomia bilateral (OOF) e outro grupo com ovários presentes.

2. OBJETIVOS

1. Comparar os níveis de androgênios em mulheres ooforectomizadas e não ooforectomizadas na pós-menopausa.
2. Comparar os valores de densidade mineral óssea em mulheres ooforectomizadas e não ooforectomizadas na pós-menopausa
3. Correlacionar os níveis de androgênios na pós-menopausa com o IMC, idade, tempo de menopausa e densidade mineral óssea.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HISTÓRICO

O termo androgênio refere-se a um grupo de hormônios esteróides derivados do carbono 19 que estão associados à masculinização e indução de caracteres sexuais secundários masculinos. Em mulheres os androgênios circulam em concentrações menores (nanomol a micromol) em contraste com os estrogênios que circulam em picomol.

Embora os conceitos a respeito do uso da terapia estro-androgênica na menopausa possam ser considerados por alguns como uma recente descoberta, a verdade é que este tratamento tem sido divulgado na literatura médica desde os anos 50, quando foi sugerido que os androgênios seriam capazes de melhorar a motivação e o desejo sexual (GREENBLAT *et al.*, 1950). Nos anos 70 o efeito positivo que os androgênios exercem na qualidade de vida em mulheres pós-menopausadas foi adicionado aos benefícios desta terapia. Em estudos conduzidos nos anos 80 confirmou-se que a reposição de androgênios, em algumas mulheres na pós-menopausa, pode agir como motivador do desejo, excitação, e das fantasias sexuais (SHERWIN *et al.*, 1992).

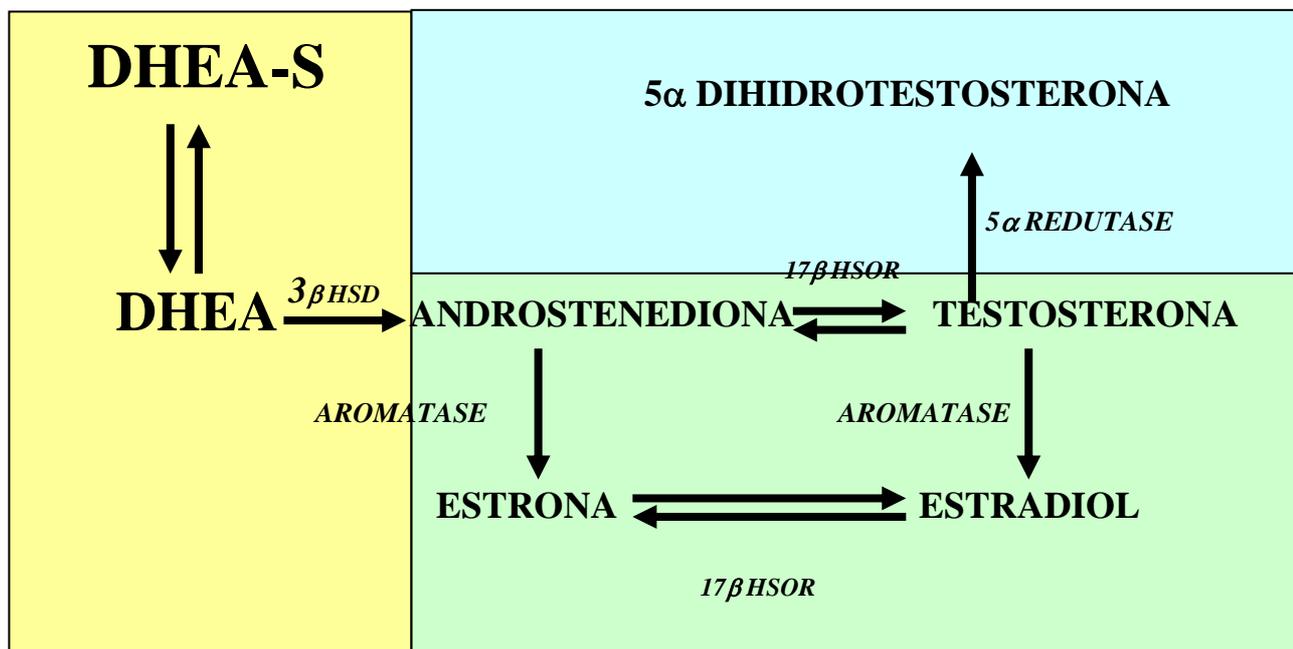
A função dos androgênios na fisiologia feminina não foi extensivamente investigada até recentemente. Apenas nas duas últimas décadas é que as pesquisas têm sido direcionadas a algumas importantes informações com respeito à origem dos androgênios plasmáticos em mulheres, o seu estado físico no plasma, seu declínio com a idade e também os efeitos da deficiência androgênica nas mulheres.

3.2 FISIOLOGIA DOS ANDROGÊNIOS NAS MULHERES

A biossíntese dos androgênios ocorre nas supra renais e nos ovários, envolvendo uma série de reações enzimáticas que se iniciam com a estimulação das adrenais pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (VAITUKAITIS *et al.*, 1969) e dos ovários pelo hormônio luteinizante (LH), culminando com ação da enzima 5 α -redutase que transforma T em DHT e da enzima aromatase que converte T em estradiol (E2) (Figura 1). Na mulher, a T

é transportada no sangue através de uma proteína chamada de globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG) ou através da albumina, sendo que somente 1% da T circula livremente no sangue periférico.

A DHT é o androgênio circulante mais potente e com maior capacidade de ligação ao receptor de testosterona. Na pós-menopausa, quando os ovários param de produzir estrogênio, a concentração sérica de E2 cai e sua produção passa a ser derivada a partir da aromatização de T em tecidos extra-gonadais, tendo sua ação biológica limitada ao órgão com capacidade de aromatizar T em E2, independentemente das concentrações plasmáticas (SIMPSON *et al*, 2000). Portanto, a conversão periférica de T em E2 torna-se de fundamental importância para a mulher na pós-menopausa, quando os estrogênios circulam em concentrações séricas insuficientes.



ADRENAIS
 OVÁRIOS/CIRCULAÇÃO
 TECIDO PERIFÉRICO

FIGURA 1 – METABOLISMO DOS ANDROGÊNIOS

Os mais potentes androgênios em mulheres incluem T e DHT, pois ambos exercem uma alta afinidade de ligação com o receptor de androgênio. A biossíntese dos androgênios em mulheres ocorre nos ovários e nas adrenais moduladas principalmente por duas enzimas derivadas do citocromo P450: P450 Scc e P450 C17. Os ovários também sintetizam e secretam pequenas quantidades de DHEA, mas as adrenais são a principal fonte de DHEA e DHEA-S (ENDOH *et al.*, 1991). Em condições normais os ovários produzem cerca de 50% de AN, 5 a 20% de T, 1 a 10% de DHEA e 0 a 5% de DHEAS. Já a supra-renal secreta 50% de AN 0 a 30% de T, 90% de DHEA e 95% de DHEAS (ADASHI, 1991)

O metabolismo dos androgênios envolve ainda outras importantes enzimas, a 3- β hidroxisteróide desidrogenase (3 β -HSD) que catalisa a conversão de pregnenolona em progesterona e DHEA em AN, e a 17- β -hidroxisteróide-desidrogenase (17 β -HSOR) que catalisa a conversão de AN em T. Aproximadamente 50% da T plasmática na vida reprodutiva da mulher é derivada da conversão periférica de AN, e daí ao metabólito ativo DHT (JUDD *et al.*, 1973). Em alguns tecidos tais como a pele da região genital, os grandes lábios e os folículos pilosos, a DHT é o androgênio biologicamente ativo.

