

GIULIA PAIVA OLIVEIRA COSTA

Terapia hormonal e densidade mineral óssea de mulheres com
insuficiência ovariana prematura: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Arantes Rosa
Maciel

São Paulo

2022

GIULIA PAIVA OLIVEIRA COSTA

Terapia hormonal e densidade mineral óssea de mulheres com
insuficiência ovariana prematura: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Arantes Rosa
Maciel

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Giulia Paiva Oliveira
Terapia hormonal e densidade mineral óssea de
mulheres com insuficiência ovariana prematura : uma
revisão sistemática / Giulia Paiva Oliveira Costa. -
- São Paulo, 2022.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Gustavo Arantes Rosa Maciel.

Descritores: 1.Insuficiência ovariana primária
2.Densidade mineral óssea 3.Terapia hormonal

USP/FM/DBD-457/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A meus pais, Rostand e Gilka, por me oferecer todo o suporte necessário para eu alcançar meus sonhos e meus projetos de vida.

A meu marido, Adriano, por acreditar no meu potencial e me apoiar, especialmente quando estávamos distantes fisicamente.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gustavo Maciel, por toda a confiança e por não me deixar desistir.

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Gilka Paiva Oliveira Costa, minha mãe, meu modelo em tantos aspectos da minha vida, assim como na pesquisa. Obrigada por me trazer ao mundo dos estudos científicos e da medicina baseada em evidências ainda no meu primeiro ano no curso de medicina. Ao longo dos 6 anos, você foi essencial para que eu crescesse e pudesse alçar voos mais altos.

Ao Prof. Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel, orientador deste trabalho, por acreditar em mim como pesquisadora, em momentos em que nem eu mesmo acreditei. Obrigada por respeitar e entender meus limites, especialmente no momento que precisei retornar para João Pessoa. Serei eternamente grata a todas as oportunidades e por todos os conselhos nos momentos que eu mais precisava.

Ao Prof. Dr. Edmund Chada Baracat, professor titular da disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo, por ter proporcionado essa oportunidade para que eu seguisse pelo caminho da pós-graduação, estimulando a pesquisa desde o período da residência médica.

A todos os profissionais do Hospital das Clínicas da FMUSP que estiveram presentes na minha formação como médica e como pesquisadora, em especial ao **Dr. Edson Santos Ferreira Filho** e ao **Prof. Dr. Ricardo dos Santos Simões**, que contribuíram com esse trabalho diretamente, me guiando pelos caminhos da pesquisa científica.

A todos os membros do ambulatório de Ginecologia Endócrina HCFMUSP, o local em que me sinto em casa quando estou em São Paulo. Obrigada por compartilharem conhecimentos e me aceitarem como parte da equipe, seja de forma presencial ou online, em especial **Dra. Sylvia Hayashida**, uma inspiração para o estudo da osteoporose. Agradeço ainda a **Dra. Giovana Maffazioli**, que sugeriu a revista que mais se alinhou ao nosso estudo.

Aos Profs. Drs. José Maria Soares Júnior e Pedro Augusto Araújo Monteleone, pela disponibilidade em participar da banca de qualificação e por todas as contribuições e sugestões para a melhoria desse trabalho.

À Prof. Dra. Cristina Laguna Benetti-Pinto, por aceitar fazer parte da banca de qualificação e defesa dessa dissertação, além de todas as contribuições que foram essenciais para essa dissertação. Você é uma inspiração, obrigada por ter olhado para as mulheres com insuficiência ovariana prematura no Brasil e por abrir portas para essa pesquisa, efetivamente mudando a forma como cuidamos dessas mulheres.

À Claudia Vieira, secretária do Programa de Pós-Graduação em Obstetrícia e Ginecologia, pela disponibilidade em responder dúvidas sobre o processo e no auxílio na formatação final desta dissertação.

A meus amigos, que se tornaram parte da minha família, me oferecendo abrigo por mais de um ano no período em que fiquei na ponte aérea João Pessoa-São Paulo. **Tarsyla e Bruno, Andresa e Emerson, Bárbara e João Victor, André e Márcio**, obrigada por abrir a porta dos seus lares para mim.

Por fim, agradeço a Deus, pela dádiva de poder estudar e viver oportunidades como essas, trazendo de alguma forma um retorno à sociedade como forma de gratidão.

