

Insuficiência Androgênica na Mulher e Potenciais Riscos da Reposição Terapêutica

revisão

RESUMO

Na mulher, os androgênios decrescem lenta e progressivamente a partir da quarta década e por toda a vida. O declínio dos androgênios pode gerar um estado de deficiência que se manifesta insidiosamente por diminuição da função sexual, bem estar e energia, alterações na composição corporal e perda de massa óssea. Se há história de ooforectomia bilateral, pan-hipopituitarismo, supressão da androgênese adrenal e/ou os níveis séricos de testosterona biodisponível se encontram reduzidos, é provável que estes sinais e sintomas sejam aliviados pela administração criteriosa de androgênios, cuja prática tem se difundido. Nas doses atualmente preconizadas, parece que os benefícios sobre massa óssea, sexualidade e qualidade de vida são alcançados sem importantes efeitos colaterais de virilização. Entretanto, trabalhos bem controlados são necessários para validar a hipótese de que a administração terapêutica de androgênios em mulheres não tem, a longo prazo, repercussões significativas na incidência sobre câncer de mama ou conseqüências metabólicas indesejáveis. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:205-216**)

Descritores: Menopausa; Insuficiência androgênica; Reposição androgênica

ABSTRACT

Female Androgen Insufficiency and Potencial Risks of Therapeutic Replacement.

Women in their fourth decade and older experience a decrease in androgen serum levels. This may lead to the clinical syndrome of female androgen insufficiency expressed by insidious tiredness, diminished sense of well-being and libido, alterations in body composition and bone loss. If there is a past history of bilateral oophorectomy, hypopituitarism, androgen adrenal supression and/or free testosterone serum levels are low, it is probable that these signs and symptoms could be relieved by a discerning androgen administration, which has been largely accepted. When current recommended doses are used, it appears that the benefits regarding bone mass, sexuality and well-being may be achieved without important signs of masculinizing. Nonetheless, it is necessary to conduct well-controlled, long-term studies, in order to validate the hypothesis that therapeutic administration of androgens to women does not lead to an increased incidence of breast cancer or metabolic complications. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:205-216**)

Keywords: Menopause; Androgen insufficiency; Androgen replacement

***Lenora M.C.S.M. Leão
Mônica P.C. Duarte
Maria Lucia F. Farias***

*Disciplinas de Endocrinologia
dos Hospitais Universitários:
Clementino Fraga Filho
(HUCFF), Universidade Federal
do Rio de Janeiro e Pedro Ernesto
(HUPE), Universidade do Estado
do Rio de Janeiro,
Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 19/09/03
Revisado em 12/07/04
Aceito em 24/11/04*

ANDROGÊNIOS NA MULHER

Os androgênios são os esteróides sexuais quantitativamente predominantes na mulher, sendo o sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) o mais abundante, e a testosterona (T), o de maior importância por sua potência biológica (1). Estima-se que, na mulher jovem, 25% da T circulante tenha origem adrenal, 25% seja sintetizada nas células da teca e do estroma ovariano sob controle do hormônio luteinizante (LH) e pelo menos 50% seja produzida por conversão periférica a partir de outros androgênios (2) com posterior metabolização pela 5 α -redutase à dihidrotestosterona ou por aromatasas a estrogênios (3).

Considera-se biodisponível a T que circula livre ou ligada à albumina (4) e indisponível para ação metabólica a fração aderida à globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG). A afinidade da SHBG pelos androgênios é maior que pelos estrogênios (5); portanto, variações nas concentrações de SHBG em mulheres influenciam de forma bastante significativa a ação androgênica.

Decréscimos nos níveis de SHBG são relatados na obesidade, no hipotireoidismo, nos excessos de insulina, hormônio de crescimento, glicocorticóides e especialmente com elevações séricas de T (6,7), assumindo-se que a supressão da SHBG reflete o hiperandrogenismo e suas conseqüências sobre lipoproteínas na mulher (8). A forte correlação entre T e SHBG possibilita a utilização da SHBG como marcador indireto de androgenismo feminino e, possivelmente, como fator independente de risco para doença cardiovascular (9,10).

Elevações na SHBG são relatadas no processo fisiológico de envelhecimento (11) e em resposta às altas concentrações de tiroxina e estradiol (E₂) clinicamente descritas na gravidez, na cirrose hepática e com a terapia hormonal da menopausa (THM) (12,13). Concentrações supra-fisiológicas de estrogênio a nível hepático, observadas com a THM por via oral, aumentam significativamente a SHBG, e a conseqüente diminuição de biodisponibilidade da T decorrente justificaria, em alguns casos, a associação terapêutica de androgênios (14,15).

ALTERAÇÕES HORMONAIS FISIOLÓGICAS NO CLIMATÉRIO

Pesquisas realizadas para determinar as alterações endócrinas no climatério descrevem, em sua grande maioria, queda súbita do E₂ em cerca de 80% no primeiro ano que sucede a menopausa (16).

O declínio androgênico precede o estrogênico, resultado do decréscimo linear na produção de SDHEA e dehidroepiandrosterona pelas adrenais a partir da quarta década de vida (17), e do número crescente de ciclos anovulatórios observados nos últimos anos da menacme (18). Labrie e cols. (19) descrevem acentuado declínio de esteróides adrenais C19 circulantes nas mulheres entre 30 e 60 anos, enquanto Zumoff e cols. (20) afirmam que concentrações séricas de T nas mulheres entre 40 e 50 anos correspondem aproximadamente à metade dos níveis de referência para jovens na faixa dos 20 anos.

O impacto da menopausa sobre a produção androgênica não é perfeitamente compreendido. Pesquisas comparando níveis hormonais em veias ovarianas e sangue periférico, associadas a investigações em ooforectomizadas, indicam claramente que nos primeiros 5 anos após a menopausa os ovários podem produzir cerca de 40 a 50% da T circulante (21,22) com a ampla variabilidade individual dependente da atividade enzimática das células do estroma ovariano, particularmente da expressão da 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase (23).

Ocasionalmente surgem hiperplasia e hipertrofia do estroma como conseqüência das elevações de LH, resultando em produção aumentada de androgênios (24). Mais comumente, entretanto, os ovários tornam-se progressivamente fibróticos, com diminuição da androgênese, conforme sugerido por recente pesquisa imunocitoquímica, onde não se demonstrou receptor para LH ou significativa presença de aromatase P-450, responsável pela biossíntese androgênica ovariana (20).