No plasma, apenas 1% da T é livre, aproximadamente 20-25% é fracamente ligada à albumina e o restante é fortemente ligada à SHBG (VERMULEN *et al.*, 1969). A idade é um importante fator que leva à diminuição das concentrações séricas de T, sendo que à partir dos 20-25 anos estes níveis começam a cair estando 40% menores aos 50 anos (ZUMOFF *et al.*, 1995). Apenas a fração de T que não é ligada à SHBG é biologicamente ativa. DHEA e DHEA-S são, respectivamente, fracamente e fortemente ligadas à albumina. Desta forma, todos os fatores que afetam os níveis de SHBG também afetam os níveis de TT e TL. Estrogênios e o hormônio tireoideano são capazes de aumentar os níveis de SHBG (VANLOOK *et al.*, 1981), assim como situações caracterizadas pelo aumento da resistência à insulina ou hiperinsulinismo (obesidade, diabetes não insulino dependente, e síndrome do

ovário policístico) são caracterizadas por baixos níveis de SHBG e aumento da TL (BARBIERI *et al.*, 1986).

3.3 A MENOPAUSA CIRÚRGICA

A menopausa, que ocorre naturalmente por volta dos 50 anos, pode ser também provocada cirurgicamente através da retirada dos ovários antes da parada das menstruações. Geralmente tal procedimento é feito concomitante à histerectomia.

A histerectomia é um procedimento cirúrgico comum em nosso meio e também em países desenvolvidos. Em uma revisão feita nos Estados Unidos, foram documentadas aproximadamente um milhão e setecentas mil histerectomias entre os anos de 1988 e 1990 (WILKOX *et al.*, 1994). Este mesmo levantamento demonstrou que a maior parte das cirurgias ocorreu entre as idades de 30 a 54 anos. Setenta e cinco por cento de todas as cirurgias foram por via abdominal, sendo que em 37% das mulheres abaixo de 45 anos e 68% das mulheres acima de 45 anos submetidas a salpingo-ooforectomia bilateral concomitante. As mulheres com ooforectomia bilateral podem ter uma queda significativa nos níveis de androgênios circulantes sendo candidatas a reposição de T associada a terapia hormonal (TH).

3.4 EFEITOS DOS ANDROGÊNIOS NA SINTOMATOLOGIA CLIMATÉRICA

A terapia de reposição estrogênica é eficaz para aliviar os sintomas mais comuns relacionados à menopausa, como fogachos, dispareunia e atrofia do trato gênito-urinário. Porém, mesmo esta expressiva eficácia da reposição estrogênica não confere o desejado alívio dos sintomas a todas as mulheres, especialmente àquelas que experimentam um início súbito da menopausa como resultado de ooforectomia. Além disto, em muitas mulheres as quais respondem bem ao tratamento estrogênico, obtendo um adequado alívio dos sintomas, a eficácia desta terapia tende a diminuir com o tempo (DAVIS *et al.*, 1995). Nestas mulheres, os sintomas que são atribuídos à deficiência androgênica incluem perda da libido e

diminuição da sensação de bem estar geral, o que pode ocorrer mesmo após 10 anos do último período menstrual. Em um estudo prospectivo e randomizado que avaliou os efeitos da terapia combinada por um período de dois anos ficou demonstrado que a adição de T produziu melhora significativa com relação à atividade sexual (prazer, fantasias, orgasmo) quando comparada à terapia estrogênica isolada (DAVIS *et al.*, 1995). Em um estudo australiano a adição de T foi capaz de aumentar o alívio dos sintomas vasomotores em mulheres que estavam previamente sob terapia estrogênica isolada (BURGER *et al.*, 1984). Assim sendo, parece que a terapia androgênica confere um benefício adicional a um subgrupo de mulheres as quais não respondem de maneira adequada ao tratamento estrogênico isolado.

3.5 EFEITOS DOS ANDROGÊNIOS NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO)

Existem evidências que os androgênios exercem uma importante função na prevenção da perda óssea. Os efeitos dos androgênios sobre o metabolismo ósseo podem ser consequência de uma ação direta ou indireta a partir da transformação em estrogênios. Os osteoblastos humanos possuem receptores para androgênios (COLVARD *et al.*, 1989), e tem sido demonstrado que os androgênios estimulam diretamente a proliferação e a diferenciação das células ósseas *in vitro* (KASPERK *et al.*, 1989). Em um estudo conduzido nos anos 80 foi demonstrada uma correlação negativa entre SHBG e DMO e uma correlação positiva entre TL e DMO (NILAS & CHRISTIANSEN, 1987). Há mais de uma década sabe-se que os androgênios têm um importante papel também na aquisição de massa óssea.

Um estudo duplo-cego e randomizado foi conduzido para avaliar o papel dos androgênios em 66 mulheres de 21 a 60 anos submetidas à histerectomia com ooforectomia bilateral. As pacientes receberam estrogênio isolado ou estrogênio mais androgênio por dois anos, e foram monitoradas quanto a DMO da coluna lombar e do quadril, sintomas menopáusicos e perfil lipídico. A perda óssea foi prevenida nos dois grupos de tratamento,

porém os investigadores encontraram um significativo aumento da DMO na coluna no grupo tomando estrogênio combinado a androgênio (WATTS *et al.*, 1995).

Em um estudo comparando os efeitos do estrogênio e estrogênio combinado a androgênio nos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, o grupo tratado apenas com estrogênio obteve uma redução nos marcadores de formação óssea, enquanto que o grupo com tratamento combinado teve um aumento em todos os marcadores séricos de formação óssea (RAISZ *et al.*, 1996). Estudos conduzidos em mulheres OOF que utilizaram terapia androgênica ou terapia estro-androgênica revelaram que os androgênios podem ter um importante efeito aditivo sobre o ganho de massa óssea (BARRETT-CONNOR *et al.*, 1999).

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Para cada mulher submetida à ooforectomia bilateral (grupo OOF) incluída no estudo foi identificada uma paciente em menopausa fisiológica (grupo NOOF) – definida por amenorréia há pelo menos 1 ano ou 6 meses desde que associada com dosagens de FSH superiores a 40 mU/ml e estradiol abaixo de 20 pg/ml – pareada por idade, IMC e tempo de menopausa, e que preenchesse os mesmos critérios de inclusão e exclusão. De um total de 85 pacientes do Ambulatório de Climatério do Serviço de Ginecologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná avaliadas entre julho de 2003 a julho de 2005, 40 foram elegíveis para o estudo, sendo 20 no grupo OOF e 20 no grupo NOOF, que foram avaliadas através de estudo transversal. Todas as pacientes do grupo OOF tiveram seu estado de menopausa confirmada através do laudo anatomo-patológico da cirurgia. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Anexo 1). O desenho do estudo foi detalhadamente explicado às pacientes e todas assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

Foram utilizados como critérios de inclusão: idade entre 45 e 60 anos; apresentar amenorréia espontânea de um ano ou mais ou amenorréia de seis meses com estradiol abaixo de 20 pg/ml e FSH acima de 40 U/L ou ter sido ooforectomizada bilateralmente e assinar consentimento informado. Os critérios de exclusão foram: suspeita de doença maligna ou pré-maligna; doença tireoideana; uso de terapia hormonal na pós-menopausa, história de qualquer doença que possa comprometer a absorção, acúmulo, metabolismo ou a excreção dos hormônios a serem estudados; história de uso abusivo de drogas ou álcool nos últimos dois anos; tabagistas; IMC acima de 35.

