



HELENA PATRICIA DONOVAN GIRALDO SOUZA

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES COM INSUFICIÊNCIA
OVARIANA PREMATURA COM E SEM TERAPIA HORMONAL DE BAIXA DOSE

*BONE MINERAL DENSITY IN WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN
INSUFFICIENCY WITH AND WITHOUT THE USE OF LOW DOSE HORMONE
THERAPY*

CAMPINAS

2015



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

HELENA PATRICIA DONOVAN GIRALDO SOUZA

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES COM INSUFICIÊNCIA
OVARIANA PREMATURA COM E SEM TERAPIA HORMONAL DE BAIXA DOSE

*BONE MINERAL DENSITY IN WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN
INSUFFICIENCY WITH AND WITHOUT THE USE OF LOW DOSE HORMONE
THERAPY*

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre (a) em Ciências da Saúde, área de concentração em Ginecologia Endócrina.

Dissertation submitted to Gynecology and Obstetrics Post-Graduation Program of the Medical Sciences School of the University of Campinas for obtaining the title of Master in Health Sciences in the concentration area of Endocrinology Gynecology.

ORIENTADOR(A): PROF.^a DRA. CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO

CO-ORIENTADOR: PROF.^a DRA ROSE LUCE GOMES DO AMARAL

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO (a) HELENA PATRICIA DONOVAN GIRALDO SOUZA, E ORIENTADO (a)
PELO(a) PROF.^a DRA. CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO.

[Assinatura do Orientador]

CAMPINAS

2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

G441d Giraldo Souza, Helena Patricia Donovan, 1983-
Densidade mineral óssea em mulheres com insuficiência ovariana prematura com e sem terapia hormonal de baixa dose / Helena Patricia Donovan Giraldo Souza. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Cristina Laguna Benetti Pinto.
Coorientador: Rose Luce Gomes do Amaral.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Insuficiência ovariana primária. 2. Terapia hormonal. 3. Densidade óssea. 4. Osteoporose. I. Pinto, Cristina Laguna Benetti, 1959-. II. Amaral, Rose Luce Gomes do. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency with and without the use of low dose hormone therapy

Palavras-chave em inglês:

Primary ovarian insufficiency

Hormone therapy

Bone density

Osteoporosis

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Cristina Laguna Benetti Pinto [Orientador]

Cesar Eduardo Fernandes

Adriana Orcesi Pedro Campana

Rosana Maria dos Reis

Cassia Teatin Juliato

Data de defesa: 21-08-2015

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA
HELENA PATRICIA DONOVAN GIRALDO SOUZA

ORIENTADOR(A): PROF.^a DRA. CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO

COORIENTADOR (A): PROF.^a DRA. ROSE LUCE GOMES DO AMARAL

MEMBROS:

1.

2.

3.

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

Data: 21/08/2015

RESUMO

Introdução: Insuficiência Ovariana Prematura 46XX (IOP) é um estado de hipogonadismo, caracterizado por oligomenorréia, infertilidade e deficiência estrogênica em mulheres abaixo de 40 anos. Mulheres com IOP deveriam ser tratadas com reposição estrogênica até pelo menos a idade da menopausa, para reduzir os sinais e sintomas do hipoestrogenismo e se possível, preservar a massa mineral óssea. **Objetivos:** Avaliar se Terapia Hormonal (TH) com baixa dose estrogênica é adequada para reduzir a perda de massa óssea de mulheres com IOP. **Métodos:** Estudo de corte transversal. Foram avaliadas 239 mulheres com IOP: 132 usando TH baixa dose (17-Beta-Estradiol 1mg + Noretisterona ou estrogênio conjugado 0,625mg + acetado de Medroxiprogesterona) e 107 mulheres sem TH. Todas responderam anamnese detalhada (idade, idade na última menstruação e idade no início de tratamento) e foram submetidas a avaliação de densidade mineral óssea (DMO) na coluna lombar (CL), colo femoral (CF) e fêmur total (FT) através da técnica DEXA. **Resultados:** As médias de idade, idade na última menstruação e de IMC para o grupo sem tratamento e para o grupo com TH foram $38,1 \pm 6,1$ e $36,8 \pm 7,3$ anos; $31,4 \pm 7,3$ e $30,7 \pm 7,2$ anos; $26,6 \pm 7,1$ e $25,8 \pm 4,6$, respectivamente ($p=NS$). A DMO média na CL foi $1,06 \pm 0,15$ e $1,00 \pm 0,17 \text{g/cm}^2$ ($p=0,003$), para CF $0,92 \pm 0,15$ e $0,89 \pm 0,14$ ($p=0,0479$) e FT de $0,92 \pm 0,19$ e $0,91 \pm 0,13 \text{g/cm}^2$ ($p=0,039$), respectivamente para os grupos. Verificou-se DMO alterada na CL em 45,1% (35,2% Osteopenia e 9,8% Osteoporose) das mulheres sem tratamento e 60,1% (38,1 Osteopenia e 22%

Osteoporose) quando usavam TH baixa dose ($p=0,01$). No CF 25,4% (21,5% Osteopenia e 3,9% Osteoporose) das mulheres sem tratamento e 29,6% (22,8% Osteopenia e 6,7% Osteoporose) quando usavam TH baixa dose ($p=0,38$) mostravam alteração e, para FT, em 32,35% (19,6% Osteopenia e 12,7% Osteoporose) das sem tratamento e 36,4% (21,2% Osteopenia e 15,2% Osteoporose) para TH de baixa dose ($p=0,34$). **Conclusão:** A TH de baixa dose não parece ser adequada para reduzir a perda de massa óssea de coluna lombar, colo de fêmur e fêmur total em mulheres com IOP.

Palavras-chaves: Insuficiência Ovariana Prematura, Falência Ovariana Prematura, Terapia hormonal, Osteopenia, Osteoporose, Densidade Mineral Óssea

ABSTRACT

Introduction: Premature Ovarian Insufficiency (POI) is a hypogonadism state, characterized by oligomenorrhea, infertility and estrogen deficiency in women below the age of 40. Women with POI should be treated with estrogen replacement until at least the age of menopause, in order to reduce the signs and symptoms of hypoestrogenism and if possible, preserve bone mineral density (BMD). **Aim:** To assess whether hormone therapy (HT) with low estrogen dose is sufficient to avoid bone mass loss in women with POI. **Methods:** Cross-sectional study. Two hundred and thirty nine women were evaluated: 132 using low dose TH (1 mg of 17-Beta-Oestradiol + Norethisterone or 0.625 mg of conjugated estrogen + medroxyprogesterone acetate) and 107 women without HT. Detailed history was obtained from the studied women (age, age of last menstrual period and age of onset of treatment) and were subjected to evaluation of bone mineral density (BMD) in the lumbar spine (LS), femoral neck (FN) and total femur (TF) through DEXA technique. **Results:** The mean age, age at last menstrual period and BMI for the untreated group and the group with HT were 38.1 ± 6.1 and 36.8 ± 7.3 years; 31.4 ± 7.3 and 30.7 ± 7.2 years; 26.6 ± 7.1 and 25.8 ± 4.6 respectively ($p = \text{NS}$). The mean LS BMD was 1.06 ± 0.15 and $1.00 \pm 0.17 \text{ g / cm}^2$ ($p = 0.003$), CF 0.92 ± 0.15 and 0.89 ± 0.14 ($p = 0.0479$) and FT 0.92 ± 0.19 and $0.91 \pm 0.13 \text{ g / cm}^2$ ($p = 0.039$) respectively for the groups. BMD at LS was compromised in 45.1% (35.2% osteopenia and osteoporosis 9.8%) for women without treatment and 60.1% (38.1% osteopenia and 22% osteoporosis) low dose HT ($p = 0.01$). For the

FN 25.4% (21.5% Osteopenia and Osteoporosis 3.9%) of women without treatment and 29.6% (22.8% Osteopenia and Osteoporosis 6.7%) for the ones in use of TH low dose, were compromised ($p = 0.38$). For TF compromise was found in 32.35% (19.6% osteopenia and 12.7% osteoporosis) of the untreated women and 36.4% (21.2% and 15.2% osteoporosis osteopenia) for low dose HT ($p = 0.34$). **Conclusion:** The low dose HT seems to be inadequate to reduce bone loss in the lumbar spine, femoral neck and total femur in women with IOP.

Keywords: Premature Ovarian Insufficiency, Premature Ovarian Failure, Hormone Therapy, Osteopenia, Osteoporosis, Bone Mineral Density

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
DEDICATÓRIA	xiii
AGRADECIMENTOS	xv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xvii
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	19
Objetivo Geral	19
Objetivos específicos	19
ARTIGO	21
Abstract	22
Introduction.....	23
Subjects and Methods	24
Results	26
Discussion.....	27
Conclusion	30
References.....	31
CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37
ANEXOS	43
Anexo 1 - Parecer Consubstanciado do CEP	43
Anexo 2 - Instrumento para coleta de dados	47
Anexo 3 - Modelo de Laudo de Densitometria Óssea	48

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho...

Ao meu pai **Paulo**, por sempre me incentivar a ser melhor, a ir mais longe, sem deixar de estar por perto para me amparar. Por ser meu exemplo de Sabedoria, Amor e Serenidade

A minha mãe **Deirdre**, por me amar tanto e sempre me fazer sentir segura. Por ser meu exemplo de mulher, conciliando Força, Perseverança e Delicadeza

A minha irmã **Andrea**, minha outra metade, a Melhor Metade. Por me dar equilíbrio e me fazer enxergar as coisas como realmente são

Ao meu marido **Nilson**, por ter permanecido ao meu lado, me incentivando a percorrer este caminho, por compartilhar sonhos e anseios, por sempre acreditar em mim e mais que tudo, por me fazer tão feliz. Sem ele, minha vida não teria o mesmo sentido...

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelos dons recebidos, coragem de lutar e pela alegria contagiante que ilumina meus caminhos!

Às pacientes do estudo, por contribuírem com esta conquista.

A Profa. Dra. Cristina Laguna Benetti Pinto, pela disponibilidade, paciência e carinho na orientação desta tese. Agradeço às inúmeras oportunidades e confiança ao longo deste período. Seu exemplo de determinação e perseverança no trabalho aliado a sua doçura como mãe e mulher, me fez acreditar que somos realmente capazes de conquistar tudo o que desejamos.

A minha coorientadora e amiga Profa. Dra. Rose Luce Gomes do Amaral, a quem eu admiro pela competência. Obrigada pelo apoio e por colaborar com a realização deste estudo.

