

CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO

**NÍVEIS ANDROGÊNICOS DE MULHERES
COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. ALOÍSIO JOSÉ BEDONE

**UNICAMP
2002**

CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO

**NÍVEIS ANDROGÊNICOS DE MULHERES
COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. ALOÍSIO JOSÉ BEDONE

**UNICAMP
2002**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

P658n

Pinto, Cristina Laguna Benetti
Níveis androgênicos em mulheres com falência
ovariana prematura / Cristina Laguna Benetti Pinto.
Campinas, SP: [s.n.], 2002.

Orientador: Aloísio José Bedone
Dissertação (Doutorado) Universidade Estadual
de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Andrógenos. 2. Menopausa. 3. *Menopausa
precoce. 4. Testosterona. I. Aloísio José Bedone.
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluna: CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO

Orientador: Prof. Dr. ALOÍSIO JOSÉ BEDONE

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 16/12/2002

Dedico esta tese ...

... à minha família: Ricardo, Juliana e Henrique

... aos meus pais: Eunice e Sérgio

*O amor de filho fundamenta-se na proteção e cresce com os exemplos,
O amor de mulher nasce da paixão e solidifica-se na admiração e no companheirismo,
O amor de mãe é incondicional, profundo e eterno.*

*O sentimento do amor é reservado aos que entendem
o sentido de unir, crescer e completar.*

Agradecimentos

Ao Dr. Luis Guilherme Bahamondes

Ao Dr. Luis Alberto Magna

Pelo incentivo e sobretudo pela incontestável ajuda.

À Dra Lúcia Helena Simões da Costa Paiva

Pelas valiosas sugestões.

*O conhecimento envaidece,
O amor constrói,
A solidariedade dignifica, enobrece.*

*À enfermeira Celi, Maria José, ao Renato,
a toda equipe de enfermagem do Ambulatório de Planejamento Familiar,
pela coleta de sangue das pacientes deste estudo.*

APOIO FINANCEIRO

Este estudo teve o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 01/03864-9.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	15
1.1. Andrógenos - fisiologia	15
1.2. Falência Ovariana Prematura	24
1.3. Falência ovariana prematura e andrógenos	33
2. Objetivos	37
2.1. Objetivo geral	37
2.2. Objetivos específicos	37
3. Sujeitos e Métodos.....	38
3.1. Desenho do Estudo.....	38
3.2. Tamanho da Amostra.....	38
3.3. Seleção de Sujeitos.....	39
3.4. Variáveis e Conceitos.....	42
3.5. Instrumento para coleta de dados.....	46
3.6. Análise de dados.....	46
3.7. Aspectos éticos	47
4. Resultados	48
4.1. Características da amostra	48
4.2. Avaliação comparativa dos níveis médios de testosterona segundo o estado gonadal das mulheres	49
4.3. Avaliação comparativa dos níveis médios de testosterona livre segundo o estado gonadal das mulheres.....	50
4.4. Avaliação comparativa dos níveis médios de androstenediona segundo o estado gonadal das mulheres	51
4.5. Avaliação comparativa dos níveis médios de dehidroepiandrosterona (DHEA) segundo o estado gonadal das mulheres.....	52
4.6. Avaliação comparativa dos níveis médios de sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) segundo o estado gonadal das mulheres	53
4.7. Avaliação comparativa dos níveis médios de 17 hidroxiprogesterona (17OH) segundo o estado gonadal das mulheres	54

4.8. Avaliação comparativa dos níveis médios de SHBG segundo o estado gonadal das mulheres	55
4.9. Análise de correlação entre as variáveis no grupo de mulheres com Falência Ovariana Prematura	55
4.10. Análise de correlação entre as variáveis no grupo de mulheres férteis.....	57
4.11. Análise de correlação entre as variáveis no grupo de mulheres após a menopausa..	58
4.12. Análise de correlação entre a variável idade e os andrógenos DHEA e SDHEA, associando-se os grupos de mulheres: Fértil e Pós-Menopausa e FOP e Pós-Menopausa	59
5. Discussão.....	60
6. Conclusões	80
7. Referências Bibliográficas.....	81
8. Bibliografia de Normatizações	91
9. Anexos	92
9.1. Anexo 1 - Ficha de Coleta de Dados	92
9.2. Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	94

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

17OH	17 hidroxiprogesterona
A	Androstenediona
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DP	Desvio Padrão
FOP	Falência Ovariana Prematura
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
LH	Hormônio Luteinizante
PMP	Pós-menopausa
R	Coefficiente de Correlação Linear de Pearson
SDHEA	Sulfato de Dehidroepiandrosterona
SHBG	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
T	Testosterona ou Testosterona Total
TL	Testosterona Livre
Tmenopausa	Tempo de menopausa ou de Falência Gonadal
α	Alfa
Δ	Delta

Resumo

A reposição androgênica é tema controverso. Dentre as indicações de tal reposição encontram-se as mulheres que apresentam falência ovariana prematura. A real deficiência androgênica destas é, porém, pouco estudada e freqüentemente comparada à deficiência da menopausa natural. Este estudo teve como objetivo estabelecer o perfil androgênico de mulheres com falência ovariana prematura. Para tanto, foram avaliadas 30 mulheres com falência ovariana prematura, atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas, quanto aos níveis de testosterona total, testosterona livre, androstenediona, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, 17 hidroxiprogesterona e SHBG. Estas mulheres foram comparadas a um grupo de 30 mulheres no menacme, pareadas pela idade e índice de massa corporal e comparadas a um grupo de 30 mulheres após a menopausa, pareadas por tempo de falência gonadal. Na análise estatística foi utilizada análise da variância complementada pelo teste de Tukey e teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, complementado pelo teste de Mann-Whitney. A associação entre as variáveis foi estudada pela

análise de correlação simples (Pearson). Os resultados mostraram que os níveis de androstenediona foram significativamente inferiores na falência ovariana prematura quando comparadas ao grupo de mulheres no menacme, enquanto que os níveis de dehidroepiandrosterona e sulfato de dehidroepiandrosterona assemelharam-se nos dois grupos. Quando comparadas à menopausa natural, observaram-se níveis de androstenediona semelhantes nos dois grupos, níveis de dehidroepiandrosterona e sulfato de dehidroepiandrosterona significativamente maiores no grupo de falência ovariana prematura. A testosterona de mulheres com falência ovariana prematura não diferiu dos dois grupos de controle. Não se observaram diferenças também nos níveis de 17 hidroxiprogesterona, testosterona livre e SHBG. Estes dados mostram que as mulheres com falência ovariana prematura comportam-se de maneira diferente que as dos dois grupos de controle, constituindo-se em um grupo a merecer atenção individualizada.

Summary

Androgenic replacement is a controversial issue. Among the indications for androgen replacement therapy are women presenting with premature ovarian failure. The actual androgenic deficiency of these women is, nevertheless, less studied and is frequently compared to the deficiency found in natural menopause. The aim of this study was to establish the androgenic profile of women with premature ovarian failure. Thirty women diagnosed with premature ovarian failure (POF) evaluated at the Endocrinologic Gynecology Outpatient of the Obstetrics and Gynecology Department at UNICAMP were evaluated for total serum testosterone, free testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, 17 hydroxiprogesterone and SHBG levels. These women were compared to a group of 30 women at reproductive age, paired by age and body mass index, and were also compared to a group of 30 postmenopausal women, paired by the length of gonadal failure. For statistical analysis, analysis of variance complemented by the Tukey test and Kruskal-Wallis nonparametric test complemented by the Mann-Whitney test were used. The association between the variables was studied using a simple correlation

analysis (Pearson's). The results showed that the androstenedione level of women with POF was below to levels seen in women during reproductive age, while the dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate levels were similar in the two groups. When compared to postmenopausal women, similar androstenedione levels were observed in both groups and higher levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate were observed in the POF group. Testosterone levels in the group studied were no differences of both control groups. No differences in 17 hydroxiprogesterone, free testosterone and SBHG levels were observed. These data showed that women with premature ovarian failure are differently from both control groups and comprise a group deserving specific attention.

1. Introdução

1.1. Andrógenos - fisiologia

A compreensão do climatério tem embasado e sustentado cada vez com mais clareza os reais benefícios e a necessidade da reposição estro-progestativa quando o organismo feminino já não é capaz de manter níveis adequados destes hormônios.

Mais recentes são os estudos dos níveis androgênicos e das indicações e/ou necessidade de sua reposição na saúde da mulher. Muitas dúvidas existem, em grande parte porque suas propriedades anabólicas benéficas não podem ser separadas dos efeitos androgênicos, ou seja, de sua capacidade de estimular características fenotípicas masculinas, tão temíveis para as mulheres. Nenhum esteróide, entretanto, é puramente anabólico ou androgênico (WILSON e GRIFFIN, 1980; MOORADIAN et al., 1987; BAGATELL e BREMNER, 1997; BACHMANN, 1999).

Andrógenos são esteróides sexuais com 19 carbonos, produzidos a partir do colesterol. Na mulher durante o menacme são produzidos pelos ovários e supra-renais. Os andrógenos ovarianos são importantes não apenas como precursores obrigatórios dos estrógenos, mas também como produtos secretórios clinicamente atuantes. Os andrógenos do ovário são a dehidroepiandrosterona (DHEA), a androstenediona (A) e a testosterona (T), que são secretados principalmente pelo tecido estromal derivado das células tecais (JUDD e YEN, 1973; MACDONALD et al., 1976; HANING et al., 1989; SPEROFF et al., 1995a).

O córtex supra-renal secreta três grupos de hormônios esteróides: os glicocorticóides, os mineralocorticóides e os esteróides sexuais. Normalmente, a produção de esteróides sexuais pela supra-renal é menos importante do que a produção de estrógenos e andrógenos pelas gônadas (JUDD e YEN, 1973; SPEROFF et al., 1995a). A supra-renal produz DHEA, sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), androstenediona e testosterona.

A conversão periférica da androstenediona em testosterona responde por aproximadamente 50% do nível de testosterona circulante. A testosterona restante é produzida no ovário (cerca de 25%) e na supra-renal (25%), exceto no período ovulatório, quando a contribuição ovariana aumenta em 10% a 15%. Em muitos tecidos, como nos folículos pilosos, há conversão da testosterona para um metabólito ativo, a 5-alfa-dehidrotestosterona (SPEROFF et al., 1995b).

A androstenediona é produzida em partes iguais pelo ovário e supra-renal. Quanto à DHEA, 90% é produzida na supra-renal e apenas 10% no ovário, sendo

que o SDHEA é de produção exclusiva da supra-renal. Por conversão periférica, aproximadamente 30% do SDHEA são convertidos em DHEA (HANING et al., 1989), cerca de 7% da DHEA são convertidas em androstenediona e subseqüentemente em testosterona e, em menor quantidade, em estrógenos (MACDONALD et al., 1976).

Os efeitos dos andrógenos são dependentes da fração deles que circula livremente, uma vez que a maior parte circula ligada a uma proteína transportadora dos hormônios sexuais, a *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) ou à albumina (SPEROFF et al., 1995b).

Os níveis de testosterona em mulheres normais são cerca de dez vezes mais baixos que os dos homens (BAGATELL e BREMNER, 1997). Do ponto de vista de atividade biológica, os andrógenos mais importantes são a testosterona e principalmente seu metabólito produzido exclusivamente por conversão periférica, a dehidrotestosterona. A androstenediona tem cerca de 10% a 20% da atividade androgênica da testosterona, a DHEA somente 5% e a SDHEA possui atividade androgênica ainda mais fraca (SPEROFF et al., 1995b).

Vários são os efeitos biológicos e fisiológicos dos androgênios ao longo da vida das mulheres. O hiperandrogenismo durante a diferenciação sexual intra-útero (semanas 7 a 14 da gestação) pode levar à masculinização de fetos femininos com o desenvolvimento de características sexuais masculinas em diferentes graus. Os androgênios supra-renais estimulam o desenvolvimento de pêlos corporais e pubianos na época da puberdade (adrenarca). Podem, ainda,

desencadear um papel na modulação da função sexual feminina (BAGATELL e BREMNER, 1997). Os efeitos dos andrógenos na função sexual são conhecidos há muitos anos. Em 1942, em estudo duplo-cego controlado com placebo, observou-se que a testosterona, além de reduzir os fogachos da mulher na pós-menopausa, restaurava também o desejo sexual (GREENBLATT, 1942).

Em mulheres com ciclos menstruais normais encontrou-se relação entre os níveis de andrógenos circulantes e o desejo sexual (SCHIAVI, 1996). Também foi relatado maior desejo sexual concomitante ao pico de secreção de testosterona no meio do ciclo, mas, devido ao grande número de variações hormonais durante a ovulação, é difícil atribuir esta resposta sexual exclusivamente aos níveis androgênicos (BANCROFT et al., 1983).

Outro estudo mostrou que a administração de testosterona durante o período fértil de mulheres com diminuição do interesse sexual produziu um aumento de tal interesse, com maior frequência de atividade sexual e orgasmo (BANCROFT e SKAKKEBAED, 1979).

Em termos fisiológicos gerais, os androgênios aumentam a retenção de nitrogênio, a massa corporal magra, a massa óssea e o peso corporal (atividade anabólica). Têm a capacidade de estimular as características fenotípicas e sexuais secundárias masculinas (atividade androgênica) em doses supra-fisiológicas (WILSON e GRIFFIN, 1980; MOORADIAN et al., 1987).