Paulatinamente os androgênios passam a ter procedência preferentemente adrenal e a conversão periférica de androstenediona (A) se transforma na principal fonte de T (25) e estrogênios circulantes. De fato, há muito tempo foi descrito que a castração de mulheres após a menopausa não reduz significativamente os níveis de estrogênios circulantes ou urinários (27), mas a supressão de androgênios adrenais por glicocorticóides ou a adrenalectomia após castração virtualmente eliminam o estrogênio mensurável (26,27).

A diversidade de resposta ovariana provavelmente contribuiu para a controvérsia sobre níveis plasmáticos de androgênios após a menopausa. Os mais recentes trabalhos de revisão, entretanto, consideram pouco relevantes as alterações séricas de androgênios no período da transição menopáusicas e, como consenso, admitem a diminuição absoluta de todos os androgênios com a idade (28,29). Sarrel (30) conclui que a queda na produção androgênica é um processo

fisiológico contínuo, sugerindo que a elevação na atividade das células estromais ovarianas em resposta ao LH serviria temporariamente como mecanismo compensatório, fornecedor de substrato para a gênese de estrogênios em alguns sítios extra-gonadais.

CAUSAS NÃO-FISIOLÓGICAS DE INSUFICIÊNCIA ANDROGÊNICA NA MULHER

Na avaliação da insuficiência androgênica feminina, fatores etiológicos ou determinantes devem ser ponderados. A ooforectomia (cirúrgica, química, pós-radioterapia) e a administração de algumas drogas (estrogênios, anti-androgênios, glicocorticóides) constituem causas iatrogênicas, enquanto a insuficiência adrenal primária ou secundária e a falência ovariana prematura representam causas patológicas de deficiência androgênica no sexo feminino. Anorexia nervosa, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de imunodeficiência adquirida são também condições vinculadas à deficiência androgênica, possivelmente relacionadas à diminuição da produção de esteróides adrenais (4).

CONSEQÜÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA ANDROGÊNICA NA MULHER

Síndrome de Insuficiência Androgênica

Em 2001, o consenso de Princeton (31), com base em ampla revisão da literatura, considerou que sintomas de desinteresse sexual, diminuição da libido, reduções no bem-estar, alterações de humor, falta de motivação e fadiga persistentes, não justificáveis por doenças psiquiátricas ou orgânicas e na presença de um *status* estrogênico normal, despertam a suspeita da síndrome de deficiência relativa de androgênios na mulher. A perda do desejo sexual é o sintoma predominante sendo mais freqüentemente observado nas mulheres com ooforectomia bilateral, embora possa ser experimentado após a menopausa natural e até mesmo antecede-la.

De fato, cerca de 30% das mulheres apresenta desinteresse sexual após a menopausa e, embora para isso possam contribuir fatores culturais, psicológicos, afetivos e orgânicos, muitas pesquisas destacam a importância dos androgênios para a sexualidade feminina. A influência dos androgênios é justificada pela correlação entre sintomas de insuficiência androgênica, níveis séricos de T, testosterona livre (TL) e disfunções sexuais (32,33) e, especialmente, pela descrição de

melhora em diversos parâmetros da função sexual após a administração de T (34,35).

O mecanismo pelo qual os esteróides sexuais influenciam a sexualidade não está estabelecido. E₂ e T estão presentes no hipotálamo, área pré-ótica e substância negra do cérebro feminino e, curiosamente, a distribuição da T no sistema nervoso central humano corresponde às áreas de maior atividade da aromatase no cérebro de animais, sugerindo uma possível participação central indireta dos androgênios (36). Os efeitos androgênicos na sexualidade podem também decorrer de sua ação na genitália, onde provavelmente modulam a ação estrogênica responsável pelo aumento de fluxo sanguíneo, com conseqüente melhora no trofismo e lubrificação vaginal (37).

Os androgênios parecem ter, também, influência significativa no comportamento, sensação de bem-estar e humor de mulheres após a menopausa, com decréscimos nas queixas de depressão e somatizações, conforme sugerido por pesquisas com reposição neste grupo (35,38).

Composição Corporal

A T é um hormônio anabólico que promove a síntese protéica ativando o sistema IGF-1 intra-muscular (39). Logo, a administração de androgênios determina aumento na quantidade de tecido muscular (40), e níveis reduzidos de T e de seus precursores podem contribuir significativamente para a diminuição da massa magra observada com a idade, e que parece acentuar-se após a menopausa (41).

Diretamente relacionado ao decréscimo de massa magra (42), o metabolismo basal ou gasto energético no repouso reduz-se progressivamente após a menopausa (43). É provável que a diminuição de tecido magro, metabolicamente ativo, reduza as necessidades energéticas no repouso e que isto, associado à diminuição de atividade física sem uma proporcional redução na ingesta calórica, propicie o acúmulo de gordura corporal por muitos referido neste período (41). De fato, alguns autores encontram correlação positiva entre tempo de menopausa, índice de massa corporal e porcentagem total de gordura corporal (44), enquanto outros descrevem a localização intra-abdominal deste acúmulo (41,45), o qual está vinculado à elevação do risco cardiovascular por sua associação à hipercolesterolemia, aterosclerose, hipertensão arterial e resistência à insulina (46).

Massa Óssea

Estudos epidemiológicos e clínicos em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) ou hirsutismo

na menacme demonstram correlação positiva entre androgênios endógenos e densidade mineral óssea (47,48). Após a menopausa, alguns trabalhos vinculam baixos níveis de androgênios séricos à redução de massa óssea e risco aumentado de fraturas (49,50), enquanto outros descrevem o benefício adicional sobre o ganho de massa óssea e aumento nos marcadores bioquímicos de formação óssea com a associação de androgênios à terapia de reposição convencional na menopausa (51,52).

Exposições a androgênios favorecem o ganho de massa óssea tanto pelo estímulo à diferenciação osteoblástica, síntese da matriz protéica e mineralização (53), quanto pela inibição da gênese osteoclástica, por supressão de interleucina-6 (54). A ação androgênica pode ser direta, via receptores específicos identificados nas três células ósseas (osteoblastos, osteoclastos, osteócitos), em maior concentração no perioste de ossos corticais e maior expressão em osteoblastos ativos (53), ou indireta, via geração de estrogênio pela aromatase encontrada primariamente em osteoblastos e condrócitos (55).