Aos Professores Doutores que aceitaram compor a banca examinadora da defesa, Dr Cesar Eduardo Fernandes e Dra Rosa Maria dos Reis, meu muito obrigada. Em especial, à Dra. Adriana e Dra. Cassia, que também contribuíram na qualificação da tese.

Aos amigos de pesquisa e do Ambulatório de Ginecologia Endócrina: Ticiano, Flávia e João, obrigada pelo companheirismo.

Às amigas de pós-graduação Jozi, Nádia, Marcela, Virgínia, Ruth, com quem eu tive o prazer de compartilhar deliciosos momentos, o qual levarei para sempre na memória... Agradeço a amizade sincera e o companheirismo!

À Márcia, Creuza, Laine e Conceição, funcionárias do Ambulatório, por fazerem nosso ambiente de trabalho tão agradável.

À Marcinha e Bia, secretárias da Divisão de Ginecologia, pela competência e boa vontade ao desempenharem seu papel. Por toda a ajuda e carinho.

Ao Eduardo, Departamento de Finanças, sempre tão gentil e prestativo, agradeço por toda ajuda.

Ao Marcelo, Serviço de Estatística, pela gentileza em me ajudar prontamente com todos os “adendos” da análise estatística deste estudo.

À Denise e Melissa (Secretárias da Pós-Graduação), Margareth (Secretária do Departamento de Tocoginecologia), Vanda (SAME), pela cordialidade e profissionalismo. E... a todos aqueles que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

Especialmente, a todos os meus familiares e amigos, que entenderam minha ausência, por muitas e muitas vezes, para conclusão do Mestrado!

Agradecimento Institucional:

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo financiamento do projeto de pesquisa (projeto n°. 2011/19960-9).

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo custeio da minha bolsa de estudos.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17OH - 17-alfa-hidroxilase

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists (Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia)

BMD – Bone Mineral Density (Densidade Mineral Óssea)

CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CF – Colo Femoral

CL – Coluna Lombar

DMO – Densidade Mineral Óssea

DTG – Departamento de Tocoginecologia

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

FN – Femoral Neck (Colo femoral)

FOP – Falência Ovariana Prematura

FS – Função Sexual

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

FT – Fêmur total

HDL – High Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidade)

IGF 1 – Insulin-like Growth Factor 1 (Fator de Crescimento Insulina-símile 1)

IL – Interleucina

IMC – Índice de Massa Corpórea

IOP – Insuficiência Ovariana Prematura

LS – Lumbar Spine (Coluna Lombar)

NETA – Noretisterona

POI – Premature Ovarian Insufficiency (Insuficiência Ovariana Primária)

SCC – Deficiência De Colesterol Desmolase

sHRT – Standard Hormone Replacement Therapy (Terapia de Reposição Hormonal Convencional)

SPA – Síndrome Poliglandular Autoimune

TF – Total Femur (Fêmur Total)

TGF-beta – Transforming Growth Factor beta (fator de transformação do crescimento beta)

TH – Terapia Hormonal

TNF – Tumor Necrosis Factor (Fator de Necrose Tumoral)

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

WHI – Women's Health Initiative (Iniciativa de Saúde Feminina)

INTRODUÇÃO

A mulher, como ser em evolução, agrega cada vez mais funções e possibilidades de crescimento no âmbito pessoal e social. No entanto, ainda carrega a preocupação de gerar vida e perpetuar a espécie. E, ao mesmo tempo que isso pode representar poder e prazer, pode se tornar uma grande angústia caso essa mesma se encontre impedida de exercer seu papel de mulher, esposa e mãe, perante a sociedade.

Mulheres jovens, independente da atuação profissional, ao experimentarem perda da função ovariana, quando comparadas a população geral, mostram altos níveis de depressão e baixa autoestima (1, 2). A perda da capacidade reprodutiva também pode induzir a insatisfações quanto à autoimagem e diminuição da autoestima, fazendo com que estas mulheres tenham a impressão de início do processo de envelhecimento, que somente deveria ocorrer mais tarde (3, 4, 5).

Como definição, a falência ovariana prematura (FOP), atualmente denominada insuficiência ovariana prematura (IOP), é uma condição que se manifesta por irregularidade menstrual em consequência à alteração da função ovariana, com diminuição dos níveis de estrógeno e elevação das gonadotrofinas em mulheres abaixo dos 40 anos (6, 7).

A IOP ocorre em aproximadamente 1% das mulheres, sendo mais prevalente próximo aos 40 anos e em 0,1% das mulheres abaixo dos 30 anos. É diagnosticada em 10-28% das mulheres com amenorreia primária e 4-18% das com amenorreia secundária (6, 7).

Nas mulheres que apresentam desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e menarca, a perda da função gonadal pode ser gradativa, cursando geralmente com ciclos menstruais mais longos antes da instalação da amenorreia. Nesta fase, associam-se sintomas vasomotores conhecidos como fogachos, suores noturnos, sintomas pouco frequentes nas mulheres com amenorreia primária. Distúrbios do sono, sintomas urogenitais como vaginites, ressecamento vaginal e dispareunia podem ser referidos por todas as mulheres com IOP (8, 9, 10, 11).

Pode-se dizer que, independente da causa, a IOP é decorrente de *depleção folicular* ou de *disfunção folicular* (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

A *depleção folicular* pode ocorrer por uma *deficiência no número de folículos* com diminuição dos oócitos ovarianos devido a apoptose ou *atresia folicular acelerada*, associada a causas iatrogênicas, agentes virais, doenças autoimunes e causas genéticas. Na *disfunção folicular* existem folículos remanescentes no ovário, porém um processo patológico impede sua resposta e funcionamento normal, seja por deficiência enzimática, alteração de receptor ou causa idiopática (8, 9, 10, 11, 12, 13)

Assim, a dinâmica das células germinativas e o desenvolvimento dos folículos ovarianos constituem a base da IOP (15).

Como fatores etiológicos da IOP, são citadas as causas genética, enzimática, autoimune, cirúrgica, ação de tratamento quimio ou radioterápico, ou idiopática (16, 17).

Cerca de 5% dos casos de IOP são decorrentes de anormalidades no cromossomo X. Tais anormalidades envolvem deleções, translocações e alterações numéricas. Os segmentos cromossômicos IOP 1 (Xq21.3-q27) e IOP 2 (Xq13.3-q21.1) são importantes para definir a função ovariana. As deleções são localizadas no segmento cromossômico Xq21.3-Xq27, enquanto translocações equilibradas X/autossômicas estão localizadas no Xq13.3-q21.1. No entanto, nenhum gene conhecido como relacionado com a IOP foi consistentemente encontrado nestas regiões do cromossoma X. A exceção é o gene *DIAPH2*, que foi identificado por pesquisa de microdeleção em um cromossomo X. Alguns genes autossômicos têm sido responsabilizados por translocações autossômicas. É interessante notar que um desses possui estreita proximidade com o gene da inibina (*INHA*) no segmento 2q32.3, implicado na IOP (18).

Ainda nas causas genéticas, a literatura demonstra uma associação entre IOP e pré-mutações para a síndrome do X frágil (gene *FMR*, localizado no segmento cromossômico IOP1). As mulheres com a pré-mutação têm risco dez vezes maior de desenvolver IOP. A prevalência de pré-mutação no gene *FMR1* é de aproximadamente 14% para mulheres com história familiar de síndrome X frágil e, em casos esporádicos, de cerca de 2% (19, 20). O gene *FMR1* está no segmento cromossômico IOP1 do cromossoma Xq27. A presença de menos que 50 repetições de uma sequência de bases CGG, é considerada normal, enquanto que indivíduos com mais de 200 repetições apresentam a mutação completa. As expansões entre 45 e 200 repetições de uma sequência CGG no 5'-UTR do gene são conhecidas como pré-mutações (19). O Colégio Americano de Obstetrícia e

Ginecologia recomenda que as mulheres com IOP e nível elevado de FSH antes da idade de 40 anos, sem causa conhecida, façam rastreamento para pré-mutações FMR1 (21).

Como causas autossômicas, podem ser citadas as mutações do receptor do FSH (hormônio folículo estimulante), consistindo de mutação dos genes da subunidade beta do FSH, do gene *KAL* e do gene *DAX-1* com alteração da síntese e secreção das gonadotrofinas. A mutação do gene da subunidade beta do FSH manifesta-se como amenorreia primária, desenvolvimento precário dos caracteres sexuais secundários e infertilidade. A síndrome de resistência ovariana (no passado denominada de síndrome de Savage) é decorrente de alteração em nível de receptor ou pós-receptor das gonadotrofinas. A mutação do receptor de LH pode se manifestar com amenorreia primária ou secundária. Na galactosemia, uma doença autossômica recessiva rara causada pela deficiência da enzima galactose-1-fosfato uridil-transferase com consequente acúmulo de galactose, cerca de 80% das mulheres afetadas desenvolvem IOP, sendo a maioria logo após a puberdade (17).

De difícil comprovação na prática clínica, caxumba, infecção por shigella, malária e varicela, têm sido implicadas como agentes infecciosos causadores de IOP. A insuficiência ovariana decorrente da depleção folicular também pode estar associada a infecções virais como herpes zoster e citomegalovírus, porém, a demonstração desta causa também não é frequente na prática clínica (18).

Dentre as causas, a autoimunidade responde por cerca de 20% dos casos de IOP, cursando com ooforite linfocítica, presença de imunoglobulinas bloqueadoras do receptor das gonadotrofinas e anticorpos antigonadotrofinas (22).

Em algumas doenças autoimunes, as enzimas envolvidas na esteroidogênese também são alvos de autoanticorpos. O maior componente das poliendocrinopatias autoimunes nas mulheres é o hipogonadismo, resultante da falência ovariana. Isso justifica a forte relação que algumas doenças autoimunes tem com a IOP, como é o caso da Síndrome de Addison (23). A doença de Addison, como parte da Síndrome Poliglandular Autoimune (SPA) do tipo II, manifesta-se entre os 20 e 60 anos de idade e se associa fundamentalmente às doenças tireoidianas autoimunes (69% dos casos) e ao diabetes mellitus do tipo I (50% dos casos). A prevalência de SPA do tipo II é mais frequente em mulheres e os anticorpos anti-células produtoras de esteroides estão presentes em 15 a 20% das mulheres com Doença de Addison, sendo que 40% delas desenvolve insuficiência ovariana prematura em um período de 10 a 15 anos (18). Tais anticorpos são também detectados em 71 a 86% dos casos de Síndromes Poliglandulares do tipo I e estão relacionados com o desenvolvimento de ooforite auto-imune, e assim com a falência ovariana prematura (24).