Com relação à atividade anabólica, os andrógenos parecem ter participação na prevenção da osteoporose. Em estudo duplo-cego, randomizado, mulheres com idades entre 21 e 60 anos submetidas à histerectomia e ooforectomia bilateral receberam estrógeno ou associação de estrógeno e andrógeno por dois anos, durante os quais se monitorizou as densidades minerais ósseas da coluna lombar e do colo do fêmur, além de outros parâmetros. A perda óssea foi prevenida em ambos os grupos, porém observou-se um significativo aumento da densidade óssea na coluna com a associação de estrógeno e andrógeno (WATTS et al., 1995).

Os efeitos dos andrógenos no osso podem ser consequência de uma ação androgênica direta ou podem ser mediados pela transformação dos andrógenos em estrógenos (SMITH et al., 1994). Quanto à ação direta, os osteoblastos possuem receptores androgênicos possibilitando uma atuação sobre as células ósseas (COLVARD et al., 1989; KASPERK et al., 1989), afetando várias funções osteoblásticas, incluindo proliferação, fator de crescimento, produção de citocinas, produção da matriz óssea. A quantificação deste efeito anabólico ao longo da vida da mulher ainda é motivo de muito debate (ORWOLL, 1996).

Ainda dentre os efeitos dos andrógenos nas mulheres, deve-se lembrar que o hiperandrogenismo durante a vida reprodutiva pode expressar-se por alterações menstruais tais como anovulação, hirsutismo, acne, alopecia frontal, clitoromegalia, alteração da voz, aumento da massa muscular (VERMEULEN, 1998). Mulheres com hiperandrogenismo, como na síndrome dos ovários

policísticos, podem ter redução do colesterol de alta densidade (HDL) e aumento do colesterol de baixa densidade (LDL). A produção ovariana de andrógenos pode ser estimulada por hiperinsulinismo. Através da interação com receptores IGF, a insulina aumenta a produção de andrógenos, possivelmente pela indução de luteinização estromal, podendo assim participar da patogênese da hipertecose (NAGMANI et al., 1986; AGORASTOS et al., 1995).

E mais, alguns estudos em animais têm demonstrado que DHEA e SDHEA podem ter efeito protetor contra doenças auto-imunes, diabetes e câncer (DAYNES e ARANEO, 1992; SCHWARZ e PASHKO, 1995).

Tem-se levantado hipóteses de que níveis elevados de DHEA e SDHEA em mulheres após a menopausa possam aumentar o risco de câncer de mama, enquanto baixos níveis de DHEA e SDHEA estariam mais associados com câncer de mama em mulheres na pré-menopausa. Os reais mecanismos desta discrepância ainda não são bem entendidos, mas tem-se sugerido que na pós-menopausa, quando os esteróides da supra-renal são os precursores do estrógeno via conversão periférica, níveis elevados de DHEA e SDHEA poderiam aumentar os níveis de estrógeno circulante e contribuir para o desenvolvimento do câncer de mama. Já nas mulheres na pré-menopausa, os níveis de DHEA e SDHEA não parecem ser tão determinantes nos níveis circulantes de estrona e estradiol. É provável que existam diferentes mecanismos de atuação na pré e na pós-menopausa (GORDON et al., 1990; HELZLSOUER et al., 1992).

Da mesma forma que com todos os hormônios sexuais, também os níveis androgênicos alteram-se ao longo da vida da mulher. Sabe-se que dois fatores primordiais estão envolvidos nestas alterações: a idade e a menopausa (BACHMANN, 1999).

Após a menopausa, os níveis circulantes de androstenediona são cerca de 50% dos níveis observados em período anterior à menopausa (VERMEULEN, 1980; LONGCOPE et al., 1986; BACHMANN, 1999). Do que ainda é produzido, a maior parte vem da adrenal, com apenas uma pequena parte secretada pelos ovários (SPEROFF et al., 1995c).

Os níveis de testosterona não decrescem de forma importante e em muitas mulheres, nos primeiros anos pós-menopausa, os ovários podem secretar mais testosterona que na pré-menopausa. Provavelmente isto se deve ao maior estímulo pelas gonadotrofinas, em especial o LH, sobre o tecido estromal ovariano. Os níveis de testosterona, porém, podem estar diminuídos, pois a conversão periférica a partir da androstenediona é menor (VERMEULEN, 1980; DOWSETT et al., 1988; VERMEULEN, 1998;).

Quanto à DHEA, os dados são controversos. Embora a maioria dos trabalhos tenha mostrado queda relacionada apenas à idade (CARLSTROM et al., 1988; SPEROFF et al., 1995c; VERMEULEN, 1998), existem dados de redução de cerca de 75% nos níveis de DHEA após a menopausa natural (BACHMANN, 1999).

A concentração de SDHEA começa a diminuir já aos 30 anos, e por volta dos 70, seu nível plasmático em mulheres é de cerca de 20% da concentração plasmática aos 20 anos (ORENTREICH et al., 1984).

A influência da idade nos níveis de androstenediona e testosterona após a menopausa ainda é controversa. Enquanto alguns acreditam que esta influência ocorra, outros atribuem significado apenas à menopausa (VERMEULEN, 1980; LONGCOPE et al., 1986).

Como a DHEA e o SDHEA, precursores da androstenediona e testosterona, diminuem com a idade, poderia esperar-se uma redução nos níveis de testosterona e androstenediona em função da idade, o que não tem sido demonstrado e estes níveis mantêm-se constantes (SPEROFF et al., 1995c).

A menopausa não altera o metabolismo dos andrógenos, mas a aromatização da DHEA, androstenediona e testosterona para estrona e estradiol aumenta com a idade. Portanto, o metabolismo androgênico é mais afetado pela idade do que pela menopausa (LONGCOPE, 1998).

Todos estes dados motivaram estudos quanto à necessidade de reposição androgênica em mulheres após a menopausa e hoje discute-se muito as vantagens e desvantagens dessa terapia.

Os androgênios não são liberados para o tratamento de fogachos, pois os estudos não têm mostrado resultados que justifiquem este sintoma como

única indicação. Outros efeitos benéficos da reposição androgênica são, porém, relatados, como por exemplo uma redução da mastalgia e da ocorrência de cefaléia observados na reposição estro-progestativa (HENDRIX, 1997). Relata-se ainda melhora da libido, queixa comum das mulheres após a menopausa. Embora ainda não haja consenso, o nível de testosterona tem sido relacionado à sensação de bem-estar, presença de fantasias sexuais e à libido (SHERWIN e GELFAND, 1987). A redução do desejo sexual é a indicação mais clara e mais aceita de reposição combinada de estrógeno e andrógeno, em especial quando tal redução ocorreu no período imediatamente anterior ou imediatamente posterior à menopausa (SHERWIN, 2002). Também tem sido estudada e comparada a reposição estrogênica à reposição com associação de estrógeno e andrógeno em mulheres após a menopausa e sua atuação sobre a qualidade de vida, demonstrando melhora significativa no segundo grupo (SHERWIN, 2002).

Há, porém, um grupo de mulheres que, teoricamente, pode apresentar deficiência androgênica em época precoce de vida. É o grupo das mulheres com menopausa precoce ou falência ovariana precoce (FOP). Tal grupo tem merecido estudos comparativos ao de mulheres com menopausa em idade adequada ou comparativos a mulheres férteis da mesma faixa etária.

1.2. Falência Ovariana Prematura

Em 1939 surgiram as primeiras publicações relacionando uma elevação anormal nas gonadotrofinas urinárias em mulheres relativamente jovens e já na menopausa (HELLER e HELLER, 1939). Em avaliação de 20 mulheres com “menopausa precoce”, em 1950 descreveu-se a associação entre amenorréia antes dos 40 anos com sinais de hipostrogenismo e doenças virais (ATRIA, 1950).

A falência ovariana prematura foi primeiramente definida por DE MORAES-RUEHSEN e JONES em 1967, como a tríade amenorréia, hipergonadotrofismo e hipostrogenismo em mulheres com idade menor que 40 anos (DE MORAES-RUEHSEN e JONES, 1967; JONES, DE MORAES-RUEHSEN, 1969). O conceito de que mulheres com menos de 40 anos com amenorréia hipergonadotrófica (FSH>40mIU/ml) deveria ter depleção de seus oócitos, foi introduzido poucos anos mais tarde, em 1973 (GOLDENBERG et al., 1973).

Três possibilidades são sugeridas para explicar a redução precoce dos folículos na FOP: a redução no número de células germinativas ainda intra-útero, uma acelerada atresia das células germinativas intra-útero ou uma destruição acelerada das células germinativas durante a vida (DE MORAES-RUEHSEN e JONES, 1967). Assim, a dinâmica das células germinativas e o desenvolvimento dos folículos ovarianos constituem a base da FOP.

O processo normal de atresia folicular denomina-se apoptose ou morte celular programada. Embora a regulação deste processo ainda não seja totalmente conhecida, estudos têm sugerido que as gonadotrofinas, os estrógenos, o fator de crescimento, as citocinas, a reorganização da actina do citoesqueleto e o óxido nítrico “salvem” as células foliculares da apoptose (AMSTERDAM et al., 1997). Em contraste, o fator de necrose tumoral alfa e os andrógenos são conhecidos estimuladores do programa de “suicídio celular” (KAIPIA e HASSUEH, 1997). Há ainda outras evidências de diversos fatores que também agiriam na regulação da apoptose, incluindo os genes familiares BCL-2 e ICE (BILLIG et al., 1996). A alteração na taxa de apoptose poderia, portanto, resultar em falência ovariana e seu desvendamento auxiliaria no entendimento, elucidação e tratamento desta disfunção.

Quanto à incidência, os dados não são coincidentes. DE MORAES-RUEHSEN e JONES, 1967, encontraram que entre 300 mulheres apresentando amenorréia, 7% tinham FOP. ALPER et al., 1986, estimaram que em 5% a 10% das mulheres com amenorréia secundária o diagnóstico é FOP. COULAM et al., 1986, examinaram 1.858 mulheres que viviam em Rochester, Minnesota, e calcularam que o risco de FOP era de cerca de uma em 100 mulheres até os 40 anos e de uma em 1.000 até os 30 anos de idade. Dentre as mulheres com amenorréia primária, o diagnóstico de FOP ocorreu em 10% a 28% e dentre as amenorréias secundárias, em 4% a 18% (ANASTI, 1998).

Como várias características enquadram-se nesta definição, para especificar melhor as diferenças clínicas desta entidade, REBAR e CONNOLLY (1990) avaliaram 115 mulheres com idade abaixo de 40 anos, amenorréia de três ou mais meses e FSH > 40mIU/ml em dois diferentes momentos, atendidas entre 1978 e 1988, subdividindo-as de acordo com a característica da amenorréia ser primária ou secundária. Observaram que os sintomas de deficiência estrogênica, gravidez prévia ao diagnóstico e evidência de ovulação pós-diagnóstico incidiam mais nas mulheres com amenorréia secundária, enquanto que as alterações do desenvolvimento de características sexuais secundárias e anormalidades no cariótipo incidiam mais nas com amenorréia primária. Os grupos não se diferenciaram estatisticamente quanto as doenças auto-imunes coexistentes, densidade mineral óssea reduzida, sangramento induzido por progesterona e gravidez posterior ao diagnóstico.

A etiologia desta desordem é, em muitos casos, ainda desconhecida. As várias causas de FOP podem ser assim agrupadas (REBAR, 1994):

1) Etiologia genética e citogenética

- A) Falência ovariana prematura familiar**
- B) Alterações estruturais ou ausência de um cromossomo "X"**
- C) Trissomia do "X" com ou sem mosaico**
- D) Em associação com miotonia distrófica**

2) Ação de agentes físicos

- A) Radiação ionizante**
- B) Quimioterapia**
- C) Infecções virais**
- D) Fumo**
- E) Ooforectomia**

3) Defeitos enzimáticos

- A) Deficiência da 17 α hidroxilase**
- B) Galactosemia**

4) Distúrbios imunes

- A) Em associação com outros distúrbios auto-imunes**
- B) Isolado**
- C) Aplasia congênita do timo**

5) Defeitos na estrutura ou ação das gonadotrofinas

- A) Secreção de gonadotrofinas biologicamente inativas**
- B) Defeito na subunidade α ou β**
- C) Defeito no receptor ou pós receptor das gonadotrofinas**
- D) Inibidores competitivos da FSH**

6) Idiopática

Estas causas podem, didaticamente, ser subdivididas em duas categorias distintas: pacientes com depleção folicular e pacientes com disfunção folicular (ANASTI, 1998). Assim, uma deficiência inicial de folículos primordiais ou uma taxa de atresia folicular aumentada poderia resultar em FOP por depleção de folículos iniciais.

A perturbação do complexo mecanismo de regulação da migração de células germinativas, proliferação de oogônias e iniciação da meiose para formação de folículos primordiais pode resultar em uma redução no contingente folicular inicial. Este processo, embora ainda obscuro, poderia ocorrer por alteração genética através de mutação autossômica/somática (MANOVA e BACHVAROVA, 1991; DUNCAN et al., 1995) do gene que controla estes passos ou estar associado a hipoplasia do timo (PALLER, 1987).

O aumento na velocidade de atresia folicular pode ser resultado de anormalidades do cromossomo "X", ocorrendo em pacientes com cariótipo normal (com pequenas deleções ou adições ao cromossomo "X") ou mosaicos de "X" (45,XO/46,XX, 46,XX/47,XXX), fazendo supor que são necessários dois cromossomos "X" intactos e ativos para o correto desenvolvimento folicular (ZINN et al., 1993).