Os dados da pesquisa foram coletados pelo próprio pesquisador a partir do Ambulatório de Climatério do Serviço de Ginecologia do Hospital de Clínicas em pacientes de consultas pré-agendadas. Os dados foram coletados prospectivamente na medida em que as

voluntárias foram incluídas no estudo utilizando questionário específico. Posteriormente, os dados foram armazenados em pastas identificadas com as iniciais da paciente e sua data de nascimento.

Todas as pacientes compareceram ao hospital em data pré-agendada para as coletas de amostras de sangue no laboratório, com seringa descartável, coletado às 08:00 horas da manhã após jejum de 8 horas. O sangue foi centrifugado e o soro acondicionado em dois tubos de ensaio e estocado em freezer a uma temperatura de -20°C , para posterior dosagens hormonais que foram realizadas simultaneamente. As densitometrias ósseas foram agendadas e realizadas no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR). Dezesesseis mulheres do grupo NOOF (80%) e 14 do grupo OOF (70%) compareceram e realizaram exame DMO de coluna lombar e fêmur na data agendada.

4.2 DOSAGENS HORMONAIS

As concentrações de androgênios foram determinadas pelos seguintes kits comerciais, com sensibilidade e coeficiente de variabilidade inter e intra ensaios e valores de referência sendo respectivamente: TT (ADVIA Centaur ReadyPack, Bayer Corporation, 10 ng/dl, 4,7% e 4,7%; 6 - 82 ng/dl); TL (Coat-A-Count Free Testosterone, Diagnostic Products Corporation Los Angeles CA, 0,15 pg/ml, 5% e 8%; 0,29 - 3,18 pg/ml); AN (Active Androstenedione RIA, Diagnostic Systems Laboratories Webster Texas USA, 0,03 ng/ml, 6% e 4,3%; 0,4 - 2,5 ng/ml); DHEA (Dehidroepiandrosterone RIA, Diagnostic Systems Laboratories Webster Texas USA, 0,009 ng/ml, 8,6% e 3,8%; 1,4 - 5,0 ng/ml); DHEA-S (IMMULITE 2000 DHEA-SO₄ Diagnostic Products Corporation Los Angeles CA, 3 µg/dl, 6,5%; 26 - 200 µg/dl).

4.3 DENSITOMETRIA ÓSSEA

A densitometria óssea foi avaliada pela DEXA com equipamento Hologic QDRW 1000 (Hologic, Inc., Waltham, MA) na Unidade de Doenças Ósteo-Metabólicas do SEMPR.

As regiões analisadas foram coluna lombar e fêmur. O valor da DMO da coluna lombar se obtém pela média das densidades obtidas nas vértebras L1, L2, L3 e L4. No fêmur proximal foram analisados duas regiões distintas, o colo e o fêmur total. Os resultados da DMO foram expressos em valores absolutos (g/cm^2) e em desvio padrão (DP) em relação a uma população normal de adulto jovem (escore T) e uma população pareada por sexo, raça, peso e altura (escore Z). Pela classificação da OMS, osteopenia é definida por valores de escore T entre -1 e - 2.4 DP, ao passo que diagnostica-se osteoporose nos casos em que o escore T é igual ou menor do que $-2,5$ DP. O coeficiente de variação do aparelho foi igual a 0,46 para coluna lombar e 0,57 para o fêmur proximal.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados coletados, digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®) foram conferidos. Os dados foram analisados através do programa Statgraphics plus para Windows versão 3.0 (Manugistics, Inc., Rockville, MD, EUA).

Os resultados são apresentados como média \pm desvio-padrão e mediana e variação, tendo sido definido como significância estatística valores de $p < 0,05$.

As variáveis selecionadas para análise estatística foram inicialmente submetidas à avaliação de sua distribuição através de Testes de Normalidade, Coeficiente de Variação e Análise de Histogramas. Para os testes de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefor e Shapiro Wilks, a distribuição foi considerada assimétrica com valores de $p < 0,05$. Em relação ao coeficiente de variação, a distribuição foi considerada assimétrica com valores superiores a 50%. Cada variável foi também inspecionada individualmente através da visualização de histogramas em relação ao padrão de sua distribuição.

Para avaliar as diferenças entre as variáveis contínuas de distribuição simétrica constituídas pelas medidas hormonais de acordo com o estado de ooforectomia, índice de

massa corpórea, tempo de menopausa e massa óssea, foi utilizado o teste paramétrico t de Student para amostra independente. Para as variáveis contínuas de distribuição assimétrica foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para os casos em que se procurou estabelecer a medida de correlações entre diferentes variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para variáveis de distribuição simétrica ou coeficiente de Spearman para variáveis de distribuição assimétrica.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES DO ESTUDO

A idade média das pacientes foi de $53,9 \pm 4$ anos (variação entre 45 e 60 anos), IMC médio de $25,9 \pm 5$ kg/m² (variação entre 14,5 e 32,8 kg/m²) e tempo médio de menopausa foi de $5,3 \pm 4$ anos (variação entre 1 e 12 anos). Não houve diferenças significativas entre os grupos OOF e NOOF com relação a idade, IMC, tempo de menopausa, concentrações de TSH, FSH e estradiol (Tabela 1).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HORMONAIAS DAS MULHERES NA MENOPAUSA NÃO OOFORECTOMIZADAS (GRUPO NOOF) E OOFORECTOMIZADAS (GRUPO OOF)

	Grupo NOOF (n=20)			Grupo OOF (n=20)		
	Média ± DP	Mediana	Variação	Média ± DP	Mediana	Variação
Idade (anos)	54,8 ± 3,1	54,5	50 – 60	50,1 ± 4,7	54,5	45 – 60
Tempo de Menopausa (anos)	4,9 ± 3,7	3	1 – 14	5,8 ± 4,4	5	1 – 16
IMC (kg/m²)	24,9 ± 5,8	24,6	14,5 – 36	27,0 ± 4,5	27,5	19,5 – 33,4
Estradiol (pg/ml)	11,5 ± 2,2	10,0	10 – 28,9	13,8 ± 2,8	10,0	10 – 70
FSH (mUI/ml)	80,3 ± 12,6	75,5	35,2 – 137	74,3 ± 11	68,7	131 – 39,2
TSH (uU/ml)	1,71 ± 1,42	1,16	0,55 – 5,7	1,9 ± 1,1	1,81	0,37 – 5,7

5.2 CONCENTRAÇÕES DE ANDROGÊNIOS EM MULHERES OOFORECTOMIZADAS (OOF) E NÃO OOFORECTOMIZADAS (NOOF) NA PÓS-MENOPAUSA

As concentrações médias de TT e TL foram cerca de duas vezes maiores no grupo NOOF do que no grupo OOF (60,91 vs 30,17 ng/dl, $p = 0,0001$ e 1,00 vs 0,48 pg/mL, $p = 0,003$; respectivamente). Houve também diferença significativa entre os grupos com relação aos níveis de AN ($0,80 \pm 0,20$ ng/ml OOF vs $0,62 \pm 0,34$ ng/ml NOOF; $p = 0,008$) e DHEA ($4,62 \pm 1,14$ OOF vs $3,9 \pm 1,58$ ng/ml NOOF; $p = 0,005$). Os níveis séricos de DHEA-S

foram similares nos dois grupos (Tabela 2).