Associações da IOP com diabetes mellitus e hipofisite também são relatadas, bem como com doenças autoimunes não endócrinas, como púrpura trombocitopênica idiopática, vitiligo, alopecia, anemia perniciosa, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, hepatite crônica ativa, anemia autoimune hemolítica, doença de Crohn e artrite reumatoide (25).

As deficiências enzimáticas também são fatores contribuintes para o estabelecimento de IOP. A deficiência de colesterol desmolase (SCC), 17-alfa-hidroxilase (17OH), 17, 20-liase e aromatase podem impedir a síntese de estrógeno, levando a retardo puberal, amenorreia primária e aumento dos níveis de gonadotrofinas (18).

Estudos mostraram que tratamentos contra o câncer como radioterapia e quimioterapia também estão associados com a IOP. A idade do indivíduo, a dose do agente quimioterápico e o tipo de droga são os maiores fatores preditivos no desenvolvimento de disfunção ovariana pós quimioterapia. Inicialmente a quimioterapia destrói as células da granulosa e da teca em proliferação. Posteriormente, os agentes alquilantes promovem alteração do DNA das células dos folículos primordiais não proliferativos (26). A IOP induzida por radioterapia é dependente da idade da paciente e da dose recebida (18).

Acredita-se que o sucesso dos tratamentos oncológicos, bem como o aumento de cirurgias pélvicas por doenças como endometriose, possam contribuir para aumento na prevalência de IOP. Com relação às toxinas ambientais, sabe-se que mulheres fumantes apresentam menopausa mais precocemente que as não fumantes (26). Embora grande parte das IOP permaneçam como causa idiopática, deve-se investigar as causas conhecidas.

Para o diagnóstico da IOP estabelecida são solicitadas duas dosagens de FSH, com intervalo de pelo menos um mês. Valores acima de 40 UI/L confirmam tal diagnóstico (19). Porém, a visão mais recente da IOP levanta o caráter

evolutivo da insuficiência, até a completa perda da função ovariana, questionando estes limites rígidos. Desta forma, a redução da reserva ovariana com pequenas alterações menstruais e elevações de FSH já alertaria para o risco de IOP, mesmo antes da instalação da amenorreia definitiva (27).

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado da IOP são importantes na prevenção de alterações decorrentes do hipoestrogenismo, tais como osteoporose e doença cardiovascular. Porém, muitas mulheres têm um atraso significativo no diagnóstico (cerca de cinco anos). Sabe-se que as manifestações clínicas ligadas ao hipoestrogenismo podem alterar a qualidade de vida de formas e intensidades diferentes, seja pelas repercussões físicas, seja pelas repercussões psicológicas (28).

Porém, a avaliação das repercussões psicológicas é muitas vezes, subdiagnosticada. Assim, problemas devido à queda da fertilidade, disfunção sexual, e de redução da função cognitiva, com maior susceptibilidade a demência, geram grandes impactos sobre o bem-estar e a autoestima das mulheres com IOP (29).

Muitos são os fatores envolvidos na função cognitiva (concentração e memória); entre eles, destacam-se os genéticos, o estilo de vida e a condição social (27). Por manifestar impacto em mulheres jovens e profissionalmente ativas, atualmente é objeto de intensa investigação. Constatou-se que áreas do cérebro envolvidas na cognição (córtex, lobos temporal e sistema límbico) expressam significativas quantidades de receptores de estrogênios. Postula-se que as

flutuações dos esteroides sexuais poderiam explicar os distúrbios da memória recente e da concentração constatados nesse período (27).

Dentre os sintomas físicos, as queixas de fogachos, representam um sintoma frequente que potencialmente pode alterar a qualidade de vida, seja na atividade do dia-a-dia, seja na qualidade do sono. A insônia, distúrbio do sono frequente em mulheres na menopausa; é um sintoma pouco avaliado em associação a IOP (30, 31).

A redução estrogênica também promove atrofia do epitélio vaginal, decréscimo da elasticidade e perda da rugosidade; desencadeia a redução do fluxo sanguíneo vaginal, resultando na perda da habilidade de lubrificação, em resposta a estimulação sexual. Tais alterações estão relacionadas à queixas frequentes de alteração na Função Sexual (FS)(32, 33, 34). Deve-se ressaltar que fatores pessoais da mulher como feminilidade, erotismo, papel social e profissional, podem sofrer impacto com a IOP. A perda do desejo, dificuldade de atingir orgasmo, dor e insatisfação sexual afetam a auto percepção erótica e a autoconfiança sexual (28).

A redução no nível de estrógeno, que apresenta papel protetor no sistema cardiovascular, torna as mulheres mais vulneráveis ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares isquêmicas e aterosclerose, devido aos prejuízos na função endotelial e alterações no perfil lipídico causado pelas maiores taxas de triglicérides circulantes e menores níveis de HDL, porém as repercussões cardiovasculares na IOP são pouco estudadas (27).

Estudos mostram, em mulheres ooforectomizadas, associação positiva entre hipoestrogenismo e risco de isquemia e outros eventos cardiovasculares. Também constatou-se que o hipoestrogenismo tem efeito negativo nas funções cardíacas autonômicas, conforme demonstrado por estudo realizado na Turquia, em que as mulheres com IOP apresentaram pior desempenho na recuperação da frequência cardíaca após testes de estresse induzido por exercício físico, além de terem demonstrado maior variação na frequência cardíaca durante os testes em comparação com mulheres saudáveis da mesma faixa etária, indicando a maior atividade simpática sobre a parassimpática nas mulheres com hipoestrogenismo (35).

Uma repercussão temida em decorrência da redução do estrogênio é a perda óssea. É inequívoco o impacto do hipoestrogenismo sobre a eclosão da osteoporose.

Os hormônios sexuais têm importante papel no crescimento ósseo, na aquisição e manutenção do pico de massa óssea. Existem claras evidências de que a diminuição ou ausência de estrógenos leva a progressiva redução da massa óssea. Assim, na ooforectomia em jovens, ou na menopausa precoce, pode-se observar acelerada perda óssea com instalação mais rápida da osteoporose (36).

Os mecanismos pelos quais os esteroides sexuais agem não estão completamente claros, mas sabe-se que seu mecanismo de ação envolve interação entre uma molécula ligante e um receptor (37, 38).

A presença de receptores estrogênicos em osteoblastos ou em células de

linhagem osteoblástica foi descrita por Eriksen e colaboradores (39) que detectaram receptores funcionais de estrógeno em células ósseas humanas, e por Komm e colaboradores (40), que encontraram diversos locais de ligação do estrógeno em núcleos de células de ratas. Ambos os trabalhos relataram a presença de RNA mensageiro (RNAm) estrogênico em cada população de células óssea estudadas, com importância ressaltada em artigos mais recentes (41, 42).

Embora os receptores de estrógeno estejam predominantemente em osteoblastos, a principal atuação desse hormônio é na reabsorção óssea. Hughes e colaboradores (43) investigaram a capacidade do estrógeno afetar a função osteoclástica pela indução da apoptose em ratos *in vitro* e *in vivo*, sugerindo que os estrógenos podem prevenir perda óssea excessiva através deste mecanismo (44).

É possível que a ligação do estrógeno ou de seus análogos aos receptores dos osteoblastos iniba a liberação de fatores estimuladores dos osteoclastos ou aumente a atividade dos fatores inibidores dos mesmos (45, 46).

Os estrógenos também inibem a reabsorção óssea prevenindo a liberação de fatores de crescimento previamente depositados na matriz óssea como fator de crescimento insulina-símile (IGF) e fator transformador de crescimento beta (TGF-beta). Assim, estrógenos e seus análogos apresentam importante papel na expressão de fatores de crescimento e de citocinas sintetizadas e secretadas pelos osteoblastos ou pelos osteoclastos. Esses mediadores celulares são responsáveis pelo equilíbrio funcional das células ósseas, determinando um

controle autócrino e parácrino da remodelação óssea (47).

Na osteoporose, os ossos tornam-se menos resistentes, mas a concentração de cálcio na matriz orgânica é normal. Todavia, a quantidade de tecido ósseo é menor e, assim, o osso apresenta amplos canais de reabsorção. Essa condição patológica decorre da diminuição na formação óssea, do aumento na reabsorção do osso formado, ou da combinação dos dois fatores (48). O reconhecimento destas alterações é um grande avanço no entendimento dos mecanismos desta doença (49, 50).

Na fisiopatologia complexa da osteoporose, ainda há envolvimento na liberação de fatores de crescimento e citocinas (51, 52). Manolagas sugeriu ser a interleucina 6 (IL-6) a citocina de maior importância na perda óssea quando ocorrem disfunções gonadais, entretanto o seu papel permanece incerto. A IL-1, o fator de necrose tumoral (TNF) e a IL-11 também podem participar da perda causada pela deficiência estrogênica na disfunção gonadal (49).

A microarquitetura óssea se organiza de modo a suportar os estresses mecânicos gerados pelas atividades normais do ser humano. Essa relação estrutura/função e a manutenção da homeostase mineral conduzem ao processo de formação e reabsorção do tecido ósseo, que perdura por toda a vida do indivíduo, denominado remodelação óssea. É estimado que no tecido ósseo de adultos, aproximadamente 25% do osso trabecular e 3% do osso cortical são renovados anualmente (53). A remodelação óssea é um processo contínuo que possibilita a substituição de osso envelhecido e danificado por tecido novo. Este

processo contínuo é de tal precisão que a partir da aquisição do pico de massa óssea, esta se mantém constante até a instalação da falência gonadal. Com a diminuição da secreção de estrógenos, tem-se como consequência maior atividade metabólica óssea, isto é, maior ritmo na remodelação óssea (36).

O conceito de que a deficiência estrogênica é crítica para a patogênese da osteoporose foi baseado inicialmente no fato de que as mulheres pós-menopáusicas, cujos níveis de estrogênio naturalmente diminuem, estão em maior risco de desenvolver a doença. Estudos morfológicos e medições de certos marcadores bioquímicos indicaram que a remodelação óssea é acelerada na menopausa, devido a ambos os marcadores de reabsorção e formação estarem aumentados. Por isso, contrariamente à hipótese original, um aumento da reabsorção óssea e não a formação óssea ruim, parece ser a força motriz para a perda óssea na deficiência estrogênica. Mas, a perda óssea rápida e contínua que ocorre durante vários anos após a menopausa, pode indicar uma resposta de formação óssea diminuída, uma vez que em indivíduos mais jovens que atravessam o surto de crescimento púbere, taxas ainda mais rápidas da reabsorção óssea são associadas com aumento da massa óssea por taxa de formação óssea elevada. No entanto, o aumento da formação óssea, que normalmente ocorre em resposta a carga mecânica, está diminuída na deficiência estrogênica, sugerindo que o estrógeno é tanto anti-catabólico quanto anabólico (36).