A galactosemia, uma doença autossômica recessiva rara em que há deficiência na enzima galactose 1 fosfatase uridiltransferase (GALT), cursa com lesões hepatocelular, ocular, renal e neurológica pelo acúmulo de galactose e seus metabólitos e há trabalhos mostrando que até 80% destas pacientes apresentam

FOP. Sugeriu-se inicialmente que a galactose induziria a um decréscimo no número inicial de oogônias, mas há autores que questionam este dado. O exato mecanismo - depleção folicular, disfunção folicular ou anormalidades das gonadotrofinas – permanece obscuro e necessita ser elucidado (LEVY et al., 1984).

Os agentes quimioterápicos agem e são eficazes por destruir células em divisão. As conseqüências advindas destes agentes dependem da idade do indivíduo que os recebe, da dose e do tipo de droga utilizada. Os agentes alquilantes têm grande poder de lesão ovariana. Ao utilizarem ciclofosfamida, mulheres com menos de 40 anos só se tornam amenorréicas com o dobro da dose necessária para levar mulheres com mais de 40 anos à amenorréia (APPERLY e REDDY, 1995). Por outro lado, na pré-puberdade há uma relativa resistência aos agentes alquilantes.

O desenvolvimento de FOP após radioterapia depende da idade do paciente e da dose recebida sobre os ovários. Doses de 600 cGy ou mais levam à FOP a quase totalidade das mulheres com mais de 40 anos de idade. Porém, da mesma forma que com os quimioterápicos, há uma sensível diferença individual na resposta aos agentes. Algumas toxinas também resultam em destruição de folículos. A mais estudada é o fumo (COOPER et al., 1995).

Quanto ao potencial destrutivo dos vírus sobre os ovários, embora se acredite em sua ação, a demonstração em humanos nem sempre é fácil. Há relatos de casos de ooforite precedendo a instalação da FOP. Em uma análise retrospectiva de pacientes com FOP, encontrou-se 35% de pacientes relatando

infecções como varicela, shigelose e malária, prévias ao desenvolvimento da FOP (REBAR e CONNOLLY, 1990). Durante uma epidemia de parotidite, encontrou-se incidência de 3% a 7% de ooforite. Cita-se ainda a infecção por citomegalovírus, principalmente entre mulheres com AIDS, como causa de falência ovariana. Porém, a real incidência de FOP devido à infecção viral permanece incerta, seja pela investigação retrospectiva que dificulta a cronologia dos processos, seja pela dificuldade na realização de biópsia de ovário, que confirmaria o diagnóstico (ANASTI, 1998).

Há um outro grupo de mulheres com FOP em que os ovários têm oócitos e folículos aparentemente normais, mas que não respondem adequadamente ao nível de gonadotrofinas. Há, portanto, uma disfunção folicular. Em muitos casos, a causa da disfunção folicular ainda não pode ser determinada, mas há grupos em que ela pode ser esclarecida. Tais causas conhecidas seriam as deficiências enzimáticas, defeitos na estrutura ou ação das gonadotrofinas e seus receptores e distúrbios imunes.

Defeitos nas enzimas colesterol desmolase, 17 alfa hidroxilase, 17-20 desmolase e enzima aromatase podem causar alterações na síntese de estrógenos, resultando em puberdade tardia, amenorréia primária e elevação nos níveis de gonadotrofinas, apesar da existência de folículos primordiais nos ovários (ANASTI, 1998).

Pacientes com deficiência de colesterol desmolase raramente chegam à idade adulta devido à incapacidade para produzir qualquer esteróide biologicamente

ativo. Mulheres com deficiência de 17 alfa hidroxilase desenvolvem hipertensão, hiponatremia e falência ovariana secundária à insuficiência adrenal. Na deficiência da 17-20 desmolase, as mulheres apresentam FOP e não mostram sinais clínicos da insuficiência adrenal (ANASTI, 1998).

Descreveram-se também famílias com deficiência na enzima aromatase. As mulheres apresentam puberdade tardia, amenorréia hipergonadotrófica e cistos ovarianos (MORISHIMA et al., 1995). Na deficiência de galactose 1 fosfatase uridiltransferase, como já citado, discute-se se um dos mecanismos de FOP seria uma disfunção folicular.

Alterações na estrutura, secreção ou metabolismo e ação das gonadotrofinas são a base da FOP em algumas mulheres. A alteração na forma molecular do FSH com conseqüente redução de sua bioatividade levando à acelerada atresia folicular, é uma rara causa de FOP. Tal conceito baseia-se na evidência de que níveis normais de gonadotrofinas ou gonadotrofinas com ação normal são necessários no desenvolvimento normal do ovário (GULYAS et al., 1977; SILVA DE SÁ et al., 1988).

Interferência com a ação do FSH no ovário, defeito no receptor ao FSH, anticorpo contra receptor de FSH ou defeito no “sistema” pós-receptor, também são relatados. Um quadro bem conhecido é o dos ovários resistentes ou Síndrome de Savage, em que há alteração em nível de receptor, sem resposta ovariana ao estímulo pelas gonadotrofinas (AITTOMAKI et al., 1996; LATRONICO et al., 1996).

Quanto aos distúrbios imunes, vários são associados à amenorréia hipergonadotrófica. Cita-se alopecia, anemia hemolítica e perniciosa, asma, hepatite crônica ativa, Doença de Crohn, *diabetes mellitus*, glomerulonefrite, Doença de Addison, hipoparatiroidismo, hipofisite, púrpura trombocitopênica idiopática, artrite reumatóide juvenil, Síndrome de Sjögren, Síndrome de má-absorção, poliendocrinopatias (tipos I e II), cirrose biliar primária, alterações quantitativas de imunoglobulinas, lúpus eritematoso sistêmico, tireoidopatias, vitiligo, *miastenia gravis* (LA BARBERA et al., 1988).

As alterações no sistema imune podem induzir FOP secundariamente à deleção de folículos ou a uma alteração na função ovariana. O mecanismo de inter-relação destas patologias é complexo. As evidências da interferência da imunologia na FOP são muitas, como a associação entre FOP e outras doenças auto-imunes; a presença de anticorpos antiovário, anti-receptor de gonadotrofinas, anticélulas esteroídeas, antizona pelúcida, outros anticorpos antiórgão não específico e antiórgão específico; as evidências histológicas de ooforite; a associação com doenças infecciosas; a alteração da função ovariana após terapia imunossupressiva, todas induzindo falência ovariana (ANASTI, 1998).

Mulheres com FOP são tratadas com reposição estro-progestativa (REBAR, 1994; ANASTI, 1998), à semelhança das mulheres após a menopausa. Os benefícios da tradicional reposição com estrógeno e progesterona são bem documentados e incluem a redução ou eliminação dos sintomas vasomotores, proteção contra osteoporose, prevenção da atrofia urogenital, proteção contra

doenças como Alzheimer, câncer colo-retal e melhora das funções cognitivas (BACHMANN, 1999). Embora até pouco tempo atrás a redução do risco de doenças cardiovasculares fosse citada como benefício da reposição estro-progestativa, após o estudo WHI 2002 tal indicação tem sido refutada para mulheres após a menopausa, devendo também ser questionada na FOP até que estudos específicos para este grupo de mulheres sejam realizados.

1.3. Falência ovariana prematura e andrógenos

Mais recentes são as publicações sobre os benefícios da reposição androgênica. Há crescentes evidências sugerindo que mulheres já na menopausa e em uso de andrógenos referem alívio de muitos sintomas, talvez secundários à deficiência androgênica, como a fadiga, redução do desejo sexual, redução do bem-estar, sintomas freqüentemente atribuídos a fatores psicológicos e ambientais. Não se sabe ainda se a ação terapêutica da reposição de testosterona é mediada pela testosterona e pelo seu metabólito, a 5α dihidrotestosterona, ou por sua conseqüente aromatização a estrógeno (DAVIS, 1999). Dentre as possíveis candidatas à reposição androgênica, podem figurar as mulheres com FOP (DAVIS, 1999).

Não são muitos os estudos sobre os níveis séricos dos andrógenos na FOP. Lembrando que as principais fontes produtoras de andrógenos são os ovários e as supra-renais e que os primeiros estão mais sujeitos à interferência da menopausa, enquanto que os segundos dependem mais da influência da

idade, os estudos objetivam comparar tais níveis em mulheres de mesma idade e com ciclos menstruais normais ou em mulheres na menopausa.

Uma das publicações mais antigas, datada de 1993, compara os níveis androgênicos na FOP (n=7) com um grupo controle de mulheres férteis de mesma idade (n=6). Neste, administrou-se dexametazona, seguida por teste de estímulo com ACTH. Avaliaram-se os níveis de pregnenolona, 17 hidroxipregnenolona e DHEA (precursores da via $\Delta 5$) e progesterona, 17 hidroxiprogesteronona e androstenediona (precursores da via $\Delta 4$), além dos produtos finais testosterona e cortisol. Os resultados não mostraram diferenças significativas para os precursores da via $\Delta 5$ e para o cortisol. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas para os intermediários da via $\Delta 4$ e para a testosterona. Isto mostra que na FOP as adrenais compensaram a produção total dos passos iniciais da esteroidogênese, como demonstrado pela resposta da via $\Delta 5$ (BERMUDEZ et al., 1993).

Também com o propósito de avaliar níveis androgênicos, um estudo comparou mulheres com FOP a igual número de mulheres após a menopausa, com o mesmo tempo de falência gonadal e comparou-as a mulheres possuidoras de ciclos menstruais normais, com índice de massa corpórea normal e mesma idade cronológica. Foram dosados 17 hidroxiprogesteronona (17OH), androstenediona, testosterona, SDHEA e fator de crescimento insulina-like (IGF-1). Quando se comparou FOP e controles normais houve significativa redução na 17OH, androstenediona e testosterona, comprovando a influência

do estado gonadal, mas não houve diferença no SDHEA. Com relação à pós-menopausa, não se encontrou diferença na 17OH, androstenediona e testosterona, mas os níveis de SDHEA foram significativamente mais baixos na pós-menopausa que na FOP ou nos controles normais, mostrando a influência do fator idade. Quanto ao nível de IGF-1, estes estiveram significativamente mais altos na FOP que na pós-menopausa e nos controles. Os níveis de SHBG foram estatisticamente diferentes apenas entre controles férteis e pós-menopausa, estando menor no segundo grupo (HARTMANN et al., 1997).

Resultado um pouco diferente revelou outro estudo, em que a comparação de mulheres com FOP a mulheres-controle normais mostrou redução não só da androstenediona, testosterona e 17OH, mas também de SDHEA nas portadoras de FOP (DOLDI et al., 1998).

A FOP é uma entidade com relevada repercussão na vida das mulheres que a apresentam e, na visão dos autores deste estudo, não deve ser vista como “menopausa precoce” ou estudada aliada ao grupo de mulheres na menopausa. De etiologia nem sempre determinável, engloba vários processos que culminam com a ausência de folículos funcionantes nos ovários.

Parece claro que o entendimento básico da fisiologia desta patologia ajudará a desvendar e a criar novas alternativas terapêuticas e talvez meios de reconhecer precocemente mulheres que desenvolverão tal falência. Quem sabe, até bloquear esta evolução.

O objetivo deste estudo foi contribuir para o conhecimento do perfil androgênico de um certo grupo de mulheres com FOP: o grupo de mulheres que tiveram desenvolvimento puberal normal, gônadas funcionantes e que, em um certo momento, deixaram de produzir estrógeno e progesterona. Como exposto, poucos são os autores que se dedicaram a tal avaliação.

Espera-se que este estudo e vários outros da mesma linha auxiliem em respostas futuras quanto às conseqüências da deficiência androgênica, quando ela de fato ocorrer, e quanto à necessidade ou não da reposição de andrógenos.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar o perfil androgênico de mulheres acometidas por falência ovariana prematura (FOP).

2.2. Objetivos específicos

1. Comparar o nível dos andrógenos: testosterona total, testosterona livre, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, androstenediona, 17 hidroxiprogesterona e de SHBG de mulheres com FOP com os níveis de mulheres com ciclos menstruais regulares pareadas por idade e Índice de Massa Corpórea (IMC).
2. Comparar os níveis dos andrógenos: testosterona total, testosterona livre, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, androstenediona, 17 hidroxiprogesterona e de SHBG de mulheres com FOP aos níveis de mulheres na pós-menopausa, pareadas pelo tempo decorrido entre a última menstruação e a admissão ao estudo.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do Estudo

Estudo tipo “corte transversal”

3.2. Tamanho da Amostra

Foram avaliadas 30 mulheres com falência ovariana prematura.

Os dois grupos-controle foram compostos por 30 mulheres com ciclos menstruais espontâneos e normais e 30 mulheres após a menopausa.

O cálculo do tamanho da amostra baseou-se em buscar um número de indivíduos que permitisse encontrar diferenças entre as médias das dosagens hormonais dos grupos controle e estudo, com intervalos de confiança (IC) 95%, ($\alpha = 5\%$), cuja amplitude (d) fosse satisfatoriamente pequena. Amplitudes pequenas significam estimativas precisas das diferenças entre as médias.

Utilizando os resultados do estudo de HARTMANN et al. (1997), foram calculados IC 95% para as diferenças entre as médias, fixando-se as médias e desvios padrões encontrados neste estudo e utilizando-se tamanhos amostrais de 30 pacientes para cada grupo. Tal tamanho amostral produziu, portanto, IC 95% com amplitudes satisfatoriamente pequenas.