TABELA 2 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE ANDROGÊNIOS EM MULHERES NA MENOPAUSA NÃO OOFORECTOMIZADAS (GRUPO NOOF) E OOFORECTOMIZADAS (GRUPO OOF)

	Grupo NOOF (n=20)			Grupo OOF (n=20)			p
	Média ± DP	Mediana	Variação	Média ± DP	Mediana	Variação	
Testosterona Total (ng/dL)	60,91 ± 38,84	54,65	30,4 – 209	30,17 ± 16,50	27,85	5,9 – 80,5	0,0001
Testosterona Livre (pg/ml)	1,00 ± 0,81	0,80	0,3 – 3,8	0,48 ± 0,32	0,40	0,1 – 1,4	0,003
Androstenediona (ng/ml)	0,80 ± 0,20	0,76	0,5 – 1,4	0,62 ± 0,34	0,50	0,2 – 1,4	0,008
DHEA (ng/ml)	4,62 ± 1,14	4,80	2,6 – 7,3	3,90 ± 1,58	3,70	1,1 – 8,5	0,005
DHEA-S (µg/dl)	71,77 ± 68,88	57,45	5 – 318	59,20 ± 11,02	41,70	15 – 153	NS

5.3 NÍVEIS DE ANDROGÊNIOS E ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA

Somados os dois grupos encontramos 18 mulheres com IMC abaixo de 25 (45%) e 22 mulheres com IMC acima ou igual a 25 (55%). A concentração média de TT foi maior no grupo de pacientes com IMC menor que 25 quando comparado com pacientes com IMC igual ou maior do que 25 kg/m² (57,83 ± 43,33 ng/dl vs 34,95 ± 17,92 ng/dl; p = 0,02) respectivamente. Não houve diferença entre os grupos em relação a TL, AN, DHEA e DHEA-S (Tabela 3).

TABELA 3 – NÍVEIS DE ANDROGÊNIOS E ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA

	IMC < 25 (n=18)			IMC > 25 (n=22)			p
	Média	Mediana	Varição	Média	Mediana	Varição	
Testosterona Total (ng/dL)	57,8 ± 43,3	52,8	21,7 - 209	35,4 ± 17,5	31,2	5,9 - 80	0,03
Testosterona Livre (pg/ml)	0,8 ± 0,8	0,6	0,2 - 3,8	1,0 ± 1,6	0,6	0,1 - 8	NS
Androstenediona (ng/ml)	0,7 ± 0,3	0,7	0,2 - 1,4	0,7 ± 0,3	0,7	0,3 - 1,4	NS
DHEA (ng/ml)	4,3 ± 1,7	4,3	1,1 - 8,5	4,1 ± 1,1	4,2	1,6 - 5,6	NS
DHEA-S (µg/dl)	64,2 ± 72,3	39,6	5 - 318	69,1 ± 42,6	59,6	15 - 178	NS

5.4 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E OOFORRECTOMIA

A DMO média de coluna lombar foi de $0,868 \pm 0,138 \text{ g/cm}^2$ no grupo NOOF, valor este que não foi significativamente diferente de $0,895 \pm 0,145 \text{ g/cm}^2$ observado no grupo OOF. Similarmente, não houve diferença entre a DMO de fêmur total ($0,852 \pm 0,139 \text{ g/cm}^2$ grupo NOOF vs $0,917 \pm 0,170 \text{ g/cm}^2$ grupo OOF) e de colo de fêmur ($0,868 \pm 0,138 \text{ g/cm}^2$ grupo NOOF vs $0,895 \pm 0,145 \text{ g/cm}^2$ grupo OOF) (Tabela 4). A Tabela 5 apresenta as características da DMO nas pacientes estudadas de acordo com o escore T.

TABELA 4 – DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (g/cm^2) EM MULHERES NA MENOPAUSA NÃO OOFORRECTOMIZADAS (GRUPO NOOF) E OOFORRECTOMIZADAS (GRUPO OOF)

	Grupo NOOF (n=16)			Grupo OOF (n=14)		
	Média ± DP	Mediana	Varição	Média ± DP	Mediana	Varição
L1 – L4	$0,868 \pm 0,138$	0,874	0,653 – 1,171	$0,895 \pm 0,145$	0,867	0,695 – 1,149
Colo de Fêmur	$0,743 \pm 0,117$	0,742	0,557 – 0,943	$0,803 \pm 0,149$	0,807	0,587 – 1,064
Fêmur Total	$0,852 \pm 0,139$	0,825	0,652 – 1,135	$0,917 \pm 0,170$	0,890	0,663 – 1,243

TABELA 5 – CARACTERÍSTICAS DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE ACORDO COM ESCORE T EM MULHERES NÃO OOFORECTOMIZADAS (GRUPO NOOF) E OOFORECTOMIZADAS (GRUPO OOF)

	Grupo NOOF (n=16) (%)			Grupo OOF (n=14) (%)		
	> -1 DP	-1 a -2,5 DP	< -2,5 DP	> -1 DP	-1 a -2,5 DP	< -2,5 DP
L1 – L4	6 (37,5)	5 (31,25)	5 (31,25)	5 (35,7)	7 (50)	2(14,2)
Colo de Fêmur	8 (50)	8 (50)	0	11 (78,5)	3 (21,4)	0
Fêmur Total	9 (56,25)	7 (43,75)	0	12 (85,7)	2 (14,2)	0

5.5 CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE ANDROGÊNIOS E TEMPO DE MENOPAUSA

Quando avaliados os dois grupos juntos, encontramos correlação significativa entre tempo de menopausa e níveis de AN ($r = -0,35$; $p = 0,02$) (Figura 2) e DHEA ($r = -0,3$ e $p = 0,01$) (Figura 3) respectivamente. Não houve significância entre as outras correlações estudadas.