A deficiência de estrogênio continua a desempenhar um papel na perda óssea em mulheres na casa dos 70 e 80, como evidenciado pelo fato de que o

tratamento com estrogênio reduz rapidamente fraturas nestas mulheres mais velhas. Além disso, estudos recentes em humanos têm mostrado que o nível de estrogênio necessário para manter a remodelação óssea relativamente normal em mulheres na pós-menopausa mais velhas é menor do que a requerida para estimular tecidos alvo clássicos, tais como o da mama e do útero. O risco de fratura é inversamente relacionado com os níveis de estrogênio em mulheres pós-menopausa, e um quarto da dose estrogênica, que estimularia o útero e a mama, é suficiente para diminuir a reabsorção óssea e aumentar a massa óssea em mulheres idosas. Essa maior sensibilidade do esqueleto pode ser relacionada com a idade. Em ratas de 3 meses de idade, o útero parece ser mais sensível a estrogênios do que o osso, ao passo que em ratinhas de 6 meses de idade, o inverso foi encontrado (36). Sabe-se também que o hipostrogenismo em mulheres jovens decorrente da ooforectomia precoce é fator de risco para o desenvolvimento de osteoporose. Mesmo em mulheres que sofreram ooforectomia após a menopausa, o risco de fratura pode aumentar se comparado com o das mulheres após a menopausa e com os ovários intactos.

Uygur e colaboradores relataram baixa densidade óssea na coluna lombar e colo do fêmur em mulheres com IOP e cariótipo normal, comparadas com controles, mesmo com o tempo médio desde o diagnóstico de apenas 2 anos (54). Da mesma forma, Leite-Silva e colaboradores relataram baixa densidade óssea na região da coluna lombar e do quadril em um estudo transversal incluindo mulheres com IOP espontânea e cariótipo normal, em comparação com mulheres da mesma idade e função ovariana preservada (55).

Popat e colaboradores, em estudo de corte transversal com 865 mulheres, demonstraram que, comparadas a controles, as mulheres com IOP apresentaram DMO significativamente menor em todos os locais (aproximadamente 2-3% menor). Descreveram que as mulheres que tinham mais de um ano de atraso no diagnóstico de IOP após o início da irregularidade menstrual eram mais propensas a ter menor densidade mineral óssea em comparação com mulheres que foram diagnosticadas dentro de 1 ano do início dos sintomas. A demora em estabelecer o diagnóstico parece ser relativamente frequente. Em um outro estudo, 25% das mulheres participantes relataram um intervalo de 5 anos desde início de um padrão menstrual desordenado até que o diagnóstico de IOP fosse estabelecido (56).

Hadjidakis e colaboradores avaliaram mulheres com IOP, mulheres jovens ooforectomizadas e mulheres com menopausa em idade habitual, e verificaram que a densidade mineral óssea da coluna lombar das mulheres em IOP era mais baixa que a de mulheres ooforectomizadas e que as em menopausa em idade habitual. Para o colo femoral, não houve diferença entre os dois grupos de mulheres jovens, mas nas mulheres com IOP foi significativamente menor do que as com menopausa em idade habitual (57).

Mulheres com IOP, com níveis significativamente menores de densidade óssea quando comparadas com controles, têm risco global de fraturas significativamente maior. Há evidência de que o uso da TH, durante pelo menos 3 anos, possa ajudar a reduzir fraturas. Nenhuma evidência existe para o uso de outros medicamentos, como os bisfosfonatos na prevenção de osteoporose. Além

disso, existem preocupações em relação ao uso desses agentes na IOP, devido aos efeitos desconhecidos no desenvolvimento fetal caso ocorra uma eventual gestação espontânea (58).

Em mulheres jovens com IOP com diminuição da densidade óssea da coluna lombar e do fêmur, idade, idade reprodutiva (da menarca à última menstruação) e IMC foram os fatores associados com a DMO, indicando que investigação e tratamento precoce auxiliam na prevenção de perda óssea e minimizam o risco de fraturas no futuro (55).

O hipoestrogenismo e suas consequências em mulheres jovens direcionam o tratamento na IOP. Embora a reposição estrogênica promova o alívio dos sintomas, o objetivo desta reposição é mais amplo e visa a prevenção da osteoporose e de alterações metabólicas e neurológicas menos avaliadas (59). A reposição hormonal para mulheres jovens com IOP deve imitar a função ovariana normal, tanto quanto possível.

Por se tratar de um grupo de mulheres jovens, sugere-se a manutenção do tratamento hormonal até próximo aos 50 anos, quando os riscos e benefícios devem ser reavaliados como nos protocolos para menopausa em idade habitual (60). Nos casos onde a densidade óssea esteja reduzida, propõe-se, além da terapia hormonal, a suplementação de cálcio (1200 mg de carbonato de cálcio ao dia) e vitamina D (800 a 1000 IU por dia) e orientações para a realização de exercícios físicos (61). Não há muitos estudos comparando as várias terapias hormonais. Assim, observa-se o uso de estrogênio associado a um progestágeno

de forma cíclica ou contínua, oral ou transdérmica. O contraceptivo combinado oral aparece como opção em alguns poucos estudos, sendo primeira opção terapêutica em mulheres com IOP que desejam método seguro para evitar gravidez (59).

Embora a maioria das mulheres esteja ciente da associação entre a deficiência de estrogênio e a osteoporose, muitas vezes estão preocupadas com potenciais riscos de complicações cardiovasculares e câncer de mama em decorrência da terapia estroprogestativa por longo prazo, em errônea associação com as evidências para mulheres com menopausa em idade habitual, mais velhas. Em mulheres jovens com IOP, os benefícios da terapia de reposição hormonal geralmente superam os riscos potenciais (59).

No estudo *Women's Health Initiative* (WHI), a menopausa precoce foi associada a um aumento da incidência de fraturas, aumento da mortalidade total e mortalidade por doença isquêmica (62).

Um estudo de Papagianni e colaboradores relatam que dose diária de 0,625 mg de estrogênios conjugados é adequada e segura para as pacientes com IOP. Embora as pacientes estudadas não apresentassem osteopenia importante, estes autores mostraram que a densidade óssea aumentou significativamente durante o primeiro ano de uso TH, permanecendo estável nos anos subsequentes (63).

Em outro grupo de mulheres, o uso de estradiol transdérmico na dose de 100µg a 150 µg durante 12 meses, teve um efeito benéfico sobre a massa óssea

na coluna lombar em mulheres com IOP, mediadas por aumento da formação óssea e diminuição da reabsorção óssea (64).

Um dos raros estudos de coorte publicados analisou a densidade mineral óssea de 72 mulheres com IOP em uso de TH em relação a diferentes tipos de regimes utilizados (17-Beta-Estradiol 1mg + noretisterona 0,5 mg ou estrogênio conjugado 0,625mg + medroxiprogesterona 10 mg ou etinil estradiol 30mcg + levonorgestrel 150mcg). As mulheres foram avaliadas a cada 2 anos, por 8 anos. Concluiu-se que os diferentes regimes terapêuticos foram capazes de manter a densidade mineral óssea, porém não foram suficientes para reverter a perda óssea já instalada (65).

Entre os poucos estudos disponíveis, há escassas evidências baseadas em número restrito de sujeitos de que doses maiores de estrogênio (150 µg de estradiol transdérmico) resultam em melhora significativa da densidade mineral óssea da coluna lombar, enquanto que a utilização de 30 mcg de etinilestradiol associado a noretisterona não evidenciou o mesmo benefício (64, 66).

Na ausência de dados mais conclusivos, alguns autores incluem, em suas recomendações terapêuticas para IOP, a utilização de doses baixas de estrogênio, sem distinção de faixa etária ou baseando-se em referências de estudos desenvolvidos com mulheres na menopausa (67, 63).

Assim, a literatura ainda mostra pontos não elucidados em relação a massa óssea de mulheres com IOP. Faltam dados sobre dose, regime, vias de administração da terapia estroprogestativa a ser administrada para prevenir

sequelas da IOP (5). Estudos que analisem os efeitos a longo prazo da terapia de reposição hormonal sobre as pacientes poderão auxiliar na adequação de doses hormonais com maximização da eficácia terapêutica e minimização dos riscos.

Por anos utilizamos em nosso serviço terapia hormonal com doses estrogênicas que hoje consideramos baixas. Esta conduta ainda é adotada por muitos ginecologistas, e faltam evidências para desaconselhar tal escolha. Com esse intuito, desenvolvemos este estudo para avaliar a efetividade de terapia estrogênica de baixa dose sobre a massa óssea, comparativamente a mulheres com IOP que não utilizem terapia hormonal contendo estrogênio.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Avaliar se a Terapia Hormonal (TH) com baixa dose estrogênica é adequada para reduzir a perda de massa óssea de mulheres com Insuficiência Ovariana Prematura (IOP).

Objetivos específicos

- Avaliar a densidade mineral óssea da coluna lombar, colo femoral e fêmur total de mulheres com IOP em uso de TH de baixa dose em relação a mulheres com IOP sem utilização de TH.


- Avaliar comparativamente o percentual de mulheres com massa óssea comprometida (osteopenia e osteoporose) entre o grupo de mulheres com insuficiência ovariana prematura e usuárias de TH de baixa dose e as sem tratamento hormonal.

SUBMISSÃO DO ARTIGO

ScholarOne Manuscripts

13/07/15 23:56

ScholarOne Manuscripts™	helena giraldo ▼	Instructions & Forms	Help	Log Out
-------------------------	------------------	----------------------	------	---------



Climacteric 


Main Menu / Author Dashboard / **Submission Confirmation**

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Climacteric*.

Manuscript ID: DCLI-2015-0109
Title: Low Dose Hormone Therapy and Bone Mineral Density in Women with Premature Ovarian Insufficiency
Authors: giraldo, helena
Ferreira, Valeska
Garmes, Heraldo
yela, daniela
giraldo, paulo
benetti-pinto, cristina
Date Submitted: 13-Jul-2015

 Print  Return to Dashboard

SCHOLARONE™ 

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2014. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.
ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

<https://mc.manuscriptcentral.com/dcli>

Página 1 de 2

ARTIGO

Low Dose Hormone Therapy is inadequate to reduce loss in Bone Mineral Density in Women With Premature Ovarian Insufficiency

Helena Patricia Donovan Giraldo M.D.