3.3. Seleção de Sujeitos

3.3.1. Grupo de Estudo

Participaram do grupo de estudo 30 mulheres com FOP atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e que preencheram os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir.

– Critérios de inclusão

- idade na admissão ao estudo ≤ 40 anos
- menarca espontânea até os 16 anos e data da última menstruação há pelo menos 12 meses da data de inclusão no estudo
- nível de FSH ≥ 40 mUI/ml em duas dosagens em datas distintas
- não utilização de medicação hormonal há três meses ou mais

– **CrITÉrios de exclusão**

- foram excluÍdas as mulheres submetidas à histerectomia e/ ou ooforectomia, acometidas por doenÇas crônicas, radioterapia ou quimioterapia prévias, além das que utilizassem medicamentos que pudessem alterar a produção hormonal.

3.3.2. Grupos de Controle

Foram dois os grupos de controle: o de mulheres no menacme, com ciclos menstruais regulares e o de mulheres após a menopausa.

3.3.2.1 Grupo de controle de mulheres no menacme, com ciclos menstruais regulares ou férteis

Composto por 30 mulheres com menstruações regulares (intervalos de 24 a 35 dias) selecionadas entre as mulheres que procuraram atendimento no Ambulatório de Ginecologia Geral ou no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp. Este grupo recebeu a denominação de grupo de controle de mulheres no menacme, ou mulheres em idade fértil ou ainda grupo de férteis, sendo esta última denominação para seguir o padrão utilizado em várias publicações internacionais, as quais foram comparados os resultados deste estudo.

– **CrITÉrios de inclusão**

- menstruações regulares a cada 24 a 35 dias
- ter a mesma idade em anos (\pm 1 ano) e IMC no mesmo grupo (IMC= < **20**: baixo peso, **20 a 25**: normal, **26 a 30**: sobrepeso, > **30**: obesidade) que uma mulher do grupo de estudo,  qual foi pareada.

– **CrITÉrios de exclusão**

- foram excluídas as mulheres acometidas por doenças crnicas, submetidas à radioterapia ou quimioterapia prévias, ou que utilizassem medicamentos que pudessem alterar a produção hormonal.

3.3.2.2 Grupo de controle de mulheres na pós-menopausa (PMP)

Foram selecionadas para compor este grupo 30 mulheres com menopausa natural atendidas no Ambulatório de Menopausa ou no Ambulatório de Ginecologia Geral do Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp de acordo com os crterios de inclusão e exclusão descritos abaixo:

– **CrITÉrios de inclusão**

- data da última menstruação após os 50 anos e há pelo menos 12 meses
- não estar utilizando medicação hormonal há três meses ou mais

- apresentar o mesmo tempo em anos desde a data da última menstruação até a data da admissão ao estudo que uma mulher do grupo de estudo, à qual foi pareada

– **Critérios de exclusão**

- foram excluídas as mulheres submetidas à histerectomia e/ou ooforectomia, acometidas por doenças crônicas, radioterapia ou quimioterapia prévias, ou que estivessem utilizando medicamentos que pudessem alterar a produção hormonal.

3.4. Variáveis e Conceitos

3.4.1. Variáveis Independentes

- **FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA (FOP)** – caracterizada por mulheres que apresentaram menarca espontânea até os 16 anos de idade, amenorréia há 12 meses ou mais, última menstruação em idade ≤ 40 anos, níveis de FSH elevados (≥ 40 mUI/ml) em duas dosagens e em datas distintas.
- **PÓS-MENOPAUSA (PMP)** - caracterizada pela última menstruação espontânea há 12 meses ou mais da data de inclusão ao estudo e em idade ≥ 50 anos.
- **MENACME ou “FÉRTEIS”** - caracterizada por ser composta por mulheres em idade fértil e que apresentavam ciclos menstruais regulares variando entre 24 e 35 dias (TRELOAR et al., 1970; VOLLMAN, 1977).

3.4.2. Variáveis de Controle

- **IDADE** – definida como o número de anos completos na data de admissão ao estudo.
- **ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)** – obtido pela relação entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros. Caracterizado e estratificado de acordo com o resultado em quatro grupos: < **20**: baixo peso, **20 a 25**: normal, **26 a 30**: sobrepeso, > **30**: obesidade.
- **TEMPO DE MENOPAUSA** ou **TEMPO DE FALÊNCIA GONADAL (T menopausa)** – definido como o número de anos completos decorridos a partir da data da última menstruação até a data de admissão ao estudo.

3.4.3. Variáveis Dependentes

- **Nível sérico de T** – definido como a concentração de testosterona total obtida através de eletroquimioluminescência e quantificada em ng/dl.
- **Nível sérico de TL** – definido como a concentração de testosterona livre obtida através de radioimunoensaio e quantificada em pg/ml.
- **Nível sérico de A** – definido como a concentração de androstenediona obtida através de radioimunoensaio e quantificada em ng/ml.
- **Nível sérico de DHEA** – definido como a concentração de dehidroepiandrosterona obtida através de radioimunoensaio e quantificada em ng/ml.
- **Nível sérico de SDHEA** – definido como a concentração de sulfato de dehidroepiandrosterona obtida através de radioimunoensaio e quantificada em ng/ml.

- **Nível sérico de 17 OH** – definido como a concentração de 17 hidroxiprogesterona obtida através de radioimunoensaio e quantificada em ng/ml.
- **Nível sérico de SHBG** – definido como a concentração de SHBG obtida através de imunofluorometria a tempo resolvido e quantificada em nmol/l.

3.4.4. Coleta e processamento de dados

As 90 mulheres foram selecionadas como já descrito anteriormente.

Todas as pacientes, na apresentação inicial, foram informadas do conteúdo do estudo. As que aceitaram participar voluntariamente, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2) e seus dados de identificação foram inseridos em ficha individual (Anexo 1).

Após, foram orientadas sobre a coleta de exames que se realizou entre o terceiro e o nono dia do ciclo menstrual para as mulheres que menstruavam, e em dia preestabelecido para os grupos de estudo e de controle de mulheres após a menopausa.

As coletas para dosagens foram realizadas através de punção venosa, estando as pacientes em jejum de quatro horas ou mais e no período da manhã, utilizando punção de veia periférica com retirada de 20ml de sangue. Após centrifugação, os soros foram separados em tubos para alíquotas de 1,5ml a 2,0ml, com tampa, rotulados, armazenados e congelados, para a realização de todas as dosagens após o término das coletas.

Os resultados das dosagens foram transferidos para a ficha de cada paciente (Anexo 1). Um programa de entrada de dados foi elaborado para a criação de um arquivo. Os dados foram digitados e corrigidos com testes de consistência.

3.4.5. Dosagens hormonais

As dosagens dos hormônios testosterona, testosterona livre, androstenediona, 17 hidróxiprogesterona, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona e SHBG foram realizadas na Central de Radioimunoensaio de São Paulo (CRIESP) utilizando-se *kits* comerciais disponíveis mundialmente, todas em duplicata e com controles de qualidade internos e externos.

Assim sendo, para os exames de testosterona livre, 17 OH progesterona, androstenediona, DHEA e SDHEA, foram utilizados *kits* de radioimunoensaio da marca *Diagnostic Systems Laboratories* (DSL), com sede em Webster, TX. Os coeficientes de variação (CV) interensaios previstos pelo fabricante, são respectivamente de 7,3% a 9,7% para a TL; 3,2% a 7,5% para a 17OH; 6,0% a 9,8% para a Androstenediona, 3,8% a 8,6% para a DHEA e 4,8% a 5,3% para o SDHEA.

O ensaio de testosterona total foi realizado em Eletroquimioluminescência com o equipamento *Elecsys* de marca Roche, com CV previsto de 5,6%. Já o ensaio de SHBG foi realizado com imunofluorometria a tempo resolvido – *Delphia*- de marca Perkins Elmer, cujo CV interensaio varia de 8,2% a 10,1%.

3.5. Instrumento para coleta de dados

Foi utilizada uma ficha para a coleta de dados previamente testada, conforme Anexo 1 e subdividida para cada grupo estudado como grupo de estudo, grupo-controle 1 (férteis) e grupo-controle 2 (pós-menopausa).

3.6. Análise de dados

A comparação das médias entre os três grupos foi feita pela análise da variância (ANOVA), seguida pelo teste de Tukey quando se detectou diferença significativa.

Esta comparação foi complementada pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguida pelo teste de Mann-Whitney, quando a diferença foi significativa. A utilização dos testes não paramétricos visou complementar o teste da hipótese nula na situação de eventual desvio da distribuição normal de alguma variável em um dado grupo, além do limite do poder do teste de hipótese paramétrico.

A associação entre as variáveis, dentro de cada grupo, foi estudada pela análise de correlação simples (Pearson).

Adotou-se, para a comprovação de significância, o valor de 5% ($p < 0,05$) (ARMITAGE, 1974).

3.7. Aspectos éticos

As participantes do estudo receberam todas as orientações sobre o conteúdo e a finalidade do mesmo e assinaram, voluntariamente, um termo de consentimento pós-informação (Anexo 2). Foram cumpridos os princípios da DECLARAÇÃO DE HELSINKI, 2000 e a Resolução 196/96 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1996). O estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

4. Resultados

4.1. Características da amostra

O grupo estudado foi composto por 30 mulheres apresentando falência ovariana prematura, com média de idade de 34,4 anos, semelhante à média de idade do grupo de mulheres férteis. Estes dois grupos foram semelhantes também em relação ao IMC.

O grupo de estudo foi pareado ainda ao grupo de mulheres após a menopausa, ao qual se assemelhou quanto ao tempo decorrido desde a última menstruação até a admissão ao estudo.

TABELA 1
Características das mulheres dos grupos de FOP, Férteis e Pós-Menopausa (n = 30 em cada grupo)

	FOP		Férteis		PMP	
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP
Idade	34,4	5,2	34,5	5,5	55,1	3,9
IMC	24,7	5,0	24,4	4,6	-	-
T. menopausa	5,4	3,8	-	-	5,4	3,8

\bar{X} = média em anos
DP= desvio padrão

IMC= índice de massa corpórea
T. menopausa= tempo, em anos, decorrido desde a última menstruação

4.2. Avaliação comparativa dos níveis médios de testosterona segundo o estado gonadal das mulheres

Os níveis de testosterona das mulheres com FOP não diferiram estatisticamente dos níveis de mulheres férteis ($p = 0,2428$) e dos níveis de mulheres após a menopausa. A comparação dos níveis médios de testosterona mostrou diferença significativa apenas entre os grupos pós-menopausa e fértil, sendo os níveis de testosterona 34% menores nas mulheres na pós-menopausa (Tabela 2).

TABELA 2

Comparação dos níveis de testosterona total (ng/dl) entre os grupos de mulheres férteis, com FOP e mulheres após a menopausa (n=30 em cada grupo)

Grupos	Média	DP
Férteis	26,61*	12,56
FOP	22,81	10,19
PMP	17,54*	7,74

$p = 0,0049$ (análise da variância)

$p = 0,0182$ (Kruskal-Wallis)

* diferença significativa ($p=0,0055$)

4.3. Avaliação comparativa dos níveis médios de testosterona livre segundo o estado gonadal das mulheres

Os níveis plasmáticos de testosterona livre não mostraram diferença significativa entre os três grupos estudados através da análise da variância e do teste de Kruskal-Wallis (Tabela 3).

TABELA 3

Comparação dos níveis médios de testosterona livre (pg/ml) entre os grupos de mulheres férteis, com FOP e mulheres após a menopausa (n=30 em cada grupo)

Grupos	Média	DP
Férteis	0,88	0,36
FOP	0,89	0,38
PMP	0,79	0,32

p = 0,4816 (análise da variância)

p = 0,4299 (Kruskal-Wallis)

4.4. Avaliação comparativa dos níveis médios de androstenediona segundo o estado gonadal das mulheres

A diferença entre os valores médios de androstenediona, segundo o teste de Tukey, só foi significativa entre os grupos de mulheres férteis e mulheres após a menopausa.

Por serem amostras heterogêneas utilizou-se ainda do teste de Mann-Whitney, confirmando-se as mesmas diferenças. Porém, através da aplicação deste teste, verificou-se que os níveis de androstenediona também eram de forma significativamente diferentes entre os grupos de mulheres com falência ovariana prematura e de mulheres férteis (Tabela 4).

TABELA 4
Comparação dos níveis de androstenediona (ng/ml)
entre os grupos de mulheres férteis, com FOP e
mulheres após a menopausa (n = 30 em cada grupo)

Grupos	Média	DP
Férteis	1,63*#	0,75
FOP	1,28#	0,52
PMP	1,04*	0,41

p=0,0007

*diferença significativa (p=0,0037 segundo teste de Tukey e p=0,0012, pelo teste de Mann-Whitney)

diferença significativa (p=0,0459) pelo t. Mann-Whitney)

4.5. Avaliação comparativa dos níveis médios de dehidroepiandrosterona (DHEA) segundo o estado gonadal das mulheres

Os níveis de dehidroepiandrosterona não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de mulheres com falência ovariana prematura e de mulheres férteis, enquanto que o das mulheres na pós-menopausa foi estatisticamente diferente dos dois outros grupos, tendo apresentado níveis 50% menores que os do grupo das mulheres férteis e 40% menores que os níveis de DHEA do grupo das mulheres com FOP (Tabela 5).