A contribuição dos androgênios para a massa óssea abrange, ainda, seu efeito anabólico sobre a massa magra. Notelovitz salienta esse efeito ao relatar que a perda de massa muscular precede a perda óssea registrada nas mulheres após a menopausa (56). O tecido magro exerce força mecânica sobre o osso com estimulação de osteócitos e favorecimento da osteogênese via produção de óxido nítrico e prostaglandinas (57).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DEFICIÊNCIA ANDROGÊNICA

A produção androgênica e sua biodisponibilidade podem ser respectivamente estimadas pela quantificação da T e da TL ou, no último caso, também pela determinação do índice de testosterona livre (ITL). A avaliação da TL em mulheres é dificultada por problemas técnicos relacionados especialmente ao fato de que a maioria dos ensaios hoje comercializados utiliza técnicas de radioimunoensaio, com pouca sensibilidade para a determinação de níveis séricos mais baixos (58).

O consenso de Princeton (31) ressaltou a premente necessidade de se desenvolverem métodos mais confiáveis, bem como valores de normalidade para mulheres em suas diferentes etnias, faixas etárias e fases do ciclo menstrual e, apoiando-se no trabalho de Sinha-Hikim e cols. (59), recomendou que a concentração de TL obtida por método dialítico seja adotada como "padrão ouro" na avaliação da bioatividade da

T. Como esse método é de difícil realização, estabeleceu-se arbitrariamente que, para o diagnóstico de insuficiência androgênica, é necessário que as concentrações séricas de TL, obtidas pela manhã e dosadas por métodos convencionais, se encontrem no quartil inferior dos valores de referência atualmente aceitos para mulheres em fase reprodutiva.

Guay (58), no entanto, admite que, do ponto de vista prático, o cálculo do ITL constitui-se atualmente a melhor opção para o diagnóstico laboratorial de insuficiência androgênica na mulher, salientando sua boa correlação com a TL avaliada pelo método dialítico. O autor ressalta, porém, que, também para esse método, detalhamento nos padrões de normalidade deve ser estabelecido adotando-se para diagnóstico de insuficiência androgênica critério semelhante ao utilizado para a TL.

Outras possibilidades para o diagnóstico laboratorial são a dosagem de SDHEA, utilizada somente na suspeita de insuficiência androgênica de causa adrenal, e da T salivar, que tem demonstrado correlação satisfatória com os ensaios para TL, mas aplicação limitada por faixa de normalidade muito ampla e questionável acurácia para a detecção de valores baixos (31,58).

REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA

A experiência terapêutica com androgênios em mulheres ultrapassa sessenta anos. O propionato de testosterona, enantato de testosterona e a metiltestosterona (MT) prescrita em doses 2 a 4 vezes superiores às atualmente recomendadas, eram utilizados em associação com dietilbestrol ou etinilestradiol para controle de sintomas vasomotores e na tentativa de restabelecimento da libido após a menopausa, mas seu uso foi limitado por efeitos colaterais de masculinização, alterações hepáticas e pela possibilidade de conseqüências metabólicas indesejáveis relacionadas ao metabolismo lipoprotéico e cardiovascular (60).

Nas últimas décadas, porém, com o reconhecimento da importância fisiológica dos androgênios para o organismo feminino, a redução das doses empregadas e o surgimento de novas vias de administração, sua utilização terapêutica após a menopausa natural em mulheres de meia idade vêm se difundindo. Além disso, os androgênios têm sido considerados em outras circunstâncias, tais como falência ovariana prematura, sintomas de insuficiência androgênica e perda óssea na pré-menopausa, redução de massa óssea induzida por glicocorticóides, síndrome de imunodeficiência adquirida e no manejo da síndrome pré-menstrual (61).

O undecanoato de testosterona, sob a forma de cápsulas orais (40mg) administradas diariamente de forma fracionada ou em dias alternados, é raramente recomendado para mulheres devido à grande variabilidade na absorção, via linfáticos intestinais, com possibilidade de picos séricos supra-fisiológicos mesmo com doses de 20mg (62).

O decanoato de nandrolona pode ser utilizado por via intra-muscular na dose de 25-50mg a cada 6-12 semanas para tratamento da osteoporose pós-menopausa, com pouco efeito sobre a libido (61), enquanto ésteres mistos injetáveis de testosterona (50-100mg) são ocasionalmente administrados a cada 4-6 semanas com rápidos resultados sobre a libido, mas frequentes efeitos colaterais de virilização (63).

A MT, utilizada por via oral, é o esteróide mais bem estudado desde o início da reposição androgênica no sexo feminino. Em 1964, nas doses de 1,25 e 2,5mg associadas respectivamente a 0,625 e 1,25mg de estrogênios conjugados (EC), recebeu a aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de sintomas vasomotores resistentes à estrogenerapia convencional (29). A terapia estrogênio-androgênica por via oral reduz, por competição, a capacidade de ligação dos androgênios à SHBG (64), e adicionalmente suprime em 45% os níveis séricos de SHBG (65), potencialmente elevando a quantidade de T e E₂ livres para atravessar a barreira encefálica e atuar em sintomas vasomotores, humor e função sexual (65).

Aprovados no Reino Unido há cerca de dez anos para a reposição hormonal após a menopausa, implantes de testosterona cristalina (50-100mg) inseridos por trocarter no tecido subcutâneo da parede abdominal anterior a cada 3-6 meses são extremamente efetivos no ganho de massa óssea e melhora da libido, relatando-se poucos efeitos adversos (66,67). Níveis circulantes de T acima dos valores de normalidade, atingidos 4-6 semanas após a inserção (62), tendem a diminuir progressivamente, preconizando-se a dosagem da T antes da introdução de um novo implante para se minimizar o risco de efeitos cumulativos (61).

Em fase experimental, os *patches* matriciais transdérmicos desenvolvidos para mulheres liberam T de forma contínua, diretamente para a circulação sistêmica, sem as conseqüências da primeira passagem no fígado ou de oscilações supra-fisiológicas (62), representando provavelmente opção terapêutica mais favorável e segura (4).

Alternativas de administração utilizando as vias percutânea (gel ou creme), vaginal (anel ou gel) e sub-

lingual também estão sendo avaliadas atualmente, estando disponíveis em algumas farmácias de manipulação, inclusive em nosso meio (68).