FIGURA 2 - CORRELAÇÃO ENTRE TEMPO DE MENOPAUSA E NÍVEIS DE ANDROSTENEDIONA

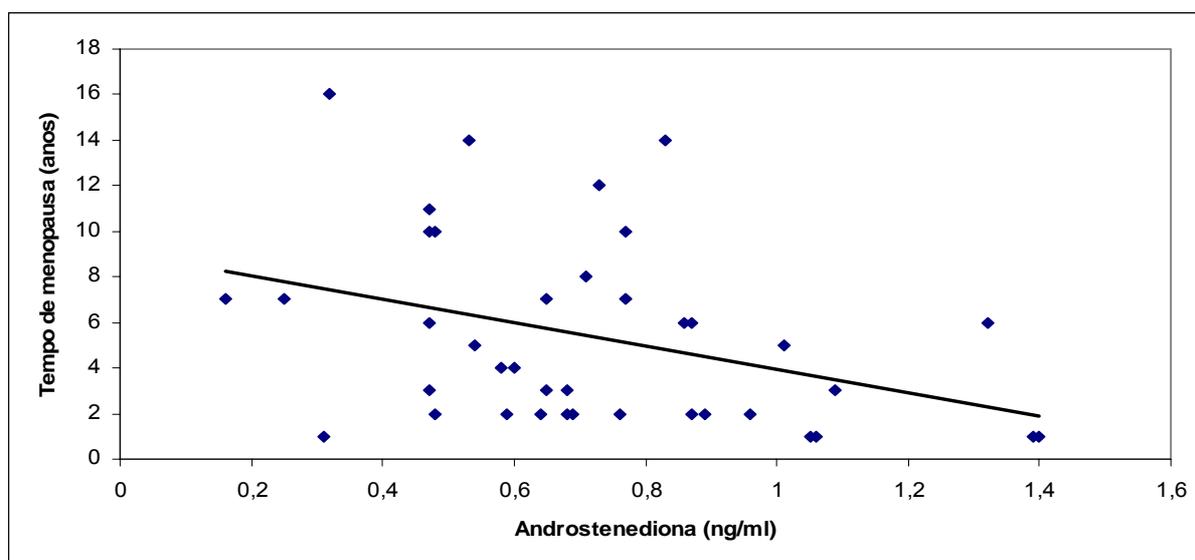
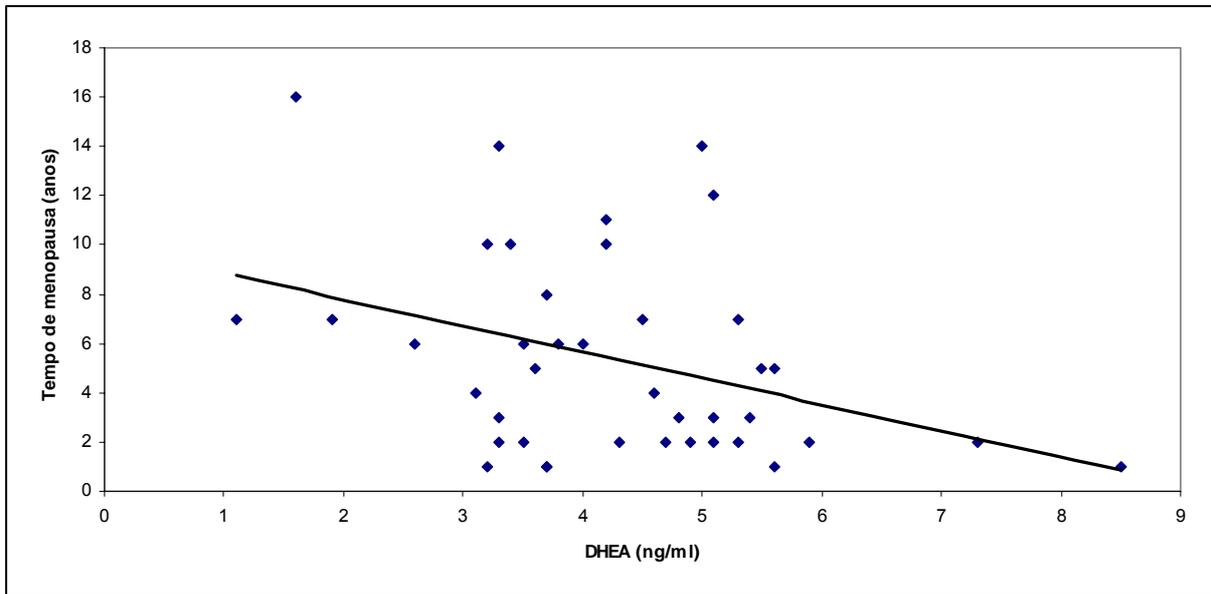


FIGURA 3 - CORRELAÇÃO ENTRE TEMPO DE MENOPAUSA E NÍVEIS DE DHEA



6. DISCUSSÃO

Com o aumento da expectativa de vida das mulheres e da frequência das ooforectomias bilaterais (50% das histerectomias), a função dos ovários na pós-menopausa torna-se de fundamental importância.

Nossos resultados estão de acordo com um estudo com 16 mulheres submetidas à histerectomia total com anexectomia bilateral por carcinoma de endométrio, em que as concentrações de TT e AN medidas 6 a 8 semanas após a cirurgia foram cerca de 50% menores do que as concentrações pré-operatórias (JUDD *et al.*, 1974). Estas diferenças mostram que os ovários têm um papel significativo na determinação das concentrações de TT e TL (fração não ligada ao SHBG, portanto biologicamente disponível) em mulheres na pós-menopausa. As concentrações de AN e T tendem a diminuir na menopausa natural imediata em média 50% e 30%, respectivamente (ADASHI, 1991). Em nossos achados as concentrações de TT se encontraram dentro da faixa de normalidade em mulheres NOOF. Este fato pode ser explicado pelos resultados de estudos longitudinais que mostraram que a síntese de T pelos ovários na pós-menopausa teve uma tendência à normalização em aproximadamente dois anos com a volta das concentrações a níveis pré menopáusicos após diminuírem na pós-menopausa imediata (LAUGHLIN *et al.*, 2000). Como a maior parte de nossas pacientes tinham mais de dois anos de menopausa era de se esperar níveis de androgênios dentro dos valores normais de referência. Além disso, mulheres OOF contam apenas com 80% da produção de AN sendo 70% das adrenais e 10 % de conversão periférica enquanto que a T tem sua produção derivada em 10% das adrenais e 40% proveniente da conversão periférica (ADASHI, 1994).

Não observamos diferença entre as concentrações séricas de DHEA-S nas mulheres menopausadas com ou sem ovários presentes, uma vez que é produzida em mais de 95% pelas adrenais (ENDOHO *et al.*, 1991). É bem estabelecido que as concentrações de DHEA-S

diminuem progressivamente com a idade (ORENTREICH *et al.*, 1984). Este declínio tem se mostrado linear e aparentemente não apresenta correlação com a função ovariana (SULCOVA *et al.*, 1997). Em nosso estudo não encontramos diferenças entre as concentrações de DHEAS entre pacientes OOF e NOOF, porém encontramos diferença significativa nas concentrações de DHEA entre os dois grupos. A produção de DHEA tem sua fonte principal à partir de zona reticular das adrenais (50%), da catalização do DHEAS circulante (30%) e das células da teca ovariana em até 20%, (LONGCOPE C, 1986) sendo que esta produção ovariana de DHEA pode, em parte, explicar os nossos achados.

A associação entre concentrações de androgênios e IMC e tempo de menopausa é controversa na literatura. A associação negativa entre as concentrações de TT e IMC nas mulheres observadas em nosso estudo está de acordo com outros autores (LAUGHLIN *et al.*, 2000). Porém, como parte de um estudo com 141 mulheres, 54 foram selecionadas como pós-menopausadas e acompanhadas por 30 dias com coletas de sangue semanais avaliando-se T, índice de androgênios livres, AN, LH, FSH, DHEA, DHEA-S, estrona e E2 sendo que não foram encontradas associações entre as concentrações de androgênios e o IMC das mulheres estudadas (BANCROFT *et al.*, 1996). Mulheres com IMC alto tendem a ter menores concentrações de SHBG o que resulta em menores níveis de androgênios totais (BARBIERI *et al.*, 1986), dado este que justifica nossos resultados.