TABELA 5

Comparação dos valores de dehidroepiandrosterona (ng/ml) entre os grupos de mulheres férteis, com FOP e mulheres após a menopausa (n = 30 em cada grupo)

Grupos	Média	DP
Férteis	7,25*	4,45
FOP	5,98#	2,75
PMP	3,60* #	1,91

p=0,0001

* p=0,0001 (teste de Mann-Whitney)

p=0,0006 (teste de Mann-Whitney)

4.6. Avaliação comparativa dos níveis médios de sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) segundo o estado gonadal das mulheres

Novamente observou-se a presença de diferença significativa entre os grupos de mulheres após a menopausa e de falência ovariana prematura, de mulheres após a menopausa e de mulheres férteis, sendo os níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona das mulheres após a menopausa menores do que os níveis verificados nos dois outros grupos, FOP e férteis.

Utilizando-se de teste não paramétrico, os grupos de mulheres com falência ovariana prematura e mulheres férteis também não diferiram quanto aos níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona, confirmando-se diferenças significantes entre os grupos de mulheres após a menopausa e falência ovariana prematura e entre os grupos de mulheres após a menopausa e férteis (Tabela 6).

TABELA 6

Comparação dos níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona (ng/ml) entre os grupos de mulheres férteis, com FOP e mulheres após a menopausa (n = 30 em cada grupo)

Grupos	Média	DP
Férteis	838,38*	421,2058
FOP	723,70#	332,0930
PMP	432,53*#	207,4892

p=0,00001

*diferença significativa (p=0,001) pelo teste de Mann-Whitney

diferença significativa (p=0,003) pelo teste de Mann-Whitney

4.7. Avaliação comparativa dos níveis médios de 17 hidroxiprogesterona (17OH) segundo o estado gonadal das mulheres

Os níveis de 17 hidroxiprogesterona foram semelhantes nos três grupos estudados, isto é, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela 7).

TABELA 7

Comparação dos valores médios de sulfato de 17 hidroxiprogesterona (ng/ml) entre os grupos de mulheres férteis, com FOP e mulheres após a menopausa (n=30 em cada grupo)

Grupos	Média	DP
Férteis	1,00	0,62
FOP	0,88	0,46
PMP	0,95	0,91

p = 0,7923

4.8. Avaliação comparativa dos níveis médios de SHBG segundo o estado gonadal das mulheres

Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de SHBG entre os grupos estudados (Tabela 8).

TABELA 8
Comparação dos valores médios de SHBG (nmol/l)
entre os grupos de mulheres férteis, com FOP e
mulheres após a menopausa (n=30 em cada grupo)

Grupos	Média	DP
Férteis	67,03	30,21
FOP	64,06	37,94
PMP	58,09	26,64

$p=0,5459$

4.9. Análise de correlação entre as variáveis no grupo de mulheres com Falência Ovariana Prematura

Analisou-se a associação entre as diversas variáveis estudadas, observando-se correlação significativa e positiva entre a idade e o IMC, indicando que mulheres com FOP à medida que se tornam mais velhas apresentam IMC maior, enquanto

que se observou correlação inversa entre IMC e SHBG, isto é, quanto maior o IMC, menor o nível de SHBG.

Entre o tempo de menopausa e DHEA e entre tempo de menopausa e 17OH progesterona observou-se correlação inversa, isto é, quanto maior o tempo de falência gonadal, menores os níveis de 17OH progesterona e DHEA destas mulheres (Tabela 9).

TABELA 9
Análise de correlação simples (Pearson) entre as variáveis estudadas para o grupo de mulheres com FOP

Variáveis	Idade		IMC		T menopausa		SHBG	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Idade	--	--	0,36	0,047	-0,01	0,944	-0,16	0,387
IMC	0,36	0,047	--	--	0,78	0,680	-0,58	0,001
Tmenopausa	-0,13	0,944	0,78	0,680	--	--	-0,13	0,480
SHBG	-0,16	0,387	-0,58	0,001	-0,13	0,480	--	--
TT	-0,16	0,375	0,21	0,244	-0,22	0,233	-0,27	0,136
TL	-0,04	0,824	0,12	0,509	-0,18	0,339	-0,30	0,102
A	-0,12	0,500	-0,24	0,188	-0,26	0,149	0,11	0,541
17OH	0,14	0,940	-0,27	0,144	-0,46	0,010	0,30	0,103
DHEA	-0,19	0,314	-0,20	0,270	-0,38	0,036	0,15	0,401
SDHEA	-0,14	0,452	0,27	0,886	-0,13	0,480	-0,27	0,138

4.10. Análise de correlação entre as variáveis no grupo de mulheres férteis

Analisando-se a associação entre as diferentes variáveis observou-se correlação negativa entre a idade e androstenediona e entre a idade e DHEA. Também houve correlação negativa entre os mesmos hormônios e o IMC, o que indica que quanto maior a idade ou quanto maior o IMC, menores os níveis de androstenediona e DHEA. O IMC esteve ainda correlacionado positivamente com a idade das mulheres do grupo férteis, indicando que à medida que estas mulheres tornaram-se mais velhas, apresentaram maior IMC (Tabela 10).

TABELA 10
Análise de correlação simples (Pearson) entre as
variáveis estudadas para o grupo de mulheres férteis

Variáveis	Idade		IMC		SHBG	
	R	p	R	P	R	p
Idade	--	--	0,50	0,005	-0,32	0,084
IMC	0,50	0,005	--	--	0,30	0,106
SHBG	-0,32	0,084	0,30	0,106	--	--
TT	-0,27	0,148	-0,17	0,371	0,05	0,764
TL	-0,14	0,435	0,01	0,919	-0,18	0,921
A	-0,50	0,040	-0,36	0,055	0,22	0,238
17OH	-0,20	0,269	-0,33	0,076	-0,10	0,564
DHEA	-0,61	<0,0001	-0,47	0,009	0,18	0,318
SDHEA	-0,30	0,104	-0,21	0,256	0,10	0,596

4.11. Análise de correlação entre as variáveis no grupo de mulheres após a menopausa

Analisando-se a associação entre as variáveis estudadas, observou-se correlação positiva entre idade e tempo de menopausa. Correlação positiva também foi obtida entre a idade e a testosterona (TT), isto é, quanto maior a idade das mulheres após a menopausa maior o nível de testosterona. A testosterona e a androstenediona mostraram associação inversa com SHBG, denotando que quanto maior o nível de SHBG menores os níveis destes dois hormônios

TABELA 11
Análise de correlação simples (Pearson) entre as variáveis estudadas para o grupo de mulheres após a menopausa

Variáveis	Idade		T menopausa		SHBG	
	R	p	R	p	R	p
Idade	--	--	0,65	<0,0001	-0,13	0,493
Tmenopausa	0,65	<0,0001	--	--	0,05	0,754
SHBG	-0,13	0,493	0,05	0,754	--	--
TT	0,58	0,010	0,13	0,490	-0,42	0,021
TL	0,12	0,521	-0,03	0,842	-0,34	0,064
A	0,28	0,132	0,11	0,532	-0,42	0,019
17OH	0,12	0,498	-0,05	0,770	-0,005	0,976
DHEA	0,07	0,713	-0,28	0,125	-0,21	0,252
SDHEA	0,22	0,235	-0,04	0,794	0,03	0,853

4.12. Análise de correlação entre a variável idade e os andrógenos DHEA e SDHEA, associando-se os grupos de mulheres: Fértil e Pós-Menopausa e FOP e Pós-Menopausa

Analisando-se os grupos em que a idade constituiu fator de diferenciação, observou-se que a idade foi um importante fator de determinação para os andrógenos DHEA e SDHEA, de forma que, quanto maior a idade das mulheres destes grupos, menor o nível circulante destes hormônios (Tabela 12).

TABELA 12

Análise de correlação entre a variável idade e os andrógenos DHEA e SDHEA, associando-se os grupos de mulheres: Fértil e Pós-Menopausa e FOP e Pós-Menopausa (n=60 em cada grupo)

Grupos	Idade	
	R	p
Fértil + PMP		
DHEA	-0,59	<0,001
SDHEA	-0,53	<0,001
FOP + PMP		
DHEA	-0,45	<0,001
SDHEA	-0,44	<0,001

5. Discussão

O conhecimento da fisiologia do climatério, período de transição da vida da mulher decorrente do esgotamento dos folículos ovarianos, é de grande importância para alicerçar a prevenção e o tratamento de distúrbios decorrentes da deficiência hormonal.

Inúmeros estudos reforçam os potenciais benéficos da reposição estrogênica, quer no tratamento dos sintomas, quer na prevenção de doenças como a osteoporose, na redução do risco de fraturas, na diminuição da incidência do câncer de cólon, benefícios com relação à doença de Alzheimer, disfunção do aparelho geniturinário, entre outros. Em que pesem a grande euforia com tais benefícios e o reconhecimento da existência de “pontos negativos”, recentemente a imprensa médica e leiga ressaltaram estrondosamente também os riscos advindos da TRH.

Só há pouco tempo a deficiência androgênica tem sido estudada, e novamente no período que sucede a menopausa, em especial pela existência

de situações em que a reposição apenas estrogênica não é suficiente para o tratamento, situações em que a reposição androgênica poderia teoricamente melhorar os resultados. Atribui-se a importância dos andrógenos após a menopausa não só à sua ação direta nos tecidos, mas também a uma ação indireta através da conversão da androstenediona e da testosterona a estrógeno no fígado, rins e gordura.

Embora haja maior preocupação quanto à reposição androgênica, em especial pela possibilidade de desenvolvimento de manifestações virilizantes (acne, hirsutismo, alteração de voz), é imperioso admitir que ainda é grande o desconhecimento tanto com relação à real deficiência androgênica como com relação aos benefícios e/ou riscos potenciais oferecidos por sua reposição.

Em que pesem tantas incertezas, o que se vê em muitos estudos é a indicação de reposição androgênica em grupos escolhidos de mulheres, dentre os quais são frequentemente citadas as mulheres com falência ovariana prematura, com respaldo científico muitas vezes fornecido por avaliação unicamente de mulheres após a menopausa em idade usual.

Praticamente não existem estudos na literatura comparando os níveis androgênicos em mulheres com FOP e mulheres após a menopausa. Do mesmo modo, são escassas as publicações que comparam mulheres com FOP e mulheres no menacme com relação aos andrógenos. Os poucos estudos existentes mostram resultados conflitantes e tendem a apontar uma relação de equivalência entre mulheres com FOP e mulheres na menopausa, sugerindo que estes dois

grupos diferenciam-se das mulheres no menacme quando se avaliam os níveis androgênicos. Da interpretação apressada dos dados existentes na literatura, poder-se-ia concluir que as mulheres com FOP teriam níveis androgênicos parecidos com as mulheres na pós-menopausa, indicando que este grupo de mulheres jovens deveria merecer uma atenção especial em virtude das possíveis conseqüências de um estado hipoandrogênico.

Os resultados deste estudo foram um pouco diferentes. De forma resumida, tais resultados mostraram que as mulheres com falência ovariana prematura não se comportaram do mesmo modo que as mulheres na pós-menopausa com relação ao perfil androgênico e que, embora apresentem um certo grau de perda androgênica, aproximam-se muito mais do perfil das mulheres férteis. Dos andrógenos estudados, apenas a androstenediona esteve estatisticamente diferente entre as mulheres férteis e as com falência ovariana prematura, com queda de 21% dos níveis das primeiras com relação às segundas. Quanto aos demais andrógenos avaliados, observou-se que os níveis de DHEA e SDHEA eram significativamente maiores nas com falência ovariana prematura do que nas mulheres na pós-menopausa, e que os níveis de testosterona na FOP estiveram entre os obtidos nas mulheres férteis e após a menopausa, com tendência a diferença entre FOP e pós-menopausa, estando maior nas primeiras.

Analisando cada hormônio separadamente, com relação à **testosterona**, obtivemos níveis séricos em valores decrescentes na comparação entre mulheres no menacme, FOP e pós-menopausa, respectivamente. Entretanto, a análise

estatística somente mostrou diferença significativa entre os grupos de mulheres no menacme e após a menopausa, com queda de 34% dos níveis do primeiro para o segundo grupo.

Como já referido, as mulheres com FOP apresentaram níveis de testosterona que se situaram entre os valores dos dois grupos de controle. Embora sem significância estatística, verificamos uma tendência ($p=0,08$) a diferença entre os valores de testosterona nos grupos de FOP e pós-menopausa, com níveis de testosterona 23% menores neste último grupo. Estas observações permitem dizer que embora as mulheres com FOP situem-se entre os dois grupos, constituem um grupo mais próximo das mulheres no menacme do que das mulheres após a menopausa, com relação aos níveis de testosterona.

Tais resultados são conflitantes com os estudo de BERMUDEZ et al. (1993) e HARTMANN et al. (1997) que observaram níveis de testosterona menores nas mulheres com FOP do que em mulheres férteis e não observaram diferença entre FOP e menopausa, porém são coincidentes com dados de ELIAS et al. (1997) que, ao compararem 29 mulheres com FOP a 29 férteis de mesma idade, obtiveram níveis de testosterona semelhantes nos dois grupos.

A análise dos níveis séricos de testosterona nas mulheres com FOP e as outras variáveis estudadas mostraram que não houve correlação com a idade, o IMC e o tempo de falência gonadal. Isto significa que a produção ovariana deste andrógeno não diminuiu à medida que aumentou o tempo de falência gonadal neste grupo de mulheres.

Outra constatação com relação aos níveis séricos de testosterona pode ser feita a partir destes resultados no que diz respeito à função ovariana após a menopausa. Neste grupo, observou-se a presença de correlação positiva com a idade, isto é, os níveis de testosterona aumentaram à medida que a idade aumentou.