Contra-indicações à terapia androgênica incluem neoplasias androgênio-dependentes, acne e/ou hirsutismo graves, alopecia androgênica e situações em que não se deseje o aumento da libido (63).

EFEITOS COLATERAIS DA REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA

O risco de toxicidade por androgênios é influenciado pela via de administração, dose empregada e sensibilidade individual, admitindo-se que efeitos colaterais sejam incomuns com a manutenção da T sérica em níveis fisiológicos (67). Hepatite colestática, icterícia, hipercalcemia, policitemia, sinais de virilização e retenção hidro-eletrolítica podem ocorrer e, com exceção da hipertrofia clitoridiana, são geralmente reversíveis após a suspensão da droga (61).

Os androgênios 17-alquilados (que incluem a MT), em altas doses, têm o potencial de produzir insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular, mas em baixas doses sua utilização parece segura. Este conceito é sustentado pela meta-análise de oito estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, onde não se demonstrou qualquer disfunção hepática importante em mulheres após a menopausa que utilizaram EC isolados ou combinados às doses de 1,25 e 2,5mg de MT por período de até dois anos (69).

A segurança da associação de EC e MT foi avaliada em amplo estudo com 568 usuárias entre 1989 e 1996. Relatos de câncer, doença cardiovascular, fenômenos tromboembólicos e disfunções hepáticas se mostraram raros e não relacionáveis ao tratamento. Os efeitos colaterais mais comuns foram alopecia (11,1%), acne (5,8%), hirsutismo (4,5%), ganho de peso (4,3%), cefaléia (3%), nervosismo (2,5%) e *rash* cutâneo (2,5%), sendo que somente 6% das reações adversas foram consideradas graves (70).

POTENCIAIS RISCOS DA REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA

Câncer de Mama

Androgênios endógenos já foram positiva (71) e negativamente (72) correlacionados ao câncer de mama; contudo, nenhum trabalho na literatura sugere alteração do risco para o desenvolvimento desta neoplasia com a terapia androgênica (29).

Os estudos de correlação de câncer com hormônios séricos são limitados pela falta de sensibilidade dos métodos disponíveis para a dosagem de T, por oscilações importantes nos pulsos de liberação demonstrados tanto pela T quanto pela androstenediona, e também pela variabilidade nos androgênios circulantes bioativos, diretamente relacionados aos níveis de SHBG que estão sob influência genética, metabólica e endócrina (73). Do ponto de vista epidemiológico, não se observa aumento da incidência de carcinomas de mama em mulheres hiperandrogênicas portadoras da SOP (74).

A participação androgênica na proliferação mamária e câncer de mama poderia ocorrer pelo aumento do estrogênio biodisponível gerado pela supressão da SHBG, por sua aromatização local a estrogênios ou ainda por atuação direta em receptores específicos (75). Receptores para androgênios são encontrados em cerca de 50% dos tumores mamários (76) e estão associados à melhor resposta terapêutica e prognóstico (77).

O efeito da T exógena no epitélio mamário de primatas foi investigado *in vitro* por Zhou e cols. (78), sendo encontrada redução na expressão de receptores estrogênicos e, em consequência, decréscimo de aproximadamente 40% na proliferação celular. A *down-regulation* dos receptores estrogênicos induzida por androgênios, já relatada por Poulin e cols. em 1989 (79), sugere que sua associação à reposição convencional poderia reduzir o risco de câncer de mama estrogênio dependente. Outras pesquisas, no entanto, registram o estímulo de androgênios adrenais na proliferação de células de carcinoma mamário via ativação de receptores estrogênicos (80), determinando a necessidade de novos ensaios experimentais e clínicos para se avaliar o impacto da reposição combinada de androgênios e estrogênios sobre a homeostase da glândula mamária.

Risco Cardiovascular

Lipídeos e Lipoproteínas

O receio de exacerbação do risco cardiovascular representa, ainda hoje, a maior limitação ao uso de androgênios em mulheres. Há evidências de que androgênios endógenos se correlacionam positivamente ao espessamento da parede de artérias carótidas, um indicador importante de aterosclerose (81) e, embora trabalhos recentes não evidenciem prejuízo em lipídeos e lipoproteínas com a utilização parenteral de androgênios (67,82), são descritas reduções significativas nos níveis cardioprotetores do HDL-colesterol com a

associação de MT à reposição estrogênica após a menopausa (51,52,65).

Deve-se considerar, entretanto, que a adição de MT ao estrogênio diminui, possivelmente de forma preferencial, a sub-fração HDL-3 (com menor capacidade anti-aterogênica que a sub-fração HDL-2) (83), não interfere significativamente na redução do colesterol total e LDL-colesterol (51,65) e que o risco cardiovascular relativo ao decréscimo de cerca de 20% nos níveis de HDL-colesterol poderia ser parcialmente compensado pelo decréscimo de aproximadamente 15% nos níveis de triglicerídeos documentado com o uso deste androgênio (52,84). Também é interessante observar que já foi relatada consistente redução nos níveis séricos de lipoproteína (a) (Lpa) com o uso de androgênios (113), a exemplo do que é descrito durante a reposição de estrogênios por via oral (111).

Vasodilatação

Ensaio com animais indicam que a MT não altera os benefícios do estrogênio sobre a dilatação vascular (87), e que a administração intracoronariana de T induz um aumento na velocidade de fluxo que é bloqueado por tratamento prévio com inibidor da síntese de óxido nítrico (88).

Sarrel e cols. (89), utilizando capilaroscopia digital e *doppler* vaginal, compararam os efeitos do estrogênio isolado e associado à MT sobre o fluxo sanguíneo de mulheres em menopausa, corroborando a hipótese de que a associação não prejudica o efeito vasodilatador estrogênio induzido.

Fatores Pró-Trombóticos e Pró-Inflamatórios

Parâmetros hemostáticos (fibrinogênio, antitrombina, fator VII, inibidor do fator do plasminogênio) e inflamatórios (proteína c reativa, molécula-1 de adesão intracelular, molécula-1 de adesão intravascular, selectina E, interleucina-6, interleucina-8, S-trombomodulina) (90-92) têm sido recentemente estudados, com crescentes evidências de associação ao risco de eventos cardiovasculares, mesmo em indivíduos com perfil lipoprotéico normal (92); entretanto ainda é pequeno o número de trabalhos que avaliaram a influência da reposição de esteróides sexuais sobre esses marcadores.