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação. Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Abstract	
1	INTRODUÇÃO 1
2	OBJETIVOS
	2.1 Gerais..... 7
	2.2 Específicos..... 7
3	MÉTODOS
	3.1 Protocolo e Registro..... 8
	3.2 Critérios de elegibilidade..... 8
	3.3 Fontes de informação e estratégia de pesquisa..... 11
	3.4 Seleção de estudos..... 12
	3.5 Avaliação do risco de viés..... 15
	3.6 Síntese de Dados..... 16
4	RESULTADOS
	4.1 Seleção de estudos..... 17
	4.2 Características do estudo..... 17
	4.3 Densidade Mineral Óssea de Mulheres com IOP..... 19
	4.4 Regimes e Vias de Administração de TH em Mulheres com IOP..... 21
	4.5 Efeitos da terapia hormonal na DMO de mulheres com IOP..... 24
	4.6 Osteopenia/Osteoporose em Mulheres com IOP..... 26
	4.7 Risco de viés de estudos incluídos..... 29
5	DISCUSSÃO 33
6	CONCLUSÕES 39
7	ANEXO 41
8	REFERÊNCIAS 42

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
COC	contraceptivo oral combinado
CRB	<i>Cochrane Risk of Bias</i>
DMO	densidade mineral óssea
EE	etinilestradiol
EEC	estrogênios equinos conjugados
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embriology</i>
et al.	e outros
FSH	hormônio folículo estimulante, do inglês <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GH	hormônio do crescimento, do inglês <i>Growth Hormone</i>
IOP	insuficiência ovariana prematura
NOS	Escala de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa, do inglês <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
PICO	paciente, intervenção, controle e desfecho
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalyses</i>
RANKL	<i>receptor activator of nuclear factor-κB ligand</i>
TH	terapia hormonal
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Papel dos estrogênios na remodelação óssea.....	4
Figura 2	Janela terapêutica estrogênica	5
Figura 3	Hierarquia de resposta de tecidos e doenças a várias concentrações de estrogênio	6
Figura 4	Fluxograma mostrando os resultados do processo de revisão sistemática.....	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Artigos excluídos conforme critérios de exclusão.....	10
Tabela 2	Descrição da estratégia PICO.....	12
Tabela 3	Estratégia de pesquisa.....	12
Tabela 4	Estudos selecionados.....	18
Tabela 5	Densidade mineral óssea em mulheres com IOP em comparação com mulheres saudáveis (controles).....	20
Tabela 6	Variação na densidade mineral óssea de mulheres com IOP após período de seguimento usando diferentes regimes de terapia hormonal comparado a ausência de uso da terapia hormonal.....	23
Tabela 7	Newcastle-Ottawa risco de viés para estudos de coorte	30
Tabela 8	Newcastle-Ottawa risco de viés para estudos caso-control.....	31
Tabela 9	Ferramenta Cochrane para avaliação de risco de viés de ensaios clínicos.....	32

RESUMO

Costa GPO. *Terapia hormonal e densidade mineral óssea de mulheres com insuficiência ovariana prematura: uma revisão sistemática* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: A insuficiência ovariana prematura (IOP) é definida como a perda da função ovariana antes dos 40 anos e é caracterizada por irregularidade menstrual /amenorreia e aumento do FSH, associada a hipoestrogenismo. Devido ao declínio estrogênico, essas mulheres estão potencialmente sujeitas a mais riscos à saúde, principalmente no que diz respeito ao futuro reprodutivo e à saúde óssea. A terapia hormonal (TH) é aceita como o tratamento de primeira linha para a IOP. **OBJETIVO:** Analisar o efeito de diversos esquemas de terapia hormonal (TH) na densidade mineral óssea (DMO) de mulheres com insuficiência ovariana prematura, com foco principal nas de etiologia idiopática. **MÉTODOS:** Foi realizada busca sistemática utilizando publicações disponíveis nas bases de dados MEDLINE e EMBASE até setembro de 2021. Foram incluídos estudos que analisaram mulheres com IOP tratadas com TH cujas amostras incluíam casos de etiologia idiopática e tiveram DMO avaliada. A ferramenta *Cochrane Risk of Bias* foi usada para avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos, e a *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* foi usada para estudos de coorte e caso-controle. **RESULTADOS:** Foram encontrados 335 artigos e selecionados 16 estudos de acordo com os critérios de inclusão. A maioria dos estudos revelou menor densidade óssea tanto no colo do fêmur quanto na coluna lombar de mulheres com insuficiência ovariana prematura em comparação com mulheres saudáveis. Os estudos mostram que a terapia estroprogestativa auxiliou na manutenção da massa óssea das pacientes com IOP. No entanto, nas doses mais frequentemente utilizadas, a TH não foi capaz de normalizar a massa óssea de mulheres que já apresentavam comprometimento ósseo quando a terapia foi iniciada. Além disso, a interrupção do TH por mais de um ano foi associada à perda óssea significativa. Doses mais altas de estrogênio parecem ter um impacto positivo na DMO. Apesar da adição de testosterona não ter sido associada a benefícios claros, o uso de contraceptivos hormonais combinados contendo 30mcg de etinilestradiol em regime contínuo podem ser considerados, especialmente quando há necessidade de contracepção. **CONCLUSÕES:** Mulheres com IOP apresentam menor DMO do que mulheres da mesma faixa etária sem IOP. As doses mais utilizadas de TH nos estudos não conseguiram