Muito se tem discutido a respeito da indicação ou não de ooforectomia profilática após a menopausa. Embora a testosterona seja produzida também na supra-renal e por conversão periférica, após a menopausa cerca de 50% a 60% da testosterona circulante geralmente resulta da secreção direta do ovário (VERMEULEN, 1976; LINDGREN, 2000). O elemento básico da esteroidogênese ovariana neste período da vida é o estroma que, sob estímulo do LH elevado, produz testosterona e androstenediona.

Levando-se em consideração relatos de que os ovários continuariam a produzir testosterona em níveis normais até aproximadamente cinco anos após a menopausa e só então os níveis começariam a cair (BACHMANN, 1999), freqüentemente afirma-se que, sendo necessária uma cirurgia pélvica -por exemplo uma histerectomia após a menopausa-, deve-se preservar os ovários até cinco anos após a última menstruação, podendo optar-se pela retirada dos mesmos após este tempo, temendo um carcinoma de ovário. Também com relação a isto, o presente estudo aponta para outro sentido. Demonstramos uma redução de cerca de 34% nos níveis de testosterona na comparação entre férteis e pós-menopausa, porém após a menopausa não se observou correlação entre o tempo de menopausa e o nível androgênico, em intervalo de tempo de um a 14

anos. Os níveis médios de testosterona obtidos 14 anos após a menopausa foram muito semelhantes aos de um ano após a menopausa. Embora não se possa estabelecer uma conclusão taxativa por dispormos de um pequeno número de mulheres para cada intervalo de tempo, estes resultados sugerem que mais estudos, com maior número de casos, sejam realizados no sentido de comprovar de fato os benefícios e prejuízos da ooforectomia cinco anos após a menopausa. Na inexistência de uma indicação clara de ooforectomia, optamos, em vista dos dados aqui apresentados, pela conservação dos ovários ao realizar-se outra cirurgia pélvica em mulheres na pós-menopausa.

Encontramos respaldo também na afirmação de VERMEULEN (1980), que, ao comparar os níveis plasmáticos de mulheres após a menopausa natural com mulheres ooforectomizadas de mesma idade, demonstrou que, após a menopausa, o ovário continua produzindo pequenas quantidades de estrógeno e testosterona. Com relação à testosterona, observou-se que os ovários são muito importantes na manutenção dos níveis circulantes deste hormônio, que neste período de vida é mais dependente dos ovários do que na pré-menopausa, quando a conversão periférica representa metade da testosterona circulante. A queda da secreção da androstenediona, principal precursor da conversão periférica à testosterona, reduz a participação desta fonte nos níveis de testosterona.

Este estudo mostrou uma queda nas dosagens médias de testosterona das mulheres após a menopausa em comparação com as mulheres no menacme. Por outro lado, não houve relação entre os níveis de testosterona e a idade das

mulheres no menacme, diferente do que ocorreu com as mulheres após a menopausa, havendo inclusive uma correlação positiva entre estas duas variáveis, denotando que, após a menopausa, mulheres mais velhas têm maior produção de testosterona. Este aparente paradoxo talvez possa ser explicado pelo fato de haver uma redução dos níveis de testosterona no período que antecede a menopausa, época da vida que não foi avaliada neste estudo. Tal suposição baseia-se em publicações que referem um decréscimo nos níveis de testosterona na transição para a menopausa, de forma que os níveis obtidos entre os 40 e 50 anos de idade segundo estes estudos são aproximadamente 50% dos encontrados em mulheres entre os 20 e 30 anos de idade (ROGER et al., 1980; ZUMOFF et al., 1995). Tal fato foi também demonstrado em estudo prospectivo de cinco anos realizado com 59 mulheres em transição de pré a pós-menopausa, evidenciando que a androstenediona e a testosterona declinaram três anos antes da menopausa, enquanto que após a menopausa os níveis de testosterona flutuaram irregularmente, sem que uma correlação fosse demonstrada (OVERLIE et al., 1999).

Com relação à **testosterona livre**, não se observou diferença entre os grupos estudados. Sabendo-se que a testosterona livre representa uma pequena porcentagem da testosterona total de uma mulher normal (cerca de 1%), estando o restante ligado a proteínas carreadoras (30% ligadas à albumina e 69% ligadas a SHBG) e que a principal proteína carreadora da testosterona, a SHBG, apresentou níveis normais e semelhantes entre os três grupos, pode-se sugerir que a fração livre, disponível no plasma, não sofra alterações importantes

com as quedas da testosterona total observadas. Assim, a avaliação da testosterona livre não se revelou um marcador adequado do perfil androgênico de mulheres com FOP ou na pós-menopausa, isto é, mulheres nas quais se deseja avaliar uma teórica deficiência de andrógenos, reforçando o que se encontra na literatura com relação às análises de perfil hormonal em mulheres após a menopausa. Na quase totalidade dos trabalhos pesquisados não há referências aos níveis de testosterona livre.

Quando se avaliaram os níveis plasmáticos de **androstenediona**, encontramos resultados um pouco diferentes dos observados em relação aos níveis plasmáticos de testosterona. Se, em relação a esta última, os grupos de mulheres férteis e com FOP assemelhavam-se, com relação à androstenediona observamos diferenças entre os mesmos. Os níveis de androstenediona estiveram mais elevados nas mulheres férteis, tanto em relação às mulheres com FOP como com relação às mulheres após a menopausa.

Os níveis plasmáticos de androstenediona são decorrentes de fontes ovariana e supra-renal de forma quase equitativa na mulher no menacme. Na pós-menopausa é a adrenal quem produz cerca de 70% da androstenediona circulante, com queda da produção ovariana (VERMEULEN, 1998). A produção decorrente da conversão periférica é pequena e mantém-se nas mesmas porcentagens após a menopausa. Os níveis de androstenediona na FOP que obtivemos revelaram um decréscimo de produção, sendo que o grupo de mulheres no menacme apresentou maiores níveis que os demais grupos. As mulheres

com FOP mostraram nível de androstenediona 21% menor do que os controles férteis, sem apresentar diferenças quando comparadas às mulheres após a menopausa. Quanto a estas últimas, a redução de androstenediona foi da ordem de 36% em relação ao grupo de férteis. Podemos dizer que, em números absolutos, as mulheres com FOP estiveram entre as mulheres no menacme e na pós-menopausa, porém muito mais próximas do grupo após a menopausa.

A avaliação da androstenediona foi a que mais refletiu a perda da função ovariana nas mulheres com FOP, no que se refere à produção androgênica. Esse dado foi estudado e bem documentado em mulheres após a menopausa por VERMEULEN (1980), sendo relatado que neste período da vida o ovário aumenta sua participação na produção de testosterona, mas reduz sua participação na produção de androstenediona. Como já citado, os níveis de androstenediona sofrem queda de produção nos três anos que antecedem a menopausa (OVERLIE et al., 1999).

Os níveis de androstenediona estiveram reduzidos em mulheres com FOP, comparativamente às férteis, também nos estudos de ELIAS et al., (1997) de HARTMANN et al., (1997) e de DOLDI et al. (1998).

Assim, podemos pensar que o estado gonadal seja um forte preditor do nível de androstenediona, que seria decorrente mais de produção pela gônada, não havendo “compensação” de sua produção pela supra-renal. Poderíamos supor ainda que, como a androstenediona é um “precursor” da testosterona no ovário, talvez haja um aumento na atividade da 17 β hidroxidesidrogenase,

enzima que converte androstenediona em testosterona, no sentido de produzir, no ovário, um andrógeno de maior potência.

Sabendo-se que a androstenediona e a testosterona são os principais andrógenos produzidos no ovário e que a perda da função gonadal faz com que a produção destes possa declinar, segundo alguns estudos, em até 50% na pós-menopausa, podemos dizer que nossos dados apontam nesta direção, ao evidenciar uma redução de 34% de testosterona total e 36% de androstenediona no grupo após a menopausa, quando comparado às mulheres férteis.

Porém, quando falamos em FOP verificamos não haver diferença nos níveis de testosterona, diferença apenas observada nos níveis de androstenediona quando comparada às férteis. Esse grupo de mulheres com FOP não se comporta, pelo menos em relação aos andrógenos, como o grupo de mulheres após a menopausa, o que faz com que se insista na abolição do termo menopausa precoce.

É importante ainda observar que os dados dos níveis de androstenediona foram estatisticamente diferentes entre os grupos de férteis e FOP, segundo o teste de Mann-Whitney, que realiza comparação entre os grupos, dois a dois. Se realizássemos o teste t de Student com o mesmo objetivo, a mesma diferença estatisticamente significativa seria observada ($p < 0,05$). A utilização do teste da análise da variância, complementado pelo teste de Tukey que analisa simultaneamente os três grupos, não detectou, no entanto, esta diferença. Mantidas as mesmas proporções entre os níveis de androstenediona dos três

grupos estudados, com uma amostra maior seria possível detectar como significativa esta diferença.

Esta análise faz com que se reflita sobre as conclusões aparentemente controversas de diferentes estudos, que talvez se manifestem assim pelo diferente tratamento estatístico empregado em cada um deles. Desse modo, todo resultado deve ser avaliado criteriosamente, além de norteado pelo método estatístico, também à luz das evidências clínicas que devem ser valoradas. No caso específico desta análise, parece plausível considerar como sendo significativa a diferença encontrada, pois sua importância clínica e, portanto, prática, decorre do fato de que as pacientes com FOP devem ser diferenciadas daquelas que são férteis e, da mesma forma, devem ser individualizadas daquelas após a menopausa. Isto enfatiza a idéia, aqui defendida, de que FOP constitui um terceiro grupo cujas características permitem individualizá-lo como único.

Os dados deste estudo com relação à produção androgênica dos ovários não corroboram alguns estudos que relataram uma redução mais importante da função ovariana na FOP do que após a menopausa (ELIAS et al., 1997). Neste ponto, uma outra discussão é importante. A publicação desses autores não deixou claro se no grupo de FOP estudado foram incluídas apenas mulheres com amenorréia secundária ou também as que apresentaram amenorréia primária. Entendemos que são situações clínicas diferentes, com um único ponto convergente, a diminuição da função gonadal. Na amenorréia primária incluem-se as disgenesias gonadais, ou seja, ovários com marcada atrofia da cortical,

constituindo um grupo de mulheres a ser avaliado separadamente das mulheres com FOP e amenorréia secundária e separadamente também das mulheres com menopausa natural.

Quando se pensa em DHEA e SDHEA, tem-se em mente a avaliação da função da supra-renal, principal fonte produtora de tais hormônios, uma vez que na mulher a DHEA tem apenas 10% de sua produção decorrente do ovário, enquanto que não há produção ovariana de SDHEA. A DHEA e o SDHEA são androgênios fracos, mas importantes precursores de androstenediona e testosterona, androgênios mais potentes, através de conversão periférica.

Com relação aos níveis de **dehidroepiandrosterona**, os dados deste estudo mostraram que as mulheres com FOP apresentam níveis mais elevados que o grupo de pós-menopausa e não evidenciaram diferenças quando se comparou FOP às férteis. Também estiveram diferentes os níveis de DHEA no grupo de férteis e após a menopausa. Quanto às quedas, podemos dizer que o nível de DHEA foi 50% menor na pós-menopausa do que no grupo de férteis, enquanto que a comparação entre FOP e pós-menopausa mostrou uma queda de 40% nos níveis do segundo grupo em relação a FOP. Embora não possamos afirmar taxativamente, esta diferença de 10% poderia ser parcialmente creditada a uma queda da produção ovariana, com manutenção da produção supra-renal. Como as mulheres com FOP são mais novas, baseados nos relatos de literatura concluímos que a produção de supra-renal seria maior nas mulheres com FOP do que nas mulheres mais velhas, com menopausa natural.

A mesma explicação, evidentemente, pode ser dada na comparação entre os níveis de DHEA nas mulheres férteis e após a menopausa.

Os relatos sobre o comportamento dos andrógenos na menopausa natural referem que o maior decréscimo androgênico é verificado com a DHEA, que pode ter redução da ordem de 75% (BACHMANN, 1999). O mesmo foi constatado com os resultados deste estudo, com queda de 50% dos níveis de DHEA após a menopausa, sugerindo, novamente, que o grupo de mulheres com FOP constitui um grupo à parte, bem diferente do grupo das mulheres após a menopausa.

O **sulfato de dehidroepiandrosterona** é o androgênio que melhor reflete a atuação das supra-renais, uma vez que é quase totalmente produzido por elas, como já destacado. Os resultados deste estudo mostraram que as mulheres com FOP apresentaram níveis mais elevados deste hormônio do que as mulheres após a menopausa e sem diferenças significativas quando comparadas às férteis. Também houve uma queda significativa deste hormônio no grupo de pós-menopausa quando comparado com os dois outros grupos. A redução do SDHEA foi da ordem de 48% e 40%, respectivamente, quando comparados às férteis e FOP.

Tais resultados revelam, portanto, uma menor atuação das supra-renais no grupo de pacientes após a menopausa, que constitui um grupo de maior idade que os demais. Muitos estudos referem que a secreção adrenal de DHEA e SDHEA não é afetada pelo estado de falência gonadal da menopausa natural,

relacionado o decréscimo de SDHEA à idade, com queda a partir dos 30 anos, e aos 70 anos os níveis seriam próximos de 20% do obtido nos jovens (ORENTREICH et al., 1984). Assim, as supra-renais sofreriam principalmente a influência da idade.