Os níveis de fibrinogênio foram positivamente correlacionados ao número e severidade de estenoses coronarianas (93) e ao aumento da incidência de infartos do miocárdio e mortes em pacientes com angina instável (94), demonstrando-se um marcador independente de ruptura de placa, infiltração de macrófagos e trombose (95). A maioria dos estudos comprova

efeitos neutros ou reduções nos níveis séricos de fibrinogênio com a THM convencional (96,97), mas já se demonstrou elevação da fibrinogenemia com o uso de estrogênios, acentuada pela adição de MT (84). Em estudo duplo-cego recente, observamos redução significativa e equivalente nos níveis séricos de fibrinogênio em mulheres após a menopausa, com a utilização de estradiol percutâneo isolado ou associado à MT (98).

Níveis elevados de homocisteína são vinculados à trombose vascular e parecem também influenciados por esteróides sexuais endógenos e exógenos (99), sugerindo-se que efeitos androgênicos pró-hipertensivos decorram, pelo menos em parte, de lesões à função glomerular causadas pelo aumento nas concentrações séricas deste aminoácido (100).

A elevação dos níveis de PCR, precoce indicador de processos inflamatórios, prediz o risco de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica em homens e mulheres saudáveis ou com história prévia de angina (94,101). Concentrações moderadamente elevadas de PCR são observadas nas mulheres em uso de EC, tibolona e E₂ por via oral, embora não tenham sido descritas com a utilização de E₂ transdérmico, implantes de testosterona ou MT (98,102-104).

Insulina

Hiperinsulinemia e resistência à insulina se destacam em importância como fatores de risco independentes para doença cardiovascular. O vínculo entre hiperandrogenismo feminino e resistência insulínica, estabelecido de forma convincente por Dunaif na SOP (106), é confirmado por achados de correlação positiva entre concentrações plasmáticas de insulina e ITL e negativa entre resistência à insulina e níveis de SHBG, respectivamente na pré (107) e pós-menopausa (108).

Embora pequeno número de pesquisadores tenha avaliado o impacto da administração de androgênios no metabolismo glicídico feminino, a indução de resistência à insulina após a utilização de ésteres mistos de T por mulheres transexuais já foi demonstrada (109).

Diamond e cols. (110), em estudo controlado, estudaram a homeostase da glicose através de *clamps* hiperglicêmicos e euglicêmicos hiperinsulinêmicos, testando a MT em mulheres na menacme. Os autores demonstraram que a resposta da insulina à hiperglicemia é ligeiramente maior, e a captação de glicose pouco menor (ambos estatisticamente não significativos) durante o tratamento com MT, sugerindo que o excesso deste androgênio favorece o desenvolvimento de resistência à insulina (110).

Os androgênios poderiam atuar na resistência à insulina via aumento de peso corporal (111), supressão da adiponectina (112) e particularmente pela deposição de gordura central (7).

Gordura Visceral

A centralização de gordura corporal e, de forma mais preditiva, o acúmulo de gordura intra-abdominal, têm sido diretamente correlacionados ao hiperandrogenismo (113) e se associam às complicações metabólicas vinculadas ao risco cardiovascular (114).

Foi sugerido que o aumento na quantidade de lipídeos viscerais e, conseqüentemente, na atividade lipolítica, forneceria ao sistema porta um excesso de ácidos graxos livres (FFAs) capaz de alterar o metabolismo hepático, resultando no aumento da produção de glicose, VLDL, triglicerídeos (115) e na diminuição do *clearance* de insulina (116). De fato, estudos *in vitro* confirmam a importância dos FFAs como reguladores do metabolismo hepático de glicose, aumentando a atividade de múltiplas enzimas gliconeogênicas e diminuindo a atividade da glicoquinase hepática, com redução na captação de glicose (117).

Investigações preliminares demonstrando aumento na massa magra e diminuição na porcentagem de massa gorda com diferentes terapias androgênicas para tratamento de osteoporose após a menopausa (118), foram confirmadas mais recentemente com a reposição de tibolona (esteróide com propriedades androgênicas, estrogênicas e progestogênicas), *patches* de androgênio transdérmico (118, 119) e MT (120). Contudo, a centralização da gordura corporal vinculada ao uso prolongado de MT após a falência ovariana já foi descrita (121), e no trabalho de Lovejoy e cols. (122), mulheres obesas em menopausa apresentaram significativo incremento nos estoques de gordura visceral com o uso de decanoato de nandrolona.

COMENTÁRIOS FINAIS

Em síntese, deve-se considerar o diagnóstico de insuficiência androgênica em mulheres com sintomas e razão fisiológica para a redução de androgênios incluindo a idade, história de ooforectomia, pan-hipopituitarismo ou insuficiência adrenal. A MT e os implantes de T cristalina foram aprovados respectivamente nos Estados Unidos e Reino Unido para controle de sintomas vasomotores após a menopausa, mas nenhuma formulação foi ainda aprovada pelo FDA para tratamento da insuficiência androgênica feminina. A prática da reposição de baixas doses de androgênios com base nessa indicação vem, no

entanto, se difundindo, incentivada pela obtenção de benefícios sem importantes efeitos colaterais de masculinização. Um maior número de ensaios é necessário para se avaliar o impacto da reposição combinada de androgênios e estrogênios sobre o tecido mamário. Quando se considera o perfil lipoprotéico e vasodilatação, o risco cardiovascular não parece significativamente alterado pela adição de androgênios. Entretanto, estudos bem controlados ainda são necessários para se estabelecer as repercussões da administração prolongada de androgênios sobre o metabolismo glicídico, gordura visceral, fatores pró-trombóticos e pró-inflamatórios.