Com o uso de novos métodos utilizando-se ensaios altamente sensíveis para TT, a DMO, tanto cortical como trabecular, tem sido positivamente associada com concentrações de TL, particularmente em mulheres na pós-menopausa (KHOSLA *et al.*, 2005). Em nosso estudo, não encontramos diferença significativa entre os valores absolutos de DMO quando comparadas mulheres NOOF e OOF, o que corrobora com um recente estudo que avaliou 884 mulheres na pós-menopausa onde também não foram encontradas diferenças entre os grupos (LAMBRINOUDAKI *et al.*, 2006). Isto provavelmente se deva ao fato de que outros fatores

também estão envolvidos na DMO da mulher menopausada, como por exemplo: aquisição do pico de massa óssea, ingestão adequada de cálcio, atividade física e história familiar de osteoporose (KULAK & BILEZIKIAN, 1998).

Menores concentrações de androgênios podem ter implicações clínicas importantes, principalmente com relação a alterações da libido e manutenção da massa óssea. Estudos clínicos têm mostrado que os androgênios agem em sinergismo com o estrogênio em mulheres com menopausa cirúrgica ou natural para aliviar os sintomas vaso-motores, aumentar a DMO e a libido e melhorar a sensação de bem estar e nível de energia (SHERWIN *et al.*, 1985; DAVIS *et al.*, 1995; WATTS *et al.*, 1995; SARREL *et al.*, 1998; BARRET-CONNOR *et al.*, 1999) Os androgênios são capazes de inibir a reabsorção e aumentar a formação óssea (RAISZ *et al.*, 1996), sendo que baixos níveis séricos de T têm sido correlacionados com fraturas em mulheres mais idosas (DAVIDSON *et al.*, 1982; LONGCOPE *et al.*, 1984). Todos estes efeitos podem ser ainda mais acentuados nas mulheres ooforectomizadas, nas quais a insuficiência androgênica é mais severa do que a observada na menopausa natural, como demonstrado em nosso estudo. A reposição de androgênios na pós-menopausa, principalmente cirúrgica, tem sido alvo de muitas pesquisas clínicas, as quais mostram boa efetividade principalmente no que diz respeito à satisfação sexual (SHERWIN *et al.*, 1985; SARREL *et al.*, 1998; WIERMAN *et al.*, 2006).

Em resumo, as conseqüências clínicas da redução das concentrações de androgênios seja ela em decorrência da idade ou provocada pela retirada cirúrgica dos ovários, necessitam maiores investigações. As mulheres que por ventura forem submetidas à ooforectomia bilateral apresentam características clínicas e laboratoriais diferentes daquelas com menopausa natural e, portanto devem ser analisadas, investigadas e possivelmente tratadas diferentemente daquelas com menopausa natural.

7. CONCLUSÕES

1. Mulheres submetidas à ooforectomia bilateral apresentaram níveis circulantes significativamente mais baixos de TT, TL, AN e DHEA do que mulheres na menopausa com ovários presentes.
2. A densidade mineral óssea de coluna lombar, colo de fêmur e fêmur total foi similar nas mulheres ooforectomizadas e não ooforectomizadas na pós-menopausa, apesar da diferença nos níveis circulantes de androgênios.
3. As concentrações séricas de DHEA e AN diminuíram com o avançar da menopausa.

8. REFERÊNCIAS

ABU E, HORNER A, KUSEC V, TRIFFITT J, COMPSTON J. The localization of androgen receptors in human bone. **J Clin Endocrinol Metab.**, 82:3493–3497, 1997

ADASHI EY. The climacteric ovary: a viable endocrine organ. **Semin Reprod Endocrinol.**, 9: 200-205, 1991

ADASHI EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. **J Clin Endocrinol Metab.**, 62:20-7, 1994

BARBIERI RL, MAKRIS A, RANDALL RW, DANIELS G, KISTNER RW, RYAN KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab.**, 62:904-910, 1986

BANCROFT J, CAWOOD E. Androgens and the menopause: a study of 40-60 year old women **Clin Endocrinol (Oxf).**, 45:577-587, 1996

BARRET-CONNOR E, YOUNG R, NOTELOVITZ M, SULLIVAN J. A two year double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. **J Reprod Med.**, 44: 1012-1020, 1999.

BURGER HG, HAILES J, MENELAUS M, NELSON J, HUDSON B, BALAZS N. The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. **Maturitas.**, 6:351-358, 1984

COLVARD DS, ERIKSEN EF, KEETING PE, WILSON EM, LUBAHN DB, FRENCH FS, RIGGS BL, SPELSBERG TC. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. **Proc Natl Acad Sci USA.**, 86:854-857, 1989

DAVIDSON BJ, ROSS RK, PAGANINI-HILL A, HAMOND GD, SIITERI PK, JUDD HL. Total and free estrogens and androgens in postmenopausal women with hip fractures. **J Clin Endocrinol Metab.**, 54(1):115-20, 1982

DAVIS SR, McCLOUD P, STRAUSS BJ, BURGER H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. **Maturitas** 21: 227-236, 1995

DAVIS SR, BURGER HG. Androgens and the postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab.**, 81:2759-2763, 1996

DAVIS SR, VAN DER MOOREN MJ, VAN LUNSEN RHW, LOPES P, RIBOT J, REES MARGARET, MOUFAREGE, RODENBERG C, BUCH A, PURDIE D. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. **Menopause.**, 13(3):387-396, 2006

ENDOHA, KRISTIANSEN SB, CASSON RP, BUSTER JE, HORNSBY PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex, resulting from its low expression of 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase. **J Clin Endocrinol Metab.**, 78:113-18, 1991

GONZALES GF, VILLENA A. Age at menopause in Central Andean Peruvian women. **Menopause.**, 4:32-38, 1997

GREENBLAT RB, BARFOELD WE, GARNIER JF. Evaluation of an estrogen, androgen and estrogen-androgen combination, and a placebo in the treatment of menopause, **J Clin Endocrinol Metab.**, 10:1547-1558, 1950

JENSEN J, NILAS L, CHRISTIANSEN C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. **Maturitas.**, 12:321-331, 1990.

JUDD HL, YEN SS. Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle. **J Clin Endocrinol Metab.**, 36:475-481, 1973

JUDD HL, LUCAS WE, YEN SCS. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. **Am J Obstet Gynecol.**, 118:793-798, 1974.

KASPERK CH, WERGEDAL JE, FARLEY JR, LINKHART TA, TURNER RT, BAYLINK DJ. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. **Endocrinology.**, 124:1576-1578, 1989.

KHOSLA S, RIGGS BL, ROBB RA, CAMP JJ, ACHENBACH SJ, OBERG AL, ROULEAU PA, MELTON 3RD LJ. Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women. **J Clin Endocrinol Metab** 90:5096–5103, 2005

KULAK, CAM. & BILEZIKIAN, JP. Osteoporosis; Preventive strategies. **Int J Fertil.**, v. 43, p. 56-64, 1998.

LABRIE F, BELANGER A, SIMARD J, LUU-THE V, LABRIE C. DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: Intracrinology. **Ann NY Acad Sci.**, 774:16-28, 1995.

LABRIE F, BELANGER A, CUSAN L, GOMEZ JL, CANDAS B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroids precursors and conjugated androgen metabolites during aging. **J Clin Endocrinol Metabol.**, 82:2396-2402, 1997.