Valeska Beatrice Ferreira

Heraldo Mendes Garmes M.D., PhD

Daniela Angerame Yela, M.D., PhD

Paulo César Giraldo M.D., PhD

Cristina Laguna Benetti-Pinto M.D., PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas, Brazil.

Keywords: Premature Ovarian Insufficiency, hormone therapy, osteoporosis, Bone Mineral Density

Corresponding author:

Cristina Laguna Benetti-Pinto,

Department of Obstetrics and Gynecology,

School of Medical Sciences, University of Campinas – UNICAMP

Rua Alexander Fleming n°101, CEP: 13083-970, Campinas, SP, Brazil

Phone and fax: +55 (19) 3521-9306

e-mail: laguna.unicamp@gmail.com

Abstract

Objective: To assess bone mass in women with Premature Ovarian Insufficiency (POI) with or without use of low dose hormone therapy (HT). **Methods:** Cross-sectional study evaluated 239 women with POI: 132 using low estrogen dose HT and 107 women without HT. Age, age at last period, age at beginning of HT, and body mass index (BMI) variables were evaluated. All underwent bone mineral density (BMD) evaluation in the lumbar spine (LS) and total femur (TF). **Results:** Mean age, age at last period and BMI for the untreated and the HT groups were 38.1 ± 6.1 and 36.8 ± 7.3 years; 31.4 ± 7.3 and 30.7 ± 7.2 years; 26.6 ± 7.1 and $25.8 \pm 4.6 \text{kg/m}^2$, respectively, ($p=\text{NS}$). The mean LS BMD was 1.06 ± 0.15 and $1.00 \pm 0.17 \text{g/cm}^2$ ($p=0.003$), the mean TF BMD was 0.92 ± 0.19 and $0.91 \pm 0.13 \text{g/cm}^2$ ($p=0.039$) respectively for the groups. A 45% altered BMD in LS was verified in women without treatment and 60.1% in those using low dose TH ($p=0.01$). For TF, BMD was altered in 32.3% in those without HT and 36.4% in the HT users ($p=0.34$). **Conclusion:** The low-dose HT was not adequate to reduce impaired bone mass in the spine and femur of women with POI.

Keywords: Premature Ovarian Insufficiency, hormone therapy, osteoporosis, Bone Mineral Density

Introduction

Premature Ovarian Insufficiency (POI) is a state of hypergonadotropic hypogonadism characterized by oligoamenorrhea, infertility and estrogen deficiency in women under 40 years of age (1, 2, 3). POI age-specific incidence is at least 1: 100 up to 40 years of age and 1: 1000 up to 30 years of age (3, 4, 5).

Although scientific literature has many articles evaluating the relation between bone mass and the use or not of hormone therapy in postmenopausal women, few are the studies and few are the samples with the same objectives regarding POI (6, 7, 8, 9). Among the available samples, evidence is based on a limited number of subjects, showing that higher doses of estrogen (150 mcg transdermal estradiol) lead to a significant improvement in the bone mineral density of the lumbar spine, while the use of 30 mcg etinilestradiol together with noretisterone did not show the same benefit (10,11).

In the absence of more conclusive data, some authors include in their recommendations for POI, treatment with low dose estrogen with no age distinction and based on reference studies carried on age expected menopausal women (12, 13).

Thus, this study aims to evaluate bone mineral density in a significant number of women with POI, treated with low-dose TH, compared to those with POI without hormone treatment.

Subjects and Methods

This is a cross-sectional study carried out on 239 women, diagnosed with POI and attended at the Endocrinological Gynecology out patient Clinic, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas (Unicamp) from 2000 to 2012 and who had undergone bone densitometry and did not use hormone therapy or used a low dose estroprogestative hormone therapy (1 mg 17 beta-estradiol or 0.625 mg conjugated equine estrogens) associated, respectively to norethisterone acetate or medroxyprogesterone acetate.

In order to have sample homogeneity, only women with secondary amenorrhea, for 12 months or more, with a confirmed POI diagnosis (amenorrhea before 40 years of age, two serum FSH level dosages above 40 mIU / ml, at different times) were included in the study. The following data were collected for all the women included in the study: age, weight and height at the time of densitometry; age at last menstrual period; POI time (calculated as the difference between the age at BMD and the age of last menstrual period), apart from the use or not of hormone therapy and the time HT was used. Data on age at the beginning of HT use; time of use; and the time elapsed between the last menstrual period and the beginning of HT, were included for HT users. Body mass index (BMI) was calculated as the ratio of the weight in kilograms and the square of the height in meters (kg/m^2).

Women with POI and primary amenorrhea, those over 50 years of age, women with abnormal karyotype, or using other different HT doses and regimens

than those described in the inclusion criteria, chronic users of corticosteroids and women with difficulty in walking, were all excluded from the study.

Bone Mineral Density

Densitometry was performed on a dual-energy x-ray absorptiometry scan (Lunar Prodigy GE Medical Systems) in the L1-L4 lumbar spine segments (LS), femoral neck (FN) and total femur (TF) of the left leg. The measurements were expressed as grams per squared centimeter, Z score and T score.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SAS computer program version 9.4 for Windows, obtaining mean and standard deviation for characterization variables such as age, age of last menstrual period, age at the beginning of treatment and BMI. Mann-Whitney test and t-test were used to compare the mean BMD among women without hormone treatment and those using low-dose HT, considering $p < 0.05$ results as being statistically significant. After the results, the power of the analyzed sample was calculated.

This study was approved by the Research Ethics Committee (No. 143,688 on Nov. 12th, 2012) and was partially funded by The São Paulo State Support and Research Foundation (FAPESP), Brazil (FUNDING 2012/23669-0).

Results

This study found, for the 239 women included, 37.4 ± 7.3 years as mean age at the moment of BMD evaluation, 31.0 ± 7.3 years as mean age at last menstrual period and 26.1 ± 5.9 kg/m² as BMI. The mean LS BMD was 1.03 ± 0.16 g / cm², T score was -0.99 ± 1.24 , and Z score was -0.99 ± 1.24 . Mean femoral neck BMD was 0.90 ± 0.15 g / cm², T score was -0.26 ± 1.06 Z score was -0.17 ± 1.08 , and in the Total Femur it was 0.92 ± 0.19 g / cm², T score was -0.25 ± 1.14 , and Z score was -0.30 ± 1.10 (Table 1). Out of these, 107 women were not using HT at the time of enrollment in the study and 132 women were using low estrogen dose HT (1 mg 17 beta-estradiol + NETA or 0.625 mg conjugated estrogen + medroxyprogesterone acetate).

A comparative analysis between the group of 107 women who did not use HT and the Group of 132 women using low-dose HT, showed that the groups were similar in terms of age of last menstrual period (respectively 31.4 ± 7.37 and 30.76 ± 7.29 years), age on the day of bone densitometry exam (38.1 ± 6.14 and 36.8 ± 7.32 years), POI time (6.8 ± 5.61 and 6.1 ± 5.74 years) and BMI (26.6 ± 7.13 and 25.8 ± 4.68 kg/m²). The women taking low-dose HT started treatment at the age of 33.8 ± 6.3 years, 3.1 years after premature ovarian insufficiency and had been on hormone treatment for 3 years at the time of the bone densitometry exam.

When comparing the two groups regarding BMD, statistically different values for all parameters analyzed were observed, with lower bone mineral content in g/cm² in the HT users group, apart from a greater distancing from the reference

population of young adults, according to the mean T score. Thus, the LS results for non-users of HT and HT users, respectively, were, 1.06 ± 0.15 and 1.00 ± 0.17 g/cm² ($p = 0.0036$); T score -0.72 ± 1.17 and -1.21 ± 1.26 ($p = 0.0032$). FN mean values were 0.92 ± 0.15 and 0.89 ± 0.14 g/cm² ($p = 0.04$); T score -0.14 ± 1.10 and -0.37 ± 1.02 ($p = 0.03$) and TF, 0.92 ± 0.19 and 0.91 ± 0.13 g/cm² ($p = 0.03$); T score -0.25 ± 1.14 and -0.53 ± 1.04 ($p = 0.02$) (Table 1).

About half of the studied women had osteopenia (36.8%) and osteoporosis (16.3%) in the LS and about a third had alterations in the FN (22.9% osteopenia and 5.4% osteoporosis) and in the TF (20.4% osteopenia and 14 % osteoporosis).

Comparing the two groups, the alterations in the LS was higher among HT users, with alterations in the LS in 45% of untreated women (35.2% Osteopenia and 9.8% Osteoporosis) and 60.1% of those with low-dose HT (38.1% Osteopenia and 22.0% Osteoporosis) (Figure 1).

In relation to FN and TF, alterations were present in fewer women, where osteopenia and osteoporosis were observed in the FN in 25.49% of non users of Ht and in 29.6% in users of the low-dose HT (Figure 2). Similarly, for TF, in women who did not use HT, alteration in bone mass was present in 32.3%, and in the group of HT users, it was 36.4% (Figure 3).

Sample power was calculated and the value obtained was 85%.

Discussion

This study included a significant number of women with POI, with and without hormone therapy with low estrogen dose, and showed that a high

percentage of them had alteration in the BMD with osteoporosis or osteopenia at an early age in both groups, which is a more common alteration in LS.

Although osteoporosis is a generally age-related disease and increases the risk of fracture in older women, it is important to remember that it is not exclusively a disease of the elderly, and that there are situations in which the reduction of bone mass occurs at an early age. Women with early hypoestrogenism, as in premature ovarian insufficiency, are included in this group.

Our results showed that almost half of a group of young women with POI had alteration in their bone mineral density in the lumbar spine or one third in the femur. The greatest alteration of the lumbar spine in relation to the femur is directly related to the composition of each of these regions analyzed, since LS consists of trabecular bone in which the surface and volume ratio is higher with greater potential for metabolic activity and hormone action. Thus, there is a greater estrogen deprivation effect (14). Surprisingly, in this study, among the women who used low dose estrogen HT, these alterations were as high or higher than in the group of women who did not use estroprogestative treatment.

These data need to be carefully analyzed and perhaps can be explained by the fact that HT was only established about three years after the last menstrual period and also by the use of low-dose HT.