normalizar a massa óssea nessas situações. Embora a TH traga benefícios claros, são necessários mais estudos para estabelecer as doses ideais, efeitos de longo prazo, assim como definir as formulações com melhores efeitos sobre a DMO nessa população.

Descritores: Insuficiência ovariana primária. Densidade mineral óssea. Terapia hormonal.

ABSTRACT

Costa GPO. *Hormone therapy and bone mineral density of women with premature ovarian insufficiency: a systematic review* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

INTRODUCTION: Premature ovarian insufficiency (POI) is defined as the loss of ovarian function before age 40 and is characterized by oligomenorrhea/amenorrhea and high levels of FSH. Due to the estrogenic decline, women with POI are potentially at a higher health risk than control women, especially regarding the reproductive system and bone health. Hormone therapy (HT) is accepted as the first-line treatment for this condition. **OBJECTIVE:** To analyze the effect of hormone therapy on bone mineral density (BMD) in women with special attention to idiopathic POI. **METHODS:** A systematic search was performed using publications available in the MEDLINE and EMBASE databases up to September 2021. Studies that analyzed women with POI treated with HT whose samples included cases of idiopathic etiology and who had BMD assessed were included. The Cochrane Risk of Bias tool was used to determine the methodological quality of clinical trials, and the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale was used for cohort and case-control studies. **RESULTS:** 335 articles were found and 16 studies were selected according to the inclusion criteria. Most studies revealed lower bone density in the femoral neck and lumbar spine of women with premature ovarian insufficiency compared to healthy women. Bone mass tended to remain stable in women treated with estrogen + progestin therapy; however, this therapy was not able to reduce the number of women who already had bone impairment when the therapy was started. In addition, interruption of HT for more than one year was associated with significant bone loss. Higher doses of estrogen seem to have a positive impact on BMD. Although the addition of testosterone has not been associated with clear benefits, combined hormonal contraceptives containing 30mcg of ethinylestradiol on a continuous basis may be considered, especially when contraception is required. **CONCLUSION:** Women with POI have lower BMD than women of the same age group without POI. Although HT brings benefits, further studies are needed to establish long-term effects, as well as doses and formulations with better protective effects on the bone mass of these women.

Descriptors: Primary ovarian insufficiency. Bone mineral density. Hormone therapy.

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência ovariana prematura (IOP) é uma condição clínica que afeta mulheres com menos de 40 anos, caracterizada por irregularidades menstruais e aumento dos níveis de FSH, ocasionada por uma perda prematura da atividade ovariana(1). Estima-se que a prevalência da IOP na população seja de aproximadamente 1%, embora esse número possa estar subestimado, especialmente pelo atraso no diagnóstico ser comum nessa condição(2).

Devido a heterogeneidade clínica da IOP, historicamente vários critérios foram formulados para diagnosticar essa condição, no entanto, a falta de padrões uniformes foi responsável por controvérsias no meio científico e falta de um padrão aceito universalmente. Para solucionar esse problema, a *European Society of Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) estabeleceu, em 2016, diretriz para uniformizar o diagnóstico da IOP. Os critérios diagnósticos atuais são, portanto: oligo/amenorreia por pelo menos 4 meses em associação com FSH > 25 UI/l avaliado em dois momentos, com intervalo de pelo menos 4 semanas entre eles(1). Além de estabelecer critérios diagnósticos precisos, a ESHRE determinou que o termo correto para denominar essa condição deveria ser insuficiência ovariana prematura, devido a possibilidade de retorno a função ovariana, não sendo adequado o uso do termo "falência ovariana".

Dentre as etiologias comuns para essa condição podem ser listadas: anormalidades cromossômicas (disgenesia gonadal, síndrome de Turner), doenças monogênicas, pré-mutação do gene FMR1, efeitos da radioterapia/quimioterapia, doenças endócrinas, processos infecciosos/infiltrativos, cirurgia pélvica, mecanismos autoimunes e iatrogenia(3). Embora várias etiologias estejam associadas à IOP, a maioria dos casos ainda são considerados idiopáticos.