Portanto, com relação aos androgênios de origem adrenal, observamos um distanciamento ainda maior do grupo de mulheres com FOP em relação às mulheres na pós-menopausa. Neste estudo, os níveis do SDHEA foram aproximadamente 70% superiores nas mulheres com FOP do que nas mulheres na pós-menopausa. Por serem mulheres jovens, elas não manifestaram redução da atividade adrenal. O fato de manterem níveis adequados de SDHEA e DHEA poderia contribuir indiretamente para a elevação dos níveis de androstenediona e testosterona, através da conversão periférica.

A correlação entre a idade e os níveis de DHEA e SDHEA deveria mostrar uma influência da idade na produção destes hormônios, de acordo com as publicações que mostram claramente que a produção hormonal da supra-renal apresenta uma queda ao longo da vida. Inicialmente, os resultados deste estudo não revelaram esta correlação negativa para o SDHEA, em nenhum dos três grupos estudados. Com relação ao DHEA, observou-se tal correlação apenas no grupo de mulheres com FOP e no menacme. Em razão destes resultados, decidiu-se fazer uma análise reunindo-se os grupos. Primeiramente a variável idade foi analisada em relação ao grupo formado pela associação das mulheres férteis e após a menopausa. A mesma análise foi feita, em seguida, com a

associação das mulheres com FOP e na pós-menopausa. Estes agrupamentos procuraram evidenciar a influência do fator idade por períodos mais longos, para que se identificasse ou não a queda da função da adrenal ao longo da vida.

Ao juntarmos as mulheres do grupo de férteis ou menacme com as mulheres após a menopausa, obtivemos um coeficiente de correlação de -0,59 e -0,53 respectivamente para DHEA e SDHEA, o que indica que a idade representou um fator de determinação de 34% e 28%, o que significa dizer que a idade contribui nestes percentuais para a determinação final dos níveis séricos destes hormônios.

Com relação à associação de FOP e menopausa, a idade manifestou-se como um coeficiente de determinação de 20% sobre a DHEA e o SDHEA ($R = -0,45$ e $-0,44$ respectivamente).

Com a avaliação de uma faixa de idade mais ampla, a correlação negativa, ou seja, o decréscimo de produção ao longo da vida dos dois principais produtos da supra-renal foi observado, o que está em concordância com os relatos da literatura mundial. Os dados deste estudo não permitem que analisemos em que momento isto se dá ou até que faixa etária este decréscimo é importante, mas confirma a tendência de deficiência androgênica nas mulheres mais velhas.

Os níveis de **17 hidroxiprogesterona** não apresentaram diferenças entre os três grupos estudados. DOLDI et al. (1998), ao compararem 25 mulheres com FOP a 18 mulheres controles com ciclos regulares, demonstraram menores

níveis de 17OH no grupo de FOP. HARTMANN et al. (1997), avaliaram a 17 OH progesterona e obtiveram níveis mais elevados em mulheres férteis do que na FOP e na pós-menopausa. Nesses dois últimos grupos, os níveis médios estiveram maiores na FOP do que após a menopausa, embora tais dados não tenham sido significativos. O autor atribui esta diferença a uma mais alta atividade adrenal na FOP, talvez decorrente do fato de serem mulheres mais novas.

Nos resultados deste estudo estas diferenças não se revelaram de forma estatisticamente significativa. A 17 OH progesterona pode ser vista como um precursor da via $\Delta 4$ e, e não se revelou um marcador adequado de deficiência androgênica em mulheres em que tal deficiência seja decorrente de falência ovariana. A via $\Delta 4$ no ovário privilegia a produção de testosterona e de androstenediona, ao contrário do que ocorre na supra-renal. Por esta razão, a avaliação dos níveis séricos da 17 OH progesterona deve ser reservada para o diagnóstico de outras patologias, tais como a hiperplasia adrenal congênita em suas formas clássica e não clássica.

A tônica dos dados obtidos neste estudo é desvincular o grupo de mulheres com FOP do grupo de mulheres após a menopausa. Acreditamos que estes resultados deixem claro esta posição com relação à perda androgênica. A avaliação hormonal de mulheres com FOP não deve ser realizada analisando-as como mulheres após a menopausa. Muitos estudos poderiam reforçar esta posição ao abordarem outros aspectos da saúde destas mulheres. Deste modo, entendemos que os estudos que visem avaliar a sexualidade, o perfil lipídico e

suas repercussões sobre doenças cardiovasculares, alterações da densidade mineral óssea, repercussões da reposição hormonal sobre a mama, entre outros, devem procurar desvincular o grupo de mulheres com FOP das mulheres após a menopausa. Análises feitas englobando estes dois grupos heterogêneos poderão resultar em conclusões inadequadas.

Até pouco tempo atrás, os níveis androgênicos na mulher só eram aventados no contexto do hirsutismo e acne, esquecendo-se das funções fisiológicas destes hormônios. As discussões decorrentes da falência gonadal, o reconhecimento de que os esteróides ovarianos não são importantes apenas para a reprodução, mas também para o coração, osso, metabolismo, pele e muitos outros elementos do corpo feminino, e, em especial, a visão de que o ovário não produz apenas estrógenos, mas também androgênios, trouxe luz à avaliação da insuficiência androgênica.

Embora a FOP figure no grupo de mulheres com teórica indicação de reposição androgênica, as publicações, em sua maioria, apontam para a necessidade de reposição androgênica baseadas em dados oriundos de mulheres com menopausa natural, como se estes dois grupos fossem semelhantes.

A conscientização de que se deve prestar atenção à singularidade de cada mulher ou a cada alteração metabólica de forma individualizada, mostra o quanto é importante adequar condutas, especificamente para o grupo de FOP. Assim, se há perda da função ovariana na FOP, esta perda é primordialmente de produção estrogênica. Os níveis de estrógenos de uma mulher com FOP

assemelham-se aos de uma mulher após a menopausa. O mesmo não ocorre com relação aos androgênios. A perda androgênica de uma mulher com FOP é menor do que a observada na menopausa natural, quando se analisou a testosterona, o mais potente hormônio androgênico. Também com relação à produção da supra-renal, os níveis androgênicos na FOP foram superiores aos da menopausa natural.

Tais resultados não tiram a conotação de deficiência androgênica que está ligada ao diagnóstico de FOP, mas quantifica esta perda e alerta para a diferenciação deste grupo. Como a deficiência é menor, na discussão de riscos dela decorrentes e da necessidade de sua reposição, merece individualização de doses, matéria a ser ainda estudada. A idéia de uma só forma de reposição (“uma pílula para todas as mulheres”), que já não se aplica à reposição de estrógenos e progesterona, sem dúvida também não pode ser transportada aos andrógenos. Não há justificativa, portanto, para se propor de modo indiscriminado uma reposição androgênica em mulheres com falência ovariana prematura com as doses preconizadas para a mulher com menopausa natural. Mais grave ainda é a precipitada proposição de reposição com DHEA. As mulheres jovens com falência ovariana prematura não teriam indicação de tal reposição, em vista dos resultados que mostraram níveis de DHEA semelhantes aos do menacme.

Um aspecto importante a ser abordado e estudado é a possível piora da deficiência androgênica quando se faz reposição estrogênica. Mulheres com

FOP recebem reposição estrogênica para aliviar, prevenir e tratar as consequências decorrentes de um estado de hipoestrogenismo persistente.

A melhora dos níveis de estrogênio no organismo acarreta uma melhora nos níveis de SHBG e redução de LH. Devido à redução do LH, há menor estímulo à esteroidogênese pelo estroma ovariano, com menor produção de testosterona. Além disso, a melhora dos níveis de SHBG reduz a fração de testosterona livre circulante, isto é, a testosterona ativa. Estudo de CASSON et al. (1997), em mulheres após a menopausa que recebiam reposição estrogênica, mostrou queda de 42% dos níveis séricos de testosterona. Este estudo revelou ainda redução dos níveis de SDHEA da ordem de 23%, sugerindo uma ação do estrogênio na supra-renal, tema bastante controverso. Tais dados vêm, cada vez mais frequentemente, embasando a necessidade de reposição de andrógenos ovarianos e supra-renais, mostrando uma exacerbação da deficiência endógena androgênica com a reposição estrogênica.

Não foram encontrados estudos com os mesmos objetivos em mulheres com FOP. Embora com menor queda na produção de androgênios, a persistência de tal deficiência por muitos anos poderia trazer consequências ainda não avaliadas após longo tempo da perda da função gonadal e da reposição estrogênica.

Apesar das evidências substanciais de que é necessário prudência no tratamento de uma eventual deficiência androgênica, deve-se ter em mente que os andrógenos desempenham importantes ações biológicas nas mulheres. Embora as complicações da deficiência androgênica ainda não tenham sido bem

definidas, já há substanciais evidências de alguns benefícios de tal reposição no período de vida após a menopausa.

É preciso individualizar os estudos para o grupo de mulheres com FOP, em que, embora em menor grau, esta deficiência ocorre em mulheres em faixa etária precoce, podendo manifestar-se por muito tempo durante suas vidas. Impõem-se novos estudos, prospectivos, que possam quantificar as repercussões a médio e longo prazo. O fato de observarmos que estas mulheres, em muitos sentidos, aproximam-se das mulheres no menacme, não significa dizer que elas não precisam de reposição androgênica ou de um rigoroso acompanhamento médico, com o objetivo de prevenir as conseqüências de tal deficiência.

No momento em que o ginecologista deixa para trás a posição de especialidade primordialmente cirúrgica para assumir o papel de especialidade médica voltada para a qualidade de vida, medicina preventiva, preocupando-se com todas as condições que afetem o corpo feminino influenciadas pelos hormônios ovarianos, a individualização das necessidades deve ser praticada à exaustão.

Dentro desta perspectiva, as conclusões do presente estudo podem contribuir para que as mulheres com falência ovariana prematura tenham uma abordagem diferenciada, pois constituem um grupo de mulheres diferentes das do menacme e das com menopausa natural. Mais uma vez fica evidente a necessidade de se ressaltar: falência ovariana prematura não é menopausa precoce.

6. Conclusões

1. Os níveis de androstenediona foram menores no grupo com FOP quando comparados aos das mulheres no menacme. Os níveis de testosterona total, testosterona livre, DHEA, SDHEA e, 17 hidroxiprogesterona e SHBG foram semelhantes nos dois grupos.
2. Os níveis de DHEA e SDHEA foram maiores no grupo com FOP quando comparados aos das mulheres após a menopausa. Os níveis de testosterona total, testosterona livre, androstenediona, 17 hidroxiprogesterona e SHBG foram semelhantes nos dois grupos.

7. Referências Bibliográficas

AGORASTOS, T.; ARGYRIADIS, N.; FRAGGIDS, G.; VAKIANI, A.; ZOURNATZI, V.; BONTIS, J. Postmenopausal virilization due to ovarian hyperthecosis. **Arch Gynecol Obstet**, 256:209-11, 1995.

AITTO MAKI K.; HERVA R.; STENMAN U.H.; JUNTUNEN K.; YLOSTALO P.; HOVATTA O.; de la CHAPELLE A. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-Stimulating hormone receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**, 81: 3722-6, 1996.

ALPER, M.M.; GARNER, P.R.; SEIBEL, M.M. Premature ovarian failure. **J Reprod Med**, 31:699-708, 1986.

AMSTERDAM, A.; DANTES, A.; SELVARAJ, N.; AHARONI, D. Apoptosis in steroidogenic cells: structure-function analysis. **Steroids**, 62:207-11, 1997.

ANASTI, J.N. Premature ovarian failure: an update. **Fertil Steril**, 70:1-15, 1998.

APPERLY, J.F.; REDDY, N. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemotherapy. **Blood Rev**, 9:93-116, 1995.

ARMITAGE, P. **Statistical methods in medical research**. 2^a ed., New York, John Wiley & sons, 1974. 504p.

ATRIA, A. La menopausia precoz y tratamiento hormonal. **Rev Med Chil**, 78:373-7, 1950.

BACHMANN, G.A. Androgen cotherapy in menopause: evolving benefits and challenges. **Am J Obstet Gynecol**, 180:307-11, 1999.

BAGATELL, C.J.; BREMNER, W.J. Androgen and progestogen effects on plasma lipids. **Prog Cardiovasc Dis**, 38:255-71, 1995.

BAGATELL, C.J.; BREMNER, W.J. Androgen effects on behaviour in men and women. **Endocrinologist**, 7:97-102, 1997.

BANCROFT, J.; SKAKKEBAEK, N.E. Androgens and human sexual behaviour. Ciba Foundation Symposium. 62nd, Amsterdam: Excerpt Medic; 1979. p.209-26

BANCROFT, J.; SANDERS, D.; DAVIDSONS, D.; WARNER, P. Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle. Sexuality and the role of androgens. **Psychosom Med**, 45:509-16, 1983.

BERMÚDEZ, J.A.; MORAN, C.; HERRERA, J.; BARAHONA, E.; PEREZ, M.C.; ZARATE, A. Determination of the steroidogenic capacity in premature ovarian failure. **Fertil Steril**, 60:668-71, 1993.

BILLIG, H.; CHUN, S.Y.; EISENHAEUER, K.; HSUEH, A.J. Gonadal cell apoptosis: hormone-regulated cell demise. **Hum Reprod Update**, 2:103-17, 1996.

BRASIL. Ministério de Saúde – Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo os seres humanos. *Inf. Epidemiol. SUS – Brasil*, 2, 1996.