One of the largest and most complete studies available, carried out by Popat and colleagues, showed risk factors for decreased bone mineral density in women with POI. Among these factors is the more than 1 year time delay factor for the diagnosis of gonadal failure. The longer the time until the diagnostic conclusion, the greater the time of hypoestrogenism, and probably the longer the time required

to establish effective hormone therapy (15). In our study, the time was three times higher, with significant bone loss despite HT. In another study published by our group, with an 8 year follow up for women with POI, it was found that the HT used, stabilized but did not restore bone mass (16). Thus, it is possible to suggest the hypothesis that, based on certain bone alterations, which could be related to greater time period of hypoestrogenism, bone loss may no longer be completely reversible.

Many aspects are still unknown in relation to the hypoestrogenism effect or HT in the bones of young women. The influence of estrogen deficiency in the pathogenesis of osteoporosis relies heavily on studies of women after menopause, and the increase in resorption and not bone formation alterations, appear to be decisive in bone mineral density. However, considering also that in younger individuals going through pubertal growth spurt, where more rapid rates of resorption may be associated with increased bone mass, with increases occurring until reaching a peak, some authors suggest that estrogen can have anti-catabolic and anabolic bone activity (17, 18), and that the highest sensitivity of the skeleton to estrogen action may be age related (19, 20). This evidence leads to the questioning if the response to the use of low dose estrogen in young bones, in women with POI, can respond in the same way as the bones of older postmenopausal women.

Scientific literature suggests that estrogen replacement therapy is the most appropriate treatment for symptoms and bone loss in women with POI (11). For the

vast majority, the benefits of estrogen replacement outweigh the risks, however the appropriate HT dosage and regimen is still not clear.

The strengths of this study are the large number of women, sample homogeneity and HT used in addition to the fact that all the patients are from the same service, which makes the service and population comparable. However, on the other hand, it is a cross-sectional study, in which other factors such as physical activity, serum levels of vitamin D, diet, all mentioned by other authors as being impacting on bone mass in women with POI, were not evaluated (15).

Further studies are needed to determine whether HT can restore bone mineral density in young women with POI, and under what conditions for the women and the type of HT to be used.

Conclusion

Preparations with a low estrogen dose appear to be inadequate for reducing bone loss in young women with premature ovarian insufficiency.

References

1. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 2005; 83(5):1327-32
2. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Human Reprod* 2005; 11(4): 391- 410
3. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360(6):606-14
4. Conway GS. Premature ovarian failure. *Br Med Bull* 2000; 56(3):643-9
Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health* 2014, 6:235-43
5. Santoro N, Pal L. Premature ovarian failure (POF): Discordance between somatic and reproductive ageing. *Ageing Res Rev* 2002; 1:413-23
6. Davies MC, Cartwright B. What is the best management strategy for a 20-year-old woman with premature ovarian failure? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012, 77(2):182-6
7. Bakhsh H, Dei M, Bucciantini S et al. Premature ovarian insufficiency in young girls: repercussions on uterine volume and bone mineral density. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(1):65-9
8. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT et al. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric* 2015 7:1-9
9. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond Engl)* 2015;11(2):169-82.
10. Crofton PM, Evans N, Bath LE et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010, (6):707-14
11. Sassarini J, Lumsden MA, Critchley HO. Sex hormone replacement in ovarian failure - new treatment concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015, 29(1):105-14
12. Papagianni V, Deligeoroglou E, Makrakis E et al. Response to hormonal treatment of young females with primary or very premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(5):291-9.
13. Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health* 2014, 6:235-43
14. Goldberg S, Glogauer J, Grynepas MD et al. Deletion of Filamin A in Monocytes

Protects Cortical and Trabecular Bone from Post-menopausal Changes in Bone Microarchitecture. *Calcif Tissue Int* 2015; 97(2):113-24

15. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(7):2277-83

16. Benetti-Pinto CL, Giraldo PC, Pacello PC et al. Vaginal epithelium and microflora characteristics in women with premature ovarian failure under hormone therapy compared to healthy women. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292(1):159-64

17. Lee KC, Jessop H, Suswillo R et al. The adaptive response of bone to mechanical loading in female transgenic mice is deficient in the absence of oestrogen receptor-alpha and -beta. *J Endocrinol* 2004; 182(2):193-201

18. Lee K, Jessop H, Suswillo R et al. Endocrinology: bone adaptation requires oestrogen receptor-alpha. *Nature* 2003; 424-389

19. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A et al. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(8):1042-8

20. Modder UI et al. Dose-response of estrogen on bone versus the uterus in ovariectomized mice. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 503-10

Table 1. Characteristics and Results of Bone Mineral Density of Women with POI (n = 239) in use of low dose hormone therapy (n = 132) and without hormone treatment (n = 107)

		TOTAL N= 239	No HT N=107	Low Dose HT N= 132	P
Age last menstrual period		31,0 ± 7,3	31,4 ± 7,37	30,76 ± 7,29	0,3981
Age at BMD evaluation *		37,40 ± 6,80	38,10 ± 6,14	36,85 ± 7,32	0,3985
Time of POI *		6,37 ± 5,66	6,73 ± 5,57	6,08 ± 5,74	0,2925
BMI **		26,10 ± 5,90	26,60 ± 7,13	25,80 ± 4,68	0,2071
BMD Lumbar Spine	<i>g/cm² ***</i>	1,03 ± 0,16	1,06 ± 0,15	1,00 ± 0,17	0,0036
	<i>T score***</i>	-0,99 ± 1,24	-0,72 ± 1,17	-1,21 ± 1,26	0,0032
	<i>Z score **</i>	-0,99 ± 1,24	-0,74 ± 1,22	-1,19 ± 1,23	0,0110
BMD Femur Neck	<i>g/cm² **</i>	0,90 ± 0,15	0,92 ± 0,15	0,89 ± 0,14	0,0479
	<i>T score **</i>	-0,26 ± 1,06	-0,14 ± 1,10	-0,37 ± 1,02	0,0309
	<i>Z score **</i>	-0,17 ± 1,08	-0,06 ± 1,15	-0,26 ± 1,05	0,0674
BMD Total Femur	<i>g/cm² **</i>	0,92 ± 0,19	0,92 ± 0,19	0,91 ± 0,13	0,0393
	<i>T score *</i>	-0,25 ± 1,14	-0,30 ± 1,10	-0,53 ± 1,04	0,0276
	<i>Z score***</i>	-0,30 ± 1,10	-0,25 ± 1,14	-0,50 ± 1,02	0,1966
<p>* Teste Mann-Whitney ** Wilcoxon Two-sample test *** Teste t IOP – Insuficiência Ovariana Prematura, IMC – Índice de Massa Corporal, DMO – Densidade Mineral Óssea</p>					

Figure 1. Percentage of women with POI without treatment (n = 107) or using low-dose TH (n=132) with normal or compromised (Osteopenia or Osteoporosis) Lumbar Spine Bone Mineral Density

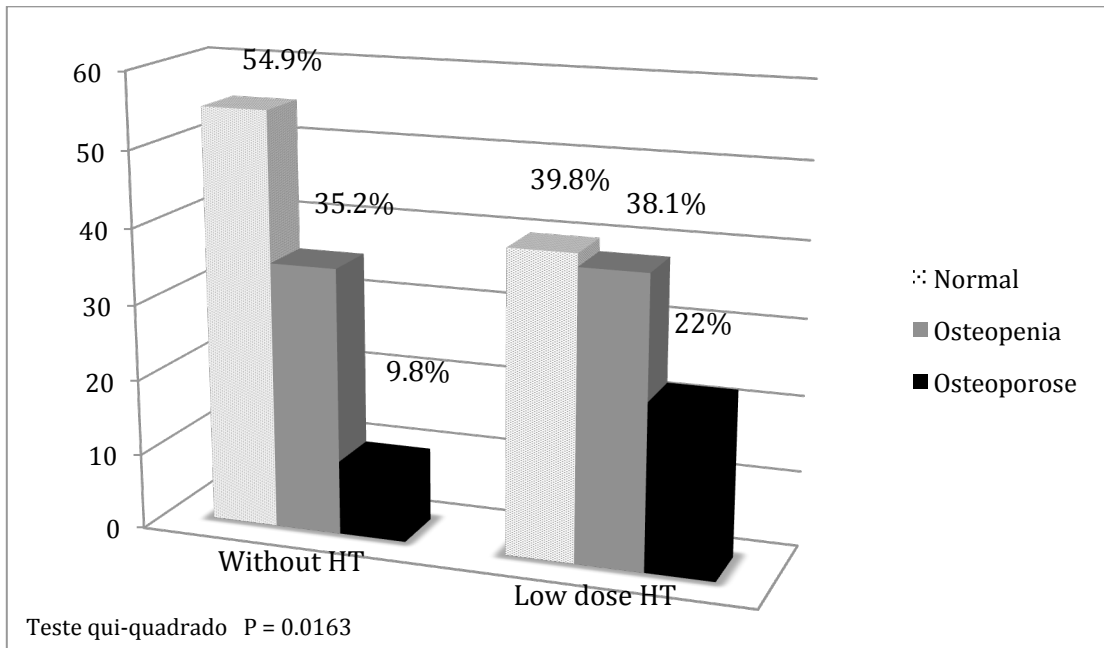


Figure 2. Percentage of women with POI without treatment (n = 107) or using low-dose TH (n=132) with normal or compromised (Osteopenia or Osteoporosis) Femur Neck Bone Mineral Density.