A apresentação clínica da IOP pode ser semelhante à da mulher no climatério, principalmente quanto aos sintomas vasomotores, atrofia urogenital, doenças cardiovasculares, osteoporose e fraturas ósseas. Como essas mulheres vivenciam um período mais longo de declínio estrogênico, elas são potencialmente mais suscetíveis a riscos à saúde do que outras mulheres(4), incluindo redução da expectativa de vida, principalmente devido ao risco cardiovascular(1). Diversos aspectos exigem atenção no manejo clínico de mulheres com IOP, como infertilidade, disfunção sexual, doenças cardiovasculares, sintomas relacionados ao declínio estrogênico, desordens emocionais ou mentais, perda óssea e diminuição da qualidade de vida(5).

Uma das principais preocupações no cuidado de longo prazo de mulheres com IOP é a saúde óssea. Devido ao papel crítico do estrogênio na formação da massa óssea durante as três primeiras décadas da vida reprodutiva, quaisquer distúrbios na produção de esteroides podem afetar a obtenção da massa óssea ideal, que atinge o pico fisiológico aproximadamente aos 30-35 anos de idade. Sabe-se que o IOP, em geral, não é uma condição que se inicia abruptamente.

Antes das manifestações clínicas se instalarem por completo, existem várias alterações que sinalizam o declínio de estrogênio (6,7). Desse modo, pode-se supor que modificações hormonais mais sutis podem levar a um prejuízo na aquisição de massa óssea.

De fato, a redução da produção estrogênica pelos ovários na menopausa é o principal fator para uma fase inicial de rápida perda óssea na mulher, com uma taxa de perda óssea de 3-5% nos primeiros 5 a 10 anos (8). Como mostrado na Figura 1, o estrogênio tem um papel crucial no remodelamento ósseo, sendo responsável por estimular a formação óssea através da diferenciação e função dos osteoblastos, e suprimir a diferenciação e a atividade dos osteoclastos. Isso ocorre através de efeitos celulares diretos e redução da produção do *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand* (RANKL) por células T ativadas, células-tronco mesenquimais, osteoblastos e osteócitos(8).

Na deficiência estrogênica, a produção do RANKL aumenta, levando a um maior número e atividade dos osteoclastos. Ao mesmo tempo, a função dos osteoblastos é suprimida parcialmente pela regulação positiva da esclerostina(8). Esse desequilíbrio entre a formação e reabsorção óssea leva a uma perda óssea acelerada e alterações na microarquitetura óssea, como desorganização, afinamento e ruptura do osso trabecular, o que contribui para um risco aumentado de fratura (9).

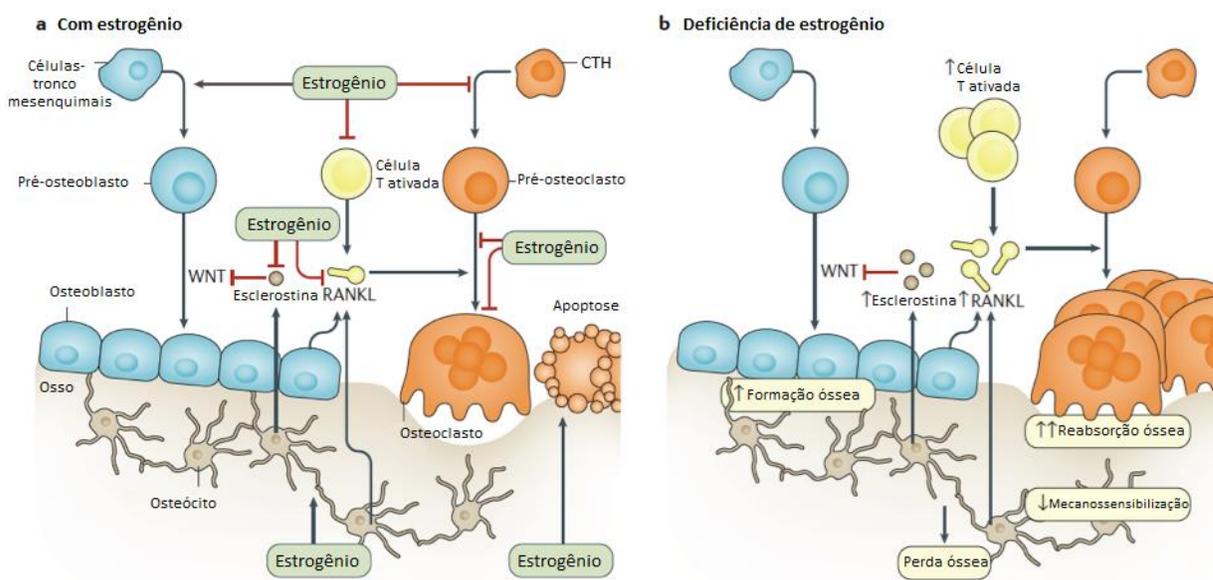


Figura 1 - Papel dos estrogênios na remodelação óssea (modificado de Eastell et al., 2016(8))