REFERÊNCIAS

1. Lonscope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;15:213-28.
2. Kirschner MA, Bardin CW. Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism* 1972;21:667-88.
3. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:207-14.
4. Burger HG, Davis SR. The role of androgen therapy. *Clin Obstet Gynecol* 2002;16:383-93.
5. Sodergard R, Baqkstrom T, Shanbbag V, Carstensen H. Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol -17b to human plasma proteins at body temperature. *J Steroid Biochem* 1982;16:801-10.
6. Lindstedt G, Lundberg PA, Lapidus L, Lundgren H, Bengtsson C, Bjorn P. Low Sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM. *Diabetes* 1991;40:123-8.
7. Tchernof A, Toth MJ, Poehlman ET. Sex hormone-binding globulin levels in middle-age pre-menopausal women. *Diabetes Care* 1999;22:1875-81.
8. Pugeat M, Moulin P, Cousin P, Fimbel S, Nicolas MH, Crave JC, et al. Interrelations between sex hormone-binding globulin (SHBG), plasma lipoprotein and cardiovascular risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:567-72.
9. Goodman-Gruen D, Barret-Connor E. A prospective study of sex hormone-binding globulin and fatal cardiovascular disease in Rancho Bernardo men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2999-3003.
10. Reinecke H, Bogdanski J, Woltering A, Breithardt G, Assmann G, Kerber S, et al. Relation of serum levels of sex hormone binding globulin to coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2002;90:364-8.
11. Gail AL, Barret-Connor E, Kritz-Silverstein D, Mühlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:645-51.
12. Demers LM. Biochemistry laboratory measurement of androgens in women. In: Redmond JP, editor. *Androgenic disorders*. New York:Raven Press; 1995.p.21-34.
13. Faber J, Perrild H, Johansen J. Bone mass and sex hormone-binding globulin in nontoxic goiter: parameters for metabolic status at the tissue level. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:49-55.
14. Simon JA. Estrogen replacement therapy: effects on the endogenous androgen milieu. *Fertil Steril* 2002;77:77-82.
15. Slater CC, Zhang C, Hodis HN, Mack WJ, Boodstanfar R, Shoupe D, et al. Comparison of estrogen and androgen levels after oral estrogen replacement therapy. *J Reprod Med* 2001;46:1052-6.
16. Rannevik G, Jeppson S, Johnell O. A longitudinal study of perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones. *Maturitas* 1995;21:103-13.
17. Brody S, Carlstrom K, Lagrelius A, Lunell NO, Rosenberg L. Serum levels of 4 androstene-3,17-dione in menstruating and postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:531-4.
18. Mushayandebvu T, Castracane DV, Gimpel T, Adel T, Santoro N. Evidence for diminished midcycle ovarian androgen production in older reproductive aged women. *Fertil Steril* 1996;65:721-3.
19. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2396-402.
20. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal pre-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1429-30.
21. Judd HL, Lucas WE, Yen SSC. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:793-8.
22. Lonscope C, Hunter R, Franz C. Steroid secretion by the postmenopausal ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:564-8.
23. Dupont E, Labrie F, Luu-The V, Pelletier G. Immunocytochemical localization of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:994-8.
24. Krug E, Berga SL. Postmenopausal hyperthecosis: functional dysregulation of androgenesis in climateric ovary. *Obstet Gynecol* 2002;99:893-7.
25. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, et al. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):5060-6.
26. Barlow JJ, Emerson K Jr, Saxena BN. Estradiol production after ovariectomy for carcinoma of breast. *N Engl J Med* 1969;280:633-7.
27. Maroulis GB, Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral steroid levels in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1976;48:150-4.
28. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:257-75.
29. Lobo AL. Androgens in postmenopausal women: production, possible role and replacement options. *Obstet Gynecol Survey* 2001;56:361-76.

30. Sarrel PM. Androgen deficiency: menopause and estrogen-related factors. **Fertil Steril** 2002;77:63-7.
31. Bachman GA, Bancroft J, Braustein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. **Fertil Steril** 2002;77:660-5.
32. Bachman GA, Leiblum SR. Sexuality in sexagenarian. **Maturitas** 1991;13:45-50.
33. Bixo M, Backstrom T, Winblad B, Anderson A. Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. **J Steroid Biochem Mol Biol** 1995;55:297-303.
34. Sherwin BN, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females. A perspective cross over study of sex steroid administration in surgical menopause. **Psychosom Med** 1997;47:339-54.
35. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Burki RE, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. **N Engl J Med** 2000;343:682-8.
36. Roselli CE, Resko JA. Aromatase activity in the rat brain: hormone regulation and sex differences. **Steroid Biochem Mol Biol** 1993;44:499-508.
37. Traish AM, Kim N, Min K, Munarriz R, Goldstein I. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure and function. **Fertil Steril** 2002;77:11-8.
38. Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. **J Affect Disord** 1988;14:177-87.
39. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR, et al. Testosterone administration to elderly man increases skeletal muscle strength and protein synthesis. **Am J Physiol** 1995;269:820-6.
40. Duarte M, Leão L, Coeli C, Gomes D, Almeida D, Ferreira B, et al. Additional effects of oral methyltestosterone on bone density and body composition in postmenopausal women receiving percutaneous estradiol. **Abstract Book, 12th International Congress of Endocrinology 2004**;275.
41. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. **Ann Intern Med** 1995;123:673-5.
42. Aloia JF, McGowam DM, Vaswani AN, Ross P, Cohn SH. Relationship of menopause to skeletal and muscle mass. **Am J Clin Nutr** 1991;53:1378-83.
43. Poelchman ET, Goran MI, Gardner AW, Ades PA, Arciero PJ, Katzman-Rooks SM, et al. Determinants of the decline in resting metabolic rate in aging females. **Am J Physiol** 1993;264:450-5.
44. Guo SS, Zeller C, Chumlea WC, Siervogel RM. Aging, body composition and lifestyle: the Fels Longitudinal Study. **Am J Clin Nutr** 1999;70:405-11.
45. Pasquali R, Casimirri F, Labate AM, Tortelli O, Pascal G, Anconetani B, et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. The VMH Collaborative Study. **Int J Obes Relat Metab Disord** 1994;18:614-21.
46. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. **Arteriosclerosis** 1990;10:497-511.
47. Gregoriou O, Kouskouni E, Bakas P, Konidaris S, Papadias K, Kalovidouris A, et al. Bone mineral density in women with idiopathic hirsutism. **Gynecol Endocrinol** 2000;14:364-8.
48. Zborowski JV, Cauley JA, Talbott EO, Guzick DS, Winters SJ. Bone mineral density, androgens and the polycystic ovary: the complex and controversial issue of androgenic influence in female bone. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3496-506.
49. Jassal S, Barret-Connor E, Edelstein SL. Low bioavailable testosterone levels predict future height loss in postmenopausal women. **J Bone Miner Res** 1995;10:650-4.
50. Skalba P, Korfanty A, Mroczka W, Wojtowicz M. Changes of SHBG concentrations in postmenopausal women. **Ginekol Pol** 2001;72:1388-92.
51. Raisz LG, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Trahiotis M, et al. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:37-43.
52. Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC, Addison WA, Wiita B, Downey IJ. Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. **Obstet Gynecol** 1995;85:529-37.
53. Kasper CH, Wergedal JE, Farley JR. Androgens direct stimulate proliferation of bone cells in vitro. **Endocrinology** 1989;124:1576-8.
54. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA et al. Regulation of interleukin-6 osteoclastogenesis and bone mass by androgens: the role of androgen receptor. **J Clin Invest** 1995;95:2886-95.
55. Sasano H, Uzuki M, Sawai T, Nagura H, Matsunaga G, Kashimoto, O et al. Aromatase in bone tissue. **J Bone Miner Res** 1997;12:1416-26.
56. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. **Fertil Steril** 2002;77:34-41.
57. Chow JWM, Fox SW, Lean JM, Chambers TJ. Role of nitric oxide and prostaglandins in mechanically induced bone formation. **J Bone Miner Res** 1998;13:1039-44.
58. Guay AT. Screening for androgen deficiency in women: methodological and interpretive issues. **Fertil Steril** 2002;77:83-8.
59. Sinha-Hikim I, Arver S, Beall G, Shen R, Guerrero M, Sattler F, et al. The use of a sensitive equilibrium dialysis method for the measurement of free testosterone levels in healthy, cycling women and in human immunodeficiency virus-infected women. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1312-8.
60. Bachmann GA. Androgen cotherapy in menopause: evolving benefits and challenges. **Obstet Gynecol** 1999;180:308-11.
61. Davis SR. The therapeutic use of androgens in women. **J Steroid Biochem Mol Biol** 1999;69:177-84.