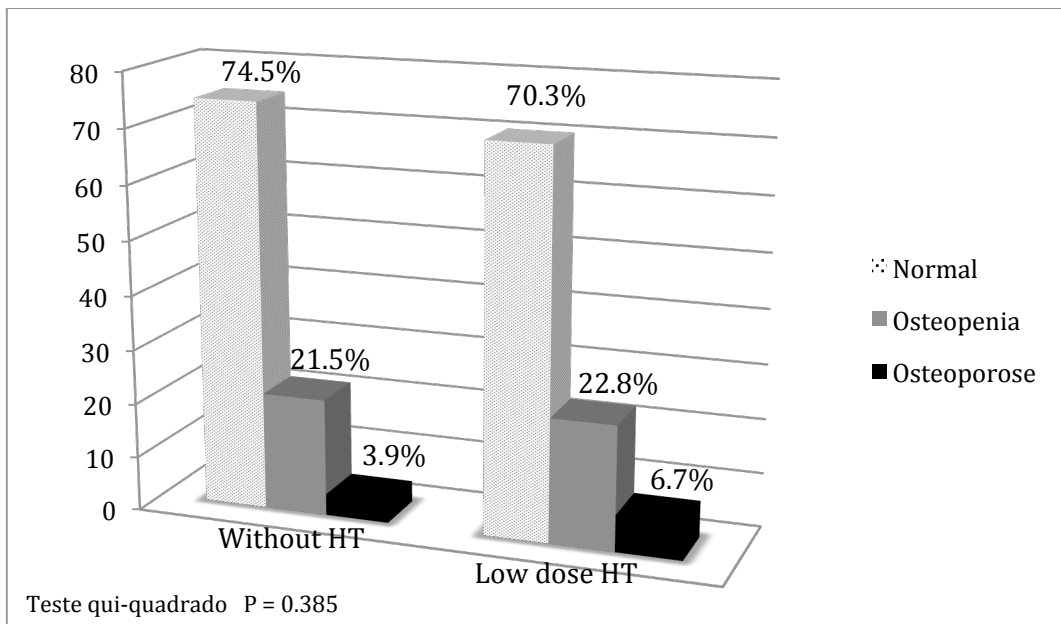
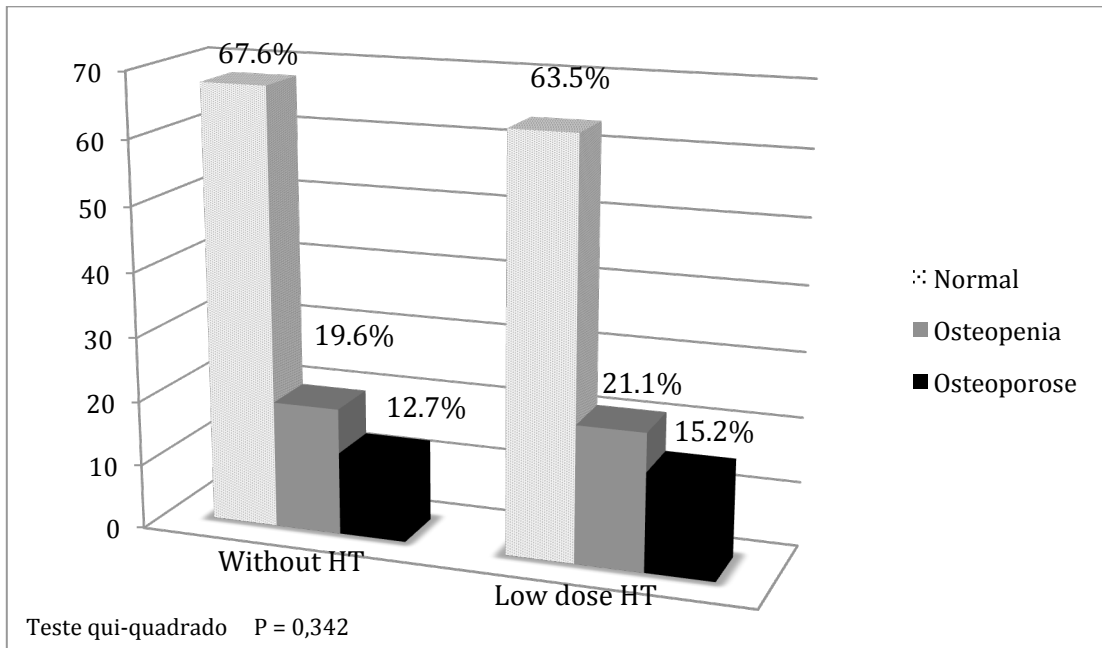


Figure 3. Percentage of women with POI without treatment (n = 107) or using low-dose TH (n=132) with normal or compromised (Osteopenia or Osteoporosis) Total Femur Bone Mineral Density.



CONCLUSÃO

- A densidade mineral óssea da coluna lombar, colo femural e fêmur total de mulheres com IOP em uso de TH de baixa dose mostrou-se tão ou mais inadequada que a de mulheres com IOP sem uso de TH.
- Observou-se comprometimento da massa óssea para ambos os grupos, em todos os locais avaliados. O comprometimento foi mais frequente, percentualmente, na coluna lombar, com 45% no grupo sem TH e 60% no grupo de usuárias de TH baixa dose. Embora o comprometimento no colo do fêmur e fêmur total tenha sido menor, verificou-se que um terço das mulheres de ambos os grupos apresentava osteopenia ou osteoporose . Estes dados são particularmente importantes considerando-se que são mulheres jovens.
- A terapia hormonal (TH) com baixa dose estrogênica não foi suficiente para reduzir o comprometimento ósseo de mulheres com Insuficiência Ovariana Prematura (IOP).

REFERÊNCIAS

1. Liao KL, Wood N, Conway GS. : Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2000;21(3):167-74.
2. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA.* 2006;295(12):1374-6.
3. Nappi RE, Wawra K, Schmitt S. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(6):318-23
4. van der Stege JG¹, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, van Santbrink EJ, Apperloo MJ, Weijmar Schultz WC, Hoek A. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2008;15(1):23-31
5. Davies MC, Cartwright B. What is the best management strategy for a 20-year-old woman with premature ovarian failure? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77(2):182-6
6. Conway GS. Premature ovarian failure. *Br Med Bull.* 2000;56(3):643-9
7. Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;6:1-9
8. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril.* 1998;70(1):1-15
9. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1327-32
10. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Human Reprod.* 2005; 11(4): 391- 410
11. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009; 360(6):606-14.
12. Van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Human Repr Update.* 1999;5(5):483-92
13. Vilodre LC, Moretto M, Kohek MBF, Spritzer PM. Falência ovariana prematura: aspectos atuais. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(6):920-9
14. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences. *Maturitas.* 2010;65:161-6

15. Utian WH et al. The International Menopause Society Menopause-related Terminology Definitions. *Climateric*. 1999;2: 284-286
16. De Veld ER, Cohlen BJ. The management of infertility. *N Engl J Med*. 1999;340:224-246
17. Aldrighi, J M; Pires, A L R. Climatério/TRH. *Reprodução & Climatério*. 2001; 16: 24-29
18. Assumpção, C R L. Premature ovarian failure *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(2):132-43
19. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;97:189-94
20. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie- Rosell A, Welt CK, Rebar RW, et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril*. 2007;87:456-65.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol*. 2006;107:1483-5
22. Shelling AN. Premature ovarian failure. *Reproduction*. 2010;140(5):633-41
23. Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med*. 2009; 360(26):2719-29
24. Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet*. 2001;27:159-66
25. Vujović S, Ivović M, Tancić-Gajić M, Marina L, Barać M, Arizanović Z, et al. Premature ovarian failure. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140(11- 12):806-11
26. Nelson LM. Pathogenesis and causes of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure) UpToDate. 2013. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: Abr 20, 2015.
27. Aldrighi J M, Aldrighi C M S, Aldrighi A P S. Alterações sistêmicas no climatério. *Rev Bras Med*, 2002. Disponível: <moreirajr.com.br>. Acesso em: Mar 15, 2015
28. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause*. 2004;11(6):766-77.

29. Castelo-Branco C, Palacios S, Ferrer Barriendos J et al. Impact of anthropometric parameters on quality of life during menopause. *FertilSteril*. 2009;92(6):1947-1952
30. Shaver JLF. Sleep problems: I. Insomnia and sleep-disordered breathing. *Menopause Management*. 1999;9(2): 20-23
31. Bruyneel M. Sleep disturbances in menopausal women: Aetiology and practical aspects. *Maturitas*. 2015;81(3):406-9
32. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure *Menopause*. 2011;18(3):262-6
33. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric*. 2014;17(4):342-7
34. Benetti-Pinto CL, Giraldo PC, Pacello PC, Soares PM, Yela DA. Vaginal epithelium and microflora characteristics in women with premature ovarian failure under hormone therapy compared to healthy women. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):159-64
35. Yorgun H, Gürses KM, Canpolat U, Yapıcı Z, Bozdağ G, Kaya EB, Aytemir K, Oto A, Kabakçı G, Tokgözoğlu L. Evaluation of cardiac autonomic function by various indices in patients with primary premature ovarian failure. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(9):753-9
36. Amadei S U, Silveira V A S, Pereira A C, Carvalho Y R, Rocha R F. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea Effect of estrogen deficiency on bone turnover and bone repair. *Bras Patol Med Lab*. 2006;42(1):5-12
37. Compston, J. E. Sex steroids and bone. *Physiological Reviews*. 2001;81(1): 419-47
38. Vrachnis N, Zygouris D, Iliodromiti Z, Daniilidis A, Valsamakis G, Kalantaridou S. Probing the impact of sex steroids and menopause-related sex steroid deprivation on modulation of immune senescence. *Maturitas*. 2014;78(3):174-8
39. Eriksen, E. F. et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblas-like cells. *Science*. 1988;241: 84-6
40. Komm, B. S. et al. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science*. 1988;241(4681):81-3
41. Levin ER. Minireview: Extranuclear steroid receptors: roles in modulation of cell functions. *Mol Endocrinol*. 2011;25(3):377-84

42. Dong XL, Zhang Y, Wong MS. Estrogen deficiency-induced Ca balance impairment is associated with decrease in expression of epithelial Ca transport proteins in aged female rats. *Life Sci.* 2014; 6;96(1-2):26-32
43. Hughes, D. E. et al. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med.* 1996;2(10):1132-6
44. Xiong Q, Tang P, Gao Y, Zhang L, Ge W. Proteomic Analysis of Estrogen-Mediated Signal Transduction in Osteoclasts Formation. *Biomed Res Int.* 2015;2015:596789
45. Suda, T. et al. Modulation of osteoclast differentiation by local factors. *Bone.* 1995;17(2):87-91
46. Jin Z, Li X, Wan Y. Minireview: nuclear receptor regulation of osteoclast and bone remodeling. *Mol Endocrinol.* 2015;29(2):172-86
47. Turner, R.T.; Riggs, B. L.; Spelsberg, T. C. Skeletal effects of estrogen. *Endocrine Rev.* 1994;15(3):275-300
48. Junqueira, L. C.; Carneiro, J. Tecido ósseo. In: *Histologia básica.* 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999;8:111-28.
49. Manolagas, S. C.; JILKA, R. L. Mechanisms of diseases: bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;332(5):305-11
50. Abdelmagid SM, Barbe MF, Safadi FF. Role of inflammation in the aging bones. *Life Sci.* 2015;123:25-34
51. Genant, H. K et al. Interium Report and Recommendations of theWorld health OrganizationTask-Force for Osteoporosis. *Osteoporosos Int.* 1999;10:259-264
52. Ikeda K, Takeshita S. Factors and mechanisms involved in the coupling from bone resorption to formation: how osteoclasts talk to osteoblasts. *J Bone Metab.* 2014;21(3):163-7.
53. Rossi A C; Freire A R; Dornelles R C M. Osteoporosis: considerations on the recent therapies and bone metabolism IJD. *International Journal of Dentistry.* 2010;9(4):210-214.
54. Uygur D, Sengul O, Bayar D, Erdinc S, Batioglu S, Mollamahmutoglu L. Bone loss in young women with premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273: 17-19.
55. Leite-Silva P, Bedone A, Pinto-Neto AM, Costa JV, Costa-Paiva L. Factors