CARLSTROM, K.; BRODY, S.; LUNELL, N.O.; LAGRELIUS, A.; MOLLESTRON, G.; POUSETTE, A. et al. Dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone in serum: differences related to age and sex. *Maturitas*, 10:297-306, 1988.

CASSON, R.P.; ELKIND-HERS, K.E.; BUSTER, J.E.; HORNSBY, P.J.; CARSON S.A.; SNABES, M.C. Effect of postmenopausal estrogen replacement on circulating androgens. *Obstet Gynecol* 90:995-8, 1997.

COLVARD D.S.; ERIKSEN E.F.; KEETING P.E.; WILSON, E.M.; LUBAHN, D.B.; FRENCH, F.S. et al. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast – like cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86:854-7, 1989.

COOPER, G.S.; BAIRD, D.D.; HULKA, B.S.; WEINBERG, C.R.; SAVITZ, D.A.; HUGHES, C.L. Follicle-stimulating hormone concentrations in relation to active and passive smoking. *Obstet Gynecol*, 85:407-11, 1995.

COULAM, C.B.; ADAMSON, S.C.; ANNEGERS, J.F. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 67:604-6, 1986.

DAVIS, S. Androgen replacement in women: a commentary. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:1886-91, 1999.

DAYNES, R.A.; ARANEO, B.A. Prevention and reversal of some age-associated changes in immunological responses by supplemental dehydroepiandrosterone sulfate therapy. *Immunol Infect Dis*, 3:135-54, 1992.

DECLARAÇÃO DE HELSINKE III: Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. (online) Edimburgo, Escócia, 2000 (citada em 7 de outubro de 2000). Avaliável na Internet: <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>

DE MORAES-RUEHSEN, M.; JONES G.S. Premature ovarian failure. **Fertil Steril**, 18:440-61, 1967.

DOLDI, N.; BELVISI, L.; BASSAN, M.; FUSI, F.M.; FERRARI, A. Premature ovarian failure: steroid synthesis and autoimmunity. **Gynecol Endocrinol**, 12:23- 8, 1998.

DOWSETT, M.; CANTWELL, B.; LAL, A.; JEFFCOATE, S.L.; HARRIS, A.L. Suppression of postmenopausal ovarian steroidogenesis with the luteinizing hormone – releasing hormone agonist goserelin. **J Clin Endocrinol Metab**, 66: 672-7, 1988.

DUNCAN, M.K.; LIEMAN, J.; CHADA, K.K. The germ cell deficient locus maps to mouse chromosome 11A2-3. **Mamm Genome**, 6:697-9, 1995.

ELIAS, A. N.; PANDIAN, M.R.; ROJAS, F.J. Serum levels of androstenedione, testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients with premature ovarian failure to age-matched menstruating controls. **Gynecol Obstet Invest**, 43: 47-8, 1997

GOLDENBERG, R.L.; GRODIN, J.M.; RODBARD, D.; ROSS, G.T. Gonadotropins in women with amenorrhea. The use of plasma follicle-stimulating hormone to differentiate women with and without ovarian follicles. **Am J Obstet Gynecol**, 116: 1003-12, 1973.

GORDON, G.B.; BUSCH, T.L.; HELZLSOUER, K.J.; MILLER, S.R.; COMSTOK, G.W. Relationship of serum levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to the risk of developing postmenopausal breast cancer. **Cancer Res**, 50:3859-62, 1990.

GREENBLATT, R.B. Androgenic therapy in women. **J Clin Endocrinol**, 2:665-6, 1942.

GULYAS, B.J.; HODGEN, G.D.; TULLNER, W.W.; ROSS, G.T. Effects of fetal or maternal hypophysectomy on endocrine organs and body weight in infant rhesus monkeys: with particular emphasis in oogenesis. **Biol Reprod**, 16:216-27, 1977.

HANING, R.V.JR; CHABOT, M.; FLOOD, C.A.; HACKETT, R.; LONGCOPE, C. Metabolic clearance rate (MCR) of dehydroepiandrosterone sulfate (DS), its metabolism to dehydroepiandrosterone, androstenedione, testosterone, and dehydrotestosterone, and the effect of increased plasma DS concentration on DSMCR in normal women. **J Clin Endocrinol Metab**, 69:1047-52, 1989.

HARTMANN, B.W.; KIRCHENGAST, S.; ALBRECH, A.; LAML, T.; SÖREGI, G.; HUBER, J.C. Androgen serum levels in women with premature ovarian failure compared to fertile and menopausal controls. **Gynecol Obstet Invest**, 44:127-31, 1997.

HELLER, C.G.; HELLER, E.J. Gonadotrophic hormone: assays of normal cycling, menopausal, castrated and strin treated females. **J Clin Invest**, 18:171-9, 1939.

HELZLSOUER, K.J.; GORDON, G.B.; ALBERT, A.J.; BUSH, T.L.; COMSTOCK, G.W. Relationship of prediagnostic serum levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to the risk of developing premenopausal breast cancer. **Cancer Res**, 52:1-4, 1992.

HENDRIX, S.L. Nonestrogen management of menopausal symptoms. ***Endocrinol Metab Clin North Am***, 26:379-90, 1997.

JONES, G.S.; DE MORAES-RUEHSEN, M. A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. ***Am J Obstet Gynecol***, 104:597-60, 1969.

JUDD, H.L.; YEN, S.S. Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle. ***J Clin Endocrinol Metab***, 36:475-81, 1973.

KAIPIA, A.; HSUEH, A.J. Regulation of ovarian follicle atresia. ***Annu Rev Physiol***, 59:349-63, 1997.

KASPERK, C.H.; WERGEDAL, J.E.; FARLEY, J.R.; LINKHART, T.A.; TURNER, R.T.; BAYLINK, D.J. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. ***Endocrinology***, 124:1576-8, 1989.

LABARBERA, A.R.; MILLER, M.M.; OBER, C.; REBAR, R.W. Auto-immune etiology in premature ovarian failure. ***Am J Reprod Immunol Microbiol***, 16:115-22, 1988.

LATRONICO, A.C.; ANASTI, J.; ARNHOLD, I.J.; RAPAPORT, R.; MENDONÇA, B.B.; BLOISE, W. et al. Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. ***N Engl J Med***, 334:507-12, 1996.

LEVY, H.L.; DRISCOLL, S.G.; PORENSKY, R.S.; WENDER, D.F. Ovarian failure in galactosemia. ***N Engl J Med***, 310:50, 1984.

LINDGREN, R.; GUNNARSSON, C.; JAKOBSSON, A.; HAMMAR, M.
Hypersecretion of ovarian androgens may be gonadotrophism dependent many years after menopause. *Maturitas*, 34:43-6, 2000.

LONGCOPE, C.; FRANZ, C.; MORELLO, C.; BAKER, R.; JOHNSTON, C.C.Jr.
Steroid and gonadotropin levels in women during the peri-menopausal years. *Maturitas*, 8:189-96, 1986.

LONGCOPE, C. Androgen metabolism and the menopause. *Semin Reprod Endocrinol*, 16:111-5, 1998.

MACDONALD, P.C.; EDMAN, C.D.; KERBER, I.J.; SÜTERI, P.K. Plasma precursors of estrogen III. Conversion of plasma dehydroisoandrosterone to estrogen in young nonpregnant women. *Gynecol Invest*, 7:165-75, 1976.

MANOVA, K.; BACHVAROVA, R.F. Expression of c-kit at the W locus of mice in developing embryonic germ cells and presumptive melanoblasts. *Dev Biol*, 146: 312-24, 1991.

MOORADIAN, A.D.; MORLEY, J.E.; KORENMAN, S.G. Biological actions of androgens. *Endocr Rev*, 8:1-28, 1987.

MORISHIMA, A.; GRUMBACH, M.M.; SIMPSON, E.R.; FISHER, C.; QIN, K. Aromatase deficiency in male and female siblings cause by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 80:3684-98, 1995.

NAGMANI, M.; VanDINH, T.; KELVER, M.E. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 154:384-9, 1986.

ORENTREICH, N.; BRIND, J.L.; RIZER, R.L.; VOGELMAN, J.H. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*, 59:551-5, 1984.

ORWOL, E.S. Androgens as anabolic agents for bone. *Trends Endocrinol Metab*, 77:77-84, 1996.

OVERLIE, I.; MOEN, M.H.; MORKRID, L.; SKJAERAASEN, J.S.; HOLTE, A. The endocrine transition around menopause – a five years prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 78:642-7, 1999.

PALLER, A.S. Ataxia-teleangiectasia. *Neurol Clin*, 5:447-9, 1987.

REBAR, R.W.; CONNOLLY, H.V. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*, 53:804-10, 1990.

REBAR, R.W. Premature ovarian failure. In: LOBO, A. R. (ed.) **Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinic aspects**. Raven Press, Ltda: New York; 1994. p.25-34.

ROGER, M.; NAHOUL, K.; SCHOLLER, R.; BAGREL, D. Evolution with ageing of four plasma androgens in postmenopausal women. *Maturitas*, 2:171-7, 1980.

SCHIAVI, R.C. Discussion of: Oddens BJ, Berjink WE, Vemer HM. Effects of androgens in women. In: ODDENS, B. J.; VERMEULEN, A. (eds.) **Androgens and the aging male**. Parthenon Publishing group; 1996. p.167-90.

SCHWARTZ, A.G.; PASHKO, L.L. Mechanism of cancer preventive action of DHEA. Role of glucose -6-phosphate dehydrogenase. *Ann NY Acad Sci*, 774:180-6, 1995.

SHERWIN, B.B.; GELFAND, M.M. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med*, 49:397-409, 1987.

SHERWIN, B.B. Randomized clinical trials of combined estrogen-androgen preparations: effects on sexual functioning. *Fertil Steril* 77:49-54, 2002.

SILVA DE SÁ, M.F.; MATHEWS, M.J.; REBAR, R.W. Differences between serum and urinary LH in hypergonadotropic states. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 28:1-11, 1988.

SMITH, E.P.; BOYD, J.; FRANK, G.R.; TAKAHASHI, H.; COHEN, R.M.; SPECKER, B. et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man. *N Engl J Med*, 331:1056-61, 1994.

SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. Biossíntese hormonal, metabolismo e mecanismo de ação. In: SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. **Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade**. 5^a ed., Baltimore: WILLIAMS & WILKINS; 1995a. p.31-93.

SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. Hirsutismo. In: SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. **Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade**. 5^a ed., Baltimore: WILLIAMS & WILKINS; 1995b. p.503-35.

SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. Menopausa e terapia hormonal pós-menopausa. In: SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. **Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade**. 5^a ed., Baltimore: WILLIAMS & WILKINS; 1995c. p.611-79.

TRELOAR, A .E.; BOYNTON, R.E.; BEHN, B.G.; BROWN, B.W. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil*, 12:77-126, 1970.

VERMEULEN, A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary. **J Clin Endocrinol Metab**, 42:247-53, 1976.

VERMEULEN, A. Sex hormones status of the postmenopausal woman. **Maturitas**, 2:81-9, 1980.

VERMEULEN, A. Plasma androgens in women. **J Reprod Med**, 43:725-33, 1998.

VOLLMAN, R.F. The menstrual cycle. In: FIEDMAN, E. (ed.). **Major problems in obstetrics and gynecology**. Philadelphia: WB SAUDERS Co.; 1977.

WATTS, N.B.; NOTELOVITZ, M.; TIMMONS, M.C.; ADDISON, W.A.; WIITA, B.; DOWNEY, L.J. Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid–lipoprotein profiles in surgical menopause. **Obstet Gynecol**, 85:529-37, 1995.

WILSON, J.D.; GRIFFIN, J.E. The use and misuse of androgens. **Metabolism**, 29: 1278-95, 1980.

WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. **J Am Med Assoc**, 288: 321-33, 2002.

ZINN, A.R.; PAGE, D.C.; FISHER, E.M. Turner syndrome: the case of the missing sex chromossome. **Trends Genet**, 9:90-3, 1993.

ZUMOFF, B.; STRAIN, G.W.; MILLER, L.K.; ROSNER, W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, 80:1429-30; 1995.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^aed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2002).

FICHA N__ __

Grupo-estudo _____ caso__

Grupo-controle 1 _____ caso__

Grupo-controle 2 _____ caso__

Idade-

Menarca-

DUM- __/__/__

Última menstruação _____ anos ciclos _____

Peso _____ Altura _____ IMC _____

Dosagens Data __/__/__

TT	
TL	
DHEA	
SDHEA	
A	
17 OH	
SHBG	

9.2. ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisa - Avaliação dos níveis androgênicos na FOP

Pesquisador responsável - Cristina Laguna Benetti Pinto

Nome _____ Idade _____ RG _____
Endereço _____ HC _____

Eu, abaixo assinado, aceito participar voluntariamente de um estudo para medir o nível de alguns hormônios no sangue. Estou ciente de que para participar deste estudo será necessária a retirada de sangue de uma veia do meu braço e que preciso ficar sem tomar hormônios por três meses.

Sei que meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pelo pesquisador e que posso sair do estudo a qualquer momento e que isso não vai prejudicar o meu tratamento na UNICAMP.

Se tiver dúvidas poderei procurar a Dra Cristina Laguna Benetti Pinto no CAISM, telefone 3788-9306.

Eu li/ouvi o conteúdo deste termo e recebi esclarecimentos sobre minhas dúvidas oralmente.

Campinas, ____ de _____ de 2001.

Assinatura da participante

Assinatura da pesquisadora