62. Buckler HM, Robertson WR, Wu FCW. Which androgen replacement therapy for women? **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3920-4.
63. Davis SR. Androgen treatment in women. **J Austr Med Assoc** 1999;170:544-9.
64. Wiita B, Artis A, Ackerman D, Longcope C. Binding of a 17 α methyltestosterone *in vitro* to human sex hormone binding globulin and rat ventral prostate androgen receptors. **Ther Drug Monit** 1995;17:377-80.
65. Hickok LR, Toomey C, Speroff L. A comparison of sterified estrogens with and without methyltestosterone: effects on endometrial histology and serum lipoproteins in postmenopausal women. **Obstet Gynecol** 1993;82:919-24.
66. Burger HG, Haikes J, Menelaus M. The management of persistent symptoms with estradiol-testosterone implants clinical, lipids and hormonal results. **Maturitas** 1984;6:351-8.
67. Davis SR, McCloud P, Strauss BJG, Burger HG. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. **Maturitas** 1995;21:227-36.
68. Tuiten A, van Honk J, Kopperchaar H, Bernaards C, Thijssen J, Verbaten R. Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women. **Arch Gen Psychiatry** 2000;57:149-53.
69. Gitlin N, Korner P, Yang HM. Liver function in postmenopausal women on estrogen-androgen hormone therapy: a meta-analysis of eight clinical trials. **Menopause** 1999;6:216-24.
70. Phillips E, Bauman C. Safety surveillance of esterified estrogens-methyltestosterone (Estratest and Estratest HS) replacement therapy in United States. **Clin Ther** 1997;19:1070-84.
71. Dorgan JF, Longcope C, Stephenson HE Jr, Falk RT, Miller R, Franz C, et al. Relation of prediagnostic serum estrogen and androgen levels to breast cancer risk. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1996;5:533-9.
72. Lee SH, Kim SO, Kwon SW, Chung BC. Androgen imbalance in premenopausal women with benign breast disease and breast cancer. **Clin Biochem** 1999;32:375-80.
73. Dimitrakakis C, Zhou J, Bondy CA. Androgens and mammary growth and neoplasia. **Fertil Steril** 2002;77:26-33.
74. Anderson KE, Sellers TA, Chen PL, Rich SS, Hong CP, Folsom AR. Association of Stein-Leventhal syndrome with the incidence of postmenopausal breast carcinoma in a large prospective study of women in Iowa. **Cancer** 1997;79:494-9.
75. Zeleniuch-Jacquotte A, Bruning PF, Bonfrer JM, Koenig KL, Shore RE, Kim MY, et al. Relation of serum levels of testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to risk of breast cancer in postmenopausal women. **Am J Epidemiol** 1997;145:1030-8.
76. Recchione C, Venturelli E, Manzari A, Cavalleri A, Martinetti A, Secreto G. Testosterone, dihydrotestosterone and oestradiol levels in postmenopausal breast cancer tissues. **J Steroid Biochem Mol Biol** 1995;52:541-6.
77. Bryan RM, Mercer RJ, Rennir GC, Lie TH, Morgan FJ. Androgen receptors in breast cancer. **Cancer** 1984;54:2436-40.
78. Zhou J, Ng S, Adesanya-Tamuiya O, Anderson K, Bondy CA. Testosterone inhibits estrogen-induced mammary epithelial proliferation and suppresses estrogen receptor expression. **FASEB J** 2000;14:1725-30.
79. Poulin R, Simard J, Labrie C, Petitclerc L, Dumont M, Lagace L. Down-regulation of estrogen receptors by androgens in the ZR-75-1 human breast cancer cell line. **Endocrinology** 1989;125:392-9.
80. Maggiolini M, Donze O, Jeannin E, Ando S, Picard D. Adrenal androgens stimulate the proliferation of breast cancer cells as direct activators of estrogen receptor alpha. **Cancer Res** 1999;59:4864-9.
81. Bernini GP, Sgro M, Moretti A, Argenio GF, Barlascini CO, Salvetti A. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:2008-12.
82. Rako S. Testosterone deficiency: a key factor in increased cardiovascular risk to women following hysterectomy or with natural aging? **J Women's Health** 1998;7:825-9.
83. Tan KCB, Shiu SWM, Pang RWC, Kung AWC. Effects of testosterone replacement on HDL subfractions and apolipoprotein A1 containing lipoproteins. **Clin Endocrinol** 1998;48:187-94.
84. Basaria S, Nguyen T, Rosenson RS, Dobs AS. Effect of methyltestosterone administration on plasma viscosity in postmenopausal women. **Clin Endocrinol** 2002; 57:209-14.
85. Eckardstein A, Wu FC. Testosterone and atherosclerosis. **Growth Horm IGF Res** 2003;13:72-84.
86. Perry W, Wiseman R. Combined oral estradiol valerate-norethisterone treatment over 3 years in postmenopausal women. Effects on lipids, coagulation factors, haematology and biochemistry. **Maturitas** 2002;42:157-64.
87. Honore EK, Williams JK, Adams MR, Ackerman DM, Wagner JD. Methyl-testosterone does not diminish the beneficial effects of estrogen replacement therapy on coronary artery reactivity in cynomolgous monkeys. **Menopause** 1996;3:20-6.
88. Chou TK, SudhirK, Hutchinson SJ, Co E, Amidon P, Collins P, et al. Testosterone induces dilatation of canine coronary conductance and resistance arteries *in vivo*. **Circulation** 1996;94:2614-9.
89. Sarrel PM, Wiita B. Vasodilator effect of estrogen are not diminished by androgen in postmenopausal women. **Fertil Steril** 1997;68:1125-7.
90. Norris LA, Joyce M, O'Keeffe N, Sheppard BL, Bonnar J. Haemostatic risk factors in healthy postmenopausal women taking hormone replacement therapy. **Maturitas** 2002;43:125-33.
91. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, Wajngarten M, Leonardo F, Ramires JA, et al. Increased levels of C-reactive protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. **Circulation** 2003;107:3165-9.
92. Ridker P, Syampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a) and standard cholesterol screening as predictors of peripheral artery disease. **JAMA** 2001;285:2481-507.