LAMBRINOUDAKI G, CHRISTODOULAKOS L, ARAVANTINOS A, ANTONIOU D, RIZOS C, CHONDROS A, KOUNTOURIS G, CHRYSOFAKIS, G. Endogenous sex steroids and bone mineral density in healthy Greek postmenopausal women. **J.Bone Miner.Metab.**, 24 (1):65-71, 2006.

LAUGHLIN GA, BARRET-CONNOR E, SILVERSTEIN DK, MÜHLEN D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: The Rancho Bernardo Study. **J Clin Endocrinol Metab.**, 85: 645-651, 2000.

LONGCOPE C, BAKER RS, HUI SL, JOHNSTON CC J. Androgen and estrogen dynamics in women with vertebral crush fractures. **Maturitas.**, 6(4):309-18, 1984.

LONGCOPE C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. **Clin in Endocrinol Metab.**, 15:213–27, 1986

McKINLEY SM, BRAMBILLA DJ, POSNER JG. The normal menopause transition. **Maturitas.**,14:103-115, 1992

NILAS L, CHRISTIANSEN C. Bone mass and its relationship to age and the menopause. **J Clin Endocrinol Metab.**, 65:697-699, 1987.

NOTELOVITZ M. Estrogen therapy in the management of problems associated with urogenital aging: a simple diagnostic test and the effect of the route of hormone administration. **Maturitas.**, 22(suppl):S31-S33, 1995.

ORENTREICH N, BRIND JL, RIZER RL, VOGELMAN JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. **J Clin Endocrinol Metab.**, 59:551-555, 1984.

RAISZ LG, WIITA B, ARTIS A, BOWEN A, SCHWARTZ S, TRAHOTIS M, SHOUKRI K, SMITH J. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab.**, 81(1):37-43, 1996.

SARREL P, DOBAY B, WIITA B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen only therapy. Sexual behavior and neuroendocrine responses. **J reprod Med.**, 43:847-856, 1998.

SHERWIN BB, McCLOUD P, STRAUSS BJ, BURGER H. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in surgical menopause. **Psychosom Med.**, 47:339-351, 1985.

SHERWIN BB, GELFAND MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. **Psychosom Med.**,79:286-294, 1992.

SIMPSON ER, RUBIN G, CLYNE C, ROBERTSON K, O'DONNELL L, JONES M. The role of local estrogen biosynthesis in males and females. **Trends Endocrinol Metab.**, 11:184-188, 2000.

SLEMENDA C, HUI SL, LONGCOPE C, JOHNSTON CC. Sex steroids and bone mass; a study of changes about the time of the menopause. **J Clin Invest.**, 80:1261-1269, 1987.

SULCOVA J, HILL M, HAMPI R, STARKA L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. **J Endocrinol.**, 154:57-62, 1997.

TORGERSON DJ, AVENEL A, RUSSEL IT, REIA DM. Factors associated with onset in menopause in women aged 45-49. **Maturitas.**, 19:83-87, 1994.

VAITUKAITIS JL, DALE SL, MEIDBY JC. Role of ACTH in the secretion of free dehydroepiandrosterone and its sulfate ester in man. **J Clin Endocrinol Metab.**, 29:1443-1447, 1969.

VAN LOOK PFA, FROLICH M. Effects of etinyloestradiol on plasma levels of pituitary gonadotropins, testicular steroids and sex hormone binding globulin in normal men. **Clin Endocrinol.**, 14:237-243, 1981.

VERMULEN A, VERDON KL, VAN DER STRAETEN M, ORIC N. Capacity of the testosterone binding globulin in human plasma and influence of specific binding of testosterone on the metabolic clearance rate. **J Clin Endocrinol Metab.**, 29:1470-1480, 1969.

WATTS NB, NOTELOVITZ M, TIMMONS MC, ADDISON WA, WIITA B, DOWNEY LJ. Comparison of oral estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms and lipid-lipoprotein profile in surgical menopause. **Obstet Gynecol.**, 85:529-537, 1995.

WIERMAN ME, BASSON R, DAVIS SR, KHOSLA S, MILLER KK, ROSNER W, SANTORO N. Androgen Therapy in Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline **J. Clin. Endocrinol. Metab** 91: 3697 – 3710, 2006

WILCOX LS, KOONIN LM, POKRAS R, STRAUSS LT, ZHISEN X, PETERSON HB.

Hysterectomy in the United States, 1988-1990. **Obstet Gynecol.**, 83:549-555, 1994.

ZUMOFF B, STRAIN GW, MILLER LK, ROSNER W. Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 80:1429–1430, 1995

ANEXO 1 – CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) A senhora está sendo convidada a participar de um estudo intitulado “**Estudo comparativo das concentrações de androgênios em mulheres ooforectomizadas e não ooforectomizadas na pós-menopausa.**” Androgênios são hormônios produzidos principalmente pelos ovários da mulher, e sua produção tende a diminuir com a chegada da menopausa. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é avaliar os níveis de androgênios (hormônios masculinos) em mulheres menopausadas. A mulher produz normalmente certa quantidade destes hormônios que são necessários para o seu bem estar. Esta pesquisa pretende verificar se as mulheres que não possuem ovários produzem uma menor quantidade destes hormônios durante a menopausa.
- c) Caso a senhora participe da pesquisa, será necessário uma coleta de sangue de **mais ou menos 20ml (uma seringa)**
- d) A senhora poderá experimentar algum desconforto, relacionado a punção da veia para coleta de sangue.
- e) É possível, ainda que raro, que sofra um hematoma (mancha roxa sobre a pele) no local da coleta de sangue, ou que o local fique arroxeadado após a coleta.
- f) Para participar na pesquisa a senhora deverá comparecer no Hospital de Clínicas uma vez para consulta médica, uma vez para exames de laboratório, a qual pode ser agendada para o dia de sua consulta no ambulatório de climatério.
- h) O médico Jaime Kulak Jr. pode ser contatado pelo telefone 9976 0320 e o Dr. Almir A. Urbanetz são os responsáveis pela sua avaliação e acompanhamento, se necessário, conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.
- i) Está garantido que a senhora terá todas as informações que necessitar, antes durante e depois do estudo.

j) A sua participação neste estudo é voluntária. A senhora tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

n) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

o) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos, etc...) não são da responsabilidade do paciente.

p)- A senhora terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C.

q) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Data ___ / ___ / ___ Assinatura do paciente _____

Data ___ / ___ / ___ Nome do pesquisador _____

ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO

ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO

Ficha Clínica de Climatério TESE

ooforectomia s/ ooforectomia Laqueada sim não

NOME: _____ **Iniciais** _____ **DATA DE**

NASC: ___/___/___ **IDADE:** _____ **RAÇA:** _____

ESTADO CIVIL: _____ **PROFISSÃO** _____

ENDEREÇO: _____

_____ **FONE** _____

TEMPO DE MENOPAUSA: _____

ANTECEDENTES TOCOGINECOLÓGICOS:

MENARCA: _____ CICLOS REGULARES: _____

GESTA: _____ **PARA:** _____ **ABTO:** _____ **CST:** _____

PATOL. GINECOL. PRÉVIA: _____

CIRURGIAS PÉLVICAS ANTERIORES

CIRURGIA	IDADE	MOTIVO

OBS: _____

USO ATUAL DE MEDICAMENTOS

MEDICAMENTO/DOSE	TEMPO DE USO	MOTIVO

EXAMES LABORATORIAIS

	DATA	DATA
	/ /	/ /
TESTOSTERONA		
TESTOST. LIVRE		
ANDROSTENEDIONA		
DHEA		
DHEA-S		
FSH		
ESTRADIOL		

DADOS ANTROPOMÉTRICOS

ALTURA		
IMC		

ANEXO 4 – DADOS DAS PACIENTES

NÚMERO	NOME	IDADE	IMC	T. MENOP	OOFOR.	LAQUE	ANDR	DHEA	DHEA-S	E2	FSH
1	TNP	53	29,9	3	não	não	0,65	3,3	55,7	10	76,7
2	RMF	52	22,6	14	não	não	0,83	3,3	43,7	10	74,4
3	MLKZ	56	24,1	2	não	não	0,76	4,9	61,3	10	93,2
4	RMRC	57	19,2	6	não	não	0,47	2,6	15,7	21	64
5	IMW	54	23,5	2	não	não	0,96	7,3	318	10	99
6	LZB	54	21,5	2	não	não	0,59	5,3	29,2	10	125
7	FVL	54	28,4	10	não	não	0,77	4,2	75,7	10	41,9
8	EFR	59	31,3	3	não	não	0,68	5,1	76,3	10	67,8
9	TAJL	50	14,5	2	não	não	0,64	5,9	76,4	10	137
10	ANSS	52	16,7	2	não	sim	0,68	4,7	<5	10	57,7
11	GO	53	35	1	não	sim	1,4	5,6	57	10	83
12	OCCM	60	25,2	5	não	sim	1,01	5,6	178	10	35,2
13	AP	51	24,7	2	não	sim	0,69	3,3	64	10	102
14	MNSP	50	31	3	não	não	1,09	5,4	64,7	10	82
15	CK	60	15,6	6	não	não	0,86	4	18,6	10	108
16	NPG	55	24,5	6	não	sim	0,87	3,5	57,9	10	68
17	MMM	57	27,5	2	não	não	0,87	4,3	42,1	28,9	56,2
18	AMJ	58	32,1	7	não	sim	0,77	5,3	34	10	57,3
19	MBP	57	20,3	12	não	sim	0,73	5,1	111	10	109
20	ASV	55	29	8	não	sim	0,71	3,7	51,2	10	68,3
21	NMM	50	24	1	sim	X	1,39	3,2	85,5	51	39,2
22	CK	59	33,4	6	sim	X	1,32	3,8	110	70	71,5
23	NSC	45	20,6	1	sim	X	1,05	8,5	135	10	54,9
24	APC	46	28,5	1	sim	X	1,06	3,7	<15	32	52,6
25	MGCM	46	32,3	1	sim	X	0,31	3,7	95,7	55	83
26	FMM	55	25,2	16	sim	X	0,32	1,6	18,5	23	68,7
27	MM	56	29,3	7	sim	X	0,25	1,9	<15	10	58,7
28	JBS	59	31,2	11	sim	X	0,47	4,2	85,4	10	73,4
29	ZGS	55	27,8	4	sim	X	0,58	4,6	153	10	112,8
30	MCO	54	25,6	5	sim	X	0,54	3,6	100	10	>150
31	RS	57	24,9	7	sim	X	0,16	1,1	<15	10	58,4

32	TR	53	27,3	2	sim	X	0,89	5,1	111	10	64,6
33	MTV	58	32,8	7	sim	X	0,65	4,5	62,2	27	104,7
34	ALR	56	29,2	10	sim	X	0,47	3,2	39,1	10	73,2
35	SPH	47	22,8	4	sim	X	0,6	3,1	34,3	10	91,7
36	AMS	53	22,1	2	sim	X	0,48	3,5	30,9	10	63,9
37	IV	60	19,5	14	sim	X	0,53	5	35,5	10	60,7
38	MJV	49	24,6	3	sim	X	0,47	4,8	19,7	10	110
39	JJS	55	29,5	10	sim	X	0,48	3,4	30,9	10	131
40	AE	49	30	5	sim	X	0,48	5,5	51	10	86,4

T livre	T total	TSH	DMO L1-L4	T SCORE L1-L4	DMO FN	T SCORE FN	DMO TOTAL	T SCORE TOTAL
0,7	40,8	1,46	0,965	-0,75	0,715	-1,21	0,811	-1,08
0,3	53,9	1,9	0,864	-1,67	0,775	-0,66	0,84	-0,84
0,5	66,7	1,88	0,901	-1,32	0,823	-0,23	0,897	-0,37
3,8	209	0,76	0,899	-1,35	0,815	-0,3	0,886	-0,41
1,4	56,8	3,4	0,858	-1,46	0,758	-0,82	0,87	-0,59
0,3	110	2,1	1,006	-0,37	0,727	-1,1	0,789	-1,26
0,9	57,7	1,12						
0,3	30,4	0,55	1,171	0,19	0,936	-0,1	1,135	0,66
0,4	41,1	1,35	0,653	-3,58	0,557	-2,63	0,652	-2,38
0,8	40,5	2,5	0,726	-2,92	0,592	-2,32	0,665	-2,27
2,2	59,6	1,21	0,884	-1,48	0,856	0,06	1,061	0,97
1,5	43,7	2,71	0,729	-2,89	0,589	-2,34	0,723	-1,79
0,6	69,2	1,38	0,776	-2,46	0,654	-1,76	0,747	-1,6
0,8	32,1	0,89	0,767	-2,55	0,718	-1,18	0,8	-1,16
1,4	55,8	1,74						
0,6	61,3	5,7						
0,8	45	2,15	0,995	-0,47	0,79	-0,53	0,914	-0,23
1	48,8	1,02						
1	55,4	1,94	0,704	-2,63	0,644	-1,48	0,786	-0,57
0,8	40,4	2,7	1,004	-0,39	0,943	0,85	1,067	1,03
1,4	26,1	1,12	0,997	-0,45	0,997	1,33	1,084	1,16
0,6	30,1	0,8						
0,8	21,7	1,64						
0,4	15,6	1,86	1,14	0,84	1,05	1,81	1,168	1,85
0,4	21,8	1,27	0,813	-2,13	0,805	-0,4	0,899	-0,35
0,2	6	1,18	0,794	-2,3	0,663	-1,68	0,742	-1,64
0,3	5,9	1,27	1,149	0,92	0,825	-0,22	0,991	0,4
0,1	20,5	0,37						
0,4	28,3	1	0,893	-1,4	0,809	-0,36	0,873	-0,56
0,2	30,2	0,77						
0,2	51,7	0,95	0,774	-2,44	0,651	-1,75	0,744	-1,5

1	80,5	1,61	0,84	-1,88	0,819	-0,27	0,896	-0,38
0,9	27,9	0,87	0,695	-2,65	0,64	-1,49	0,781	-0,59
0,5	47,9	3,5	0,86	-1,7	0,781	-0,61	0,885	-0,47
0,2	39,6	0,97						
0,3	25,9	5,03	0,721	-2,9	0,587	-2,3	0,663	-2,26
0,3	33,7	0,86	0,9	-1,34	0,719	-1,17	0,824	-0,97
0,6	22,6	1,14						
0,3	27,8	5,7	0,875	-1,53	0,835	-0,3	1,05	0,85
0,6	39,7	2,37	1,082	0,32	1,064	1,94	1,243	2,47