- associated with bone density in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(2):177-81
56. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N, Troendle JF, Nelson LM. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2277-83
57. Hadjidakis D, Kokkinakis E, Sfakianakis M, Raptis SA. The type and time of menopause as decisive factors for bone mass changes. *Eur J Clin Invest*. 1999;29(10):877-85
58. Amarante F, Vilodre LC, Maturana MA, Spritzer PM. Women with primary ovarian insufficiency have lower bone mineral density. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(1):78-83
59. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015;11(2):169-82
60. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;7:1-9
61. Falorni A, Minarelli V, Eads CM, Joachim CM, Persani L, Rossetti R, Yurttas Beim P, Pellegrini VA, Schnatz PF, Rafique S, Kissell K, Calis KA, Popat V, Nelson LM. A clinical research integration special program (CRISP) for young women with primary ovarian insufficiency. *Panminerva Med*. 2014;56(4):245-61
62. Cauley JA¹, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1729-38
63. Papagianni V¹, Deligeoroglou E, Makrakis E, Botsis D, Creatsas G, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE. Response to hormonal treatment of young females with primary or very premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(5):291-9
64. Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;(6):707-14
65. Benetti-Pinto CL, Ferreira VB, Yela DA. Long-term follow-up of bone density in women with primary ovarian insufficiency. *Menopause* 2015.
66. Sassarini J, Lumsden MA, Critchley HO. Sex hormone replacement in ovarian failure - new treatment concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(1):105-14

67. Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health*. 2014,6:235-43

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP

FACULDADE DE CIENCIAS MEDICAS - UNICAMP (CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: Análise de parâmetros clínicos, metabólicos e laboratoriais de mulheres com falência

ovariana prematura **Pesquisador:** Cristina Benetti Laguna Pinto

Área Temática: Versão: 1 **CAAE:** 08623412.7.0000.5404 **Instituição Proponente:** Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

DADOS DO PARECER Número do Parecer: 143.688

Data da Relatoria: 23/10/2012

Apresentação do Projeto:

A pesquisadora informa que a falência ovariana prematura é caracterizada por hipoestrogenismo e hipergonadotropismo, acometendo cerca de 1% da população feminina com idade inferior a 40 anos e na maioria dos casos a etiologia é desconhecida. Como pode reduzir a expectativa de vida dessas mulheres, é necessário que sejam analisados alguns parâmetros clínicos, metabólicos e laboratoriais das submetidas à terapia de reposição hormonal, a fim de se avaliar a eficácia do tratamento. O estudo objetiva avaliar alguns parâmetros clínicos, metabólicos e laboratoriais antes e após dois ou mais anos de terapia de reposição hormonal em mulheres com diagnóstico de falência ovariana prematura e comparar os resultados segundo os diferentes esquemas terapêuticos. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo em que serão coletados dados dos cerca de 120 prontuários de mulheres com diagnóstico de falência ovariana prematura atendidas no Ambulatório de Endocrinologia Ginecológica do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP no

período de 2000 a 2012. Os dados serão apresentados como média \pm desvio padrão e será aplicado para comparar as variáveis normais teste de análise de variância para medidas repetidas (ANOVA); para as variáveis não normais, o teste de Friedman (anova para medidas repetidas χ^2 não paramétrico). Para fazer a correlação entre os parâmetros clínicos (IMC, medida da cintura e do quadril, pressão arterial), metabólicos (glicemia de jejum, triglicérides, colesterol total, HDL e LDL colesterol) e medidas de densidade mineral óssea (na coluna lombar e no colo do fêmur) e a idade do diagnóstico da FOP, a idade do início da terapia hormonal, o tempo decorrido entre a idade do diagnóstico e o início da terapia será usada a Correlação de Spearman.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o comportamento de alguns parâmetros clínicos, metabólicos e laboratoriais antes e após dois ou mais anos de terapia de reposição hormonal em mulheres com diagnóstico de falência ovariana prematura e comparar os resultados segundo os diferentes esquemas terapêuticos. Objetivo Secundário:

1. Avaliar os parâmetros clínicos peso, IMC, PAS, PAD, relação cintura e quadril de mulheres com FOP no momento do diagnóstico e após 2 ou mais anos. 2. Avaliar a densidade óssea da coluna lombar, colo femural e fêmur total de mulheres com FOP no momento do diagnóstico e após 2 ou mais anos.

3. Avaliar o colesterol total, LDL e HDL circulantes, triglicérides e glicemia de mulheres com FOP no momento do diagnóstico e após 2 ou mais anos. 4. Comparar os parâmetros acima para as mulheres com reposição hormonal com 1 mg de estradiol, 2 mg de estradiol, ambos associados ou não a progestagênios ou utilizando contraceptivos orais combinados. 5. Avaliar a idade do diagnóstico da FOP, a idade de início da terapia hormonal,

o tempo decorrido desde a idade do diagnóstico e o início da terapia hormonal, e correlacioná-los com os parâmetros clínicos, metabólicos e laboratoriais descritos acima.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se tratar de estudo retrospectivo, a pesquisa não apresenta riscos para os sujeitos, sendo garantido o anonimato na coleta das informações. Da mesma forma, não haverá benefícios diretos, sendo que o presente estudo poderá preencher parte de uma lacuna nessa área do conhecimento

científico e permitirá, a partir da análise dos efeitos a longo prazo da terapia de reposição hormonal sobre as mulheres com FOP, a adequação das doses hormonais e das vias de administração, com maximização da eficácia terapêutica e minimização dos riscos dos tratamentos a que essas mulheres são submetidas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo retrospectivo em que serão incluídos 120 prontuários de mulheres com falência ovariana prematura tratadas no CAISM/ Unicamp no período de 2000 a 2012. Segundo a pesquisadora, embora sugira-se doses de estrogênio maiores que as utilizadas nas mulheres com menopausa, faltam dados sobre a quantidade adequada de estradiol a ser administrado para prevenir sequelas da FOP, assim como são escassos os estudos comparando diferentes vias de administração especificamente nesta população. A via transdérmica evita o efeito de primeira passagem e os efeitos sobre fatores de coagulação de triglicerídeos. Hoje, uma opção bastante utilizada mas menos estudada é a prescrição de contraceptivos orais como método terapêutico.

Também não há estudos que assegurem ou não o desenvolvimento de câncer de mama em decorrência da utilização de TH em pacientes muito jovens e por tempo prolongado, o que dificulta a aderência ao tratamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto assinada pela pesquisadora e pelo responsável da instituição proponente. Protocolo de pesquisa com todos os itens preenchidos e complementado por documento com detalhamento do estudo. É solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tendo em vista tratar-se de um projeto de estudo retrospectivo, com coleta de dados a partir de prontuários de mulheres portadoras de falência ovariana prematura. Os critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos, assim como os métodos.

Recomendações:

No cronograma, observar que o início do estudo somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP, conforme compromisso do pesquisador com a resolução 196/96 (artigo IX.2 *et seq.*).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com dispensa do TCLE.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Os critérios de inclusão, exclusão e descontinuação dos sujeitos estão bem definidos; cálculo do tamanho amostral e análise estatística muito bem embasados por cálculos estatísticos. Os aspectos éticos estão bem discutidos no corpo do projeto e foi solicitada dispensa de TCLE. O orçamento é detalhado. Considero o projeto adequado a esse tipo de estudo.

CAMPINAS, 12 de Novembro de 2012

Assinador por:

Carlos Eduardo Steiner (Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 **Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887 **UF:** SP **Município:** CAMPINAS **Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

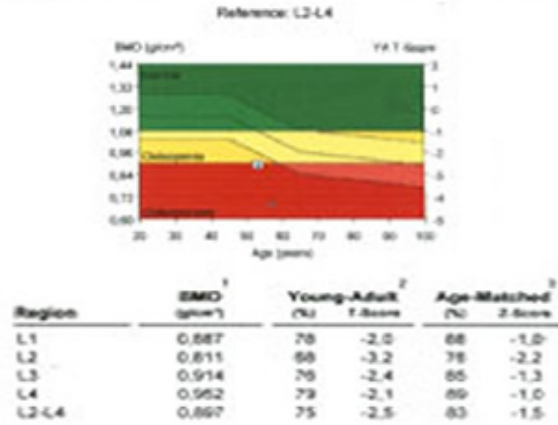
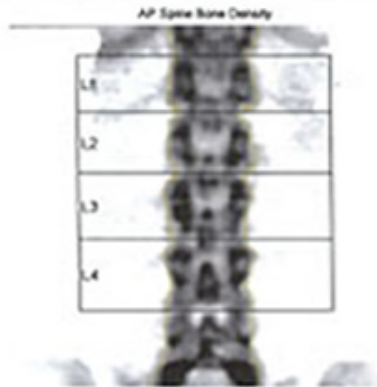
Anexo 2 – Instrumento para coleta de dados

N° caso		DMO	<i>g/cm²</i>	
HC		Coluna Lombar	<i>T score</i>	
Iniciais			<i>Z score</i>	
Data Nascimento		DMO Colo Fêmur	<i>g/cm²</i>	
Idade na DMO			<i>T score</i>	
Idade última menstruação			<i>Z score</i>	
Tempo de IOP		DMO Fêmur Total	<i>g/cm²</i>	
Peso			<i>T score</i>	
Altura			<i>Z score</i>	
IMC		Idade início tto		
Terapia Hormonal				

Anexo 3 – Modelo de Laudo de Densitometria Óssea

Laudo Densitometria
Diagnósticos por Imagem

Patient:		Facility ID:	
Birth Date:	06/15/1925 76.8 years	Physician:	
Height / Weight:	67.0 in. 103.0 lbs.	Measured:	03/26/2002 1:56:09 PM (5:00)
Sex / Ethnic:	Female White	Analyzed:	03/26/2002 2:01:16 PM (5:00)



Laudo Densitometria
Diagnósticos por Imagem

Patient:		Facility ID:	
Birth Date:	06/15/1925 76.8 years	Physician:	
Height / Weight:	67.0 in. 103.0 lbs.	Measured:	03/26/2002 1:56:09 PM (5:00)
Sex / Ethnic:	Female White	Analyzed:	03/26/2002 2:01:16 PM (5:00)