93. Frauenheim WA, Klein LW, Uretz E, Rosenson RS. Fibrinogen levels correlate with the angiographic severity of coronary artery disease. **Circulation** 1995;92:1-6.
94. Toss H, Lindahi B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. **Circulation** 1997;96:4204-10.
95. Mauriello A, Sangiorgi G, Palmiere G, Virmani R, Holmes DR Jr, Schwa RS, et al. Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks. **Circulation** 2000;101:744-50.
96. Andersen LF, Gram J, Skouby SO, Jestersen J. Effects of hormone replacement therapy on haemostatic cardiovascular risk factors. **Am J Obstet Gynecol** 1999;180:283-9.
97. The Writing Group for PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. **JAMA** 1996;273:199-208.
98. Leão LMCSM, Duarte MPC, Santos DMGB, Farias MLF. Estudo do perfil lipídico e fatores de risco cardiovascular com reposição de estradiol isolado ou associado à metilttestosterona em mulheres após a menopausa. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:94(abstract).
99. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:2470-8.
100. Gilaty EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Sterou CD. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study of transsexual males and females. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:550-3.
101. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. **Circulation** 1998;98:731-3.
102. Kluff C, Leuven JA, Helmerhorst FM, Krans HM. Pro-inflammatory effects of oestrogens during use of oral contraceptives and hormone replacement treatment. **Vascul Pharmacol** 2002;39:149-54.
103. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:214-8.
104. Buckler HM, McElhone K, Durrington PN, Mackness MI, Ludlam CA. The effects of low-dose of testosterone treatment on lipid metabolism, clotting factors and ultrasonographic ovarian morphology in women. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1998;49:159-60.
105. Larsson H, Ahren B. Androgen activity as a risk factor for impaired glucose tolerance in postmenopausal women. **Diabetes Care** 1996;19:1339-43.
106. Dunaif A. Diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine EP, Merriam GR, editors. **Current issues in endocrinology and metabolism: polycystic ovary syndrome**. Boston:Blackwell; 1992. p.347-58.
107. Sowers M, Derby C, Jannausch ML, Torrens JI, Pasternak R. Insulin resistance, hemostatic factors, and hormone interactions pre- and perimenopausal women: SWAN. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:4904-10.
108. Golden SH, Ding J, Szklo M, Schimdt MI, Duncan BB, Dobs A. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women: the atherosclerosis risk in communities study. **Am J Epidemiol** 2004;160:540-8.
109. Polderman KH, Gooren LJ, Asscheman H, Bakker A, Heine RJ. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:265-71.
110. Diamond MP, Grainger D, Diamond MC, Sherwin RS, Defronzo RA. Effects of methyltestosterone on insulin secretion and sensitivity in women. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:4420-5.
111. Ivandic A, Prpic-Krizevac, Bozic D, Barbir A, Peljhan V, Balog Z, et al. Insulin resistance and androgen in healthy women with different body fat distributions. **Wien Klin Wochenschr** 2002;114:321-6.
112. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaret H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. **Diabetes** 2002;51:2734-41.
113. Peiris AN, Mueller RA, Struve MS, Smith GA, Kissebah AH. Relationship of androgenic activity to splanchnic insulin metabolism and peripheral glucose utilization in premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;64:162-9.
114. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. **Metabolism** 1987;36:54-9.
115. Bevilacqua S, Bonadonna R, Buzzigoli G, Boni C, Ciocciaro D, Maccari F, et al. Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. **Metabolism** 1987;36:502-6.
116. Hennes MMI, Shrago E, Kissebah AH. Receptor and post receptor effects of free fatty acids (FFA) on hepatocyte insulin dynamics. **Int J Obes** 1990;10:831-41.
117. Shah P, Basu A, Rizza R. Fat-induced liver insulin resistance. **Curr Diab Rep** 2003;3:214-8.
118. Hassager C. Soft tissue body composition and treatment of postmenopausal osteoporosis assessed by photon absorptiometry. **Dan Med Bull** 1991;38:380-9.
119. Hanggi W, Lippuner K, Jaeger P, Birkhauser H, Horber FF. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1998;48:691-9.
120. Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts CP. Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1509-16.
121. Leão L, Coeli C, Duarte M, Gomes D, Almeida D, Ferreira B, et al. Changes in lipids, glucose metabolism and body composition in postmenopausal women receiving percutaneous estrogen and oral methyltestosterone. **Abstract Book, 12th International Congress of Endocrinology** 2004;146.

122. Lovejoy JC, Bray GA, Bourgeois MO, Macchiavelli R, Rood J, Greenson C, et al. Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women – a clinical research center study. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2198-203.

Endereço para correspondência:

Lenora Maria Camarate S.M. Leão
Rua Pio Borges de Castro 5475, casa 1
22793-325 Rio de Janeiro, RJ
E-mail: lenora_leao@yahoo.com.br