As evidências atuais sugerem que mulheres com IOP tem um risco maior de desenvolver osteopenia e osteoporose(10,11), assim como potenciais fraturas na senilidade. Diante dos impactos e da morbimortalidade decorrente de fraturas osteoporóticas, a osteoporose é considerada mundialmente uma prioridade de saúde pública (12), sendo portanto a prevenção dessa condição uma prioridade no tratamento de mulheres com IOP.

A terapia hormonal (TH) é aceita como primeira linha no tratamento dos sintomas, como forma de prevenir a perda óssea e promover a saúde cardiovascular(3). A TH tem um efeito favorável na DMO de mulheres pós-menopausa e diminui o risco absoluto de fraturas ósseas(13). Além disso, evidências atuais sugerem que repor estrogênio em mulheres com IOP e restaurar os níveis séricos para os normais esperados para a faixa etária, podem substituir a

função ovariana impactada e pode ter um impacto positivo na massa óssea, por estimular a formação óssea e retardar sua reabsorção(14).

Embora, os efeitos de diferentes doses nos vários sistemas do organismo sejam pouco estudados, de acordo com Barbieri (1992), existe uma janela terapêutica, em que a concentração estrogênica é capaz de reduzir a perda óssea, mas sem estimular outros tecidos responsivos ao estrogênio, como focos de endometriose (Figura 2). Portanto, reestabelecer os níveis estrogênicos para os níveis fisiológicos esperados para a faixa etária poderia prevenir a perda óssea mesmo sem levar a um aumento de risco hepático ou ativação de focos de endometriose, conforme mostrado na Figura 3(15).

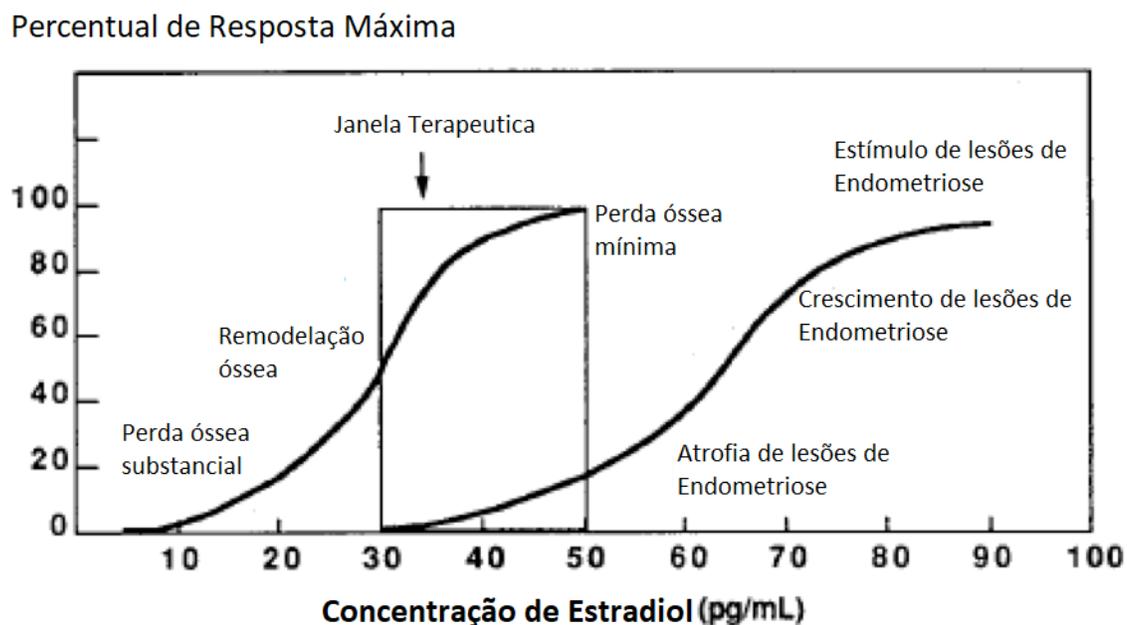


Figura 2 - Janela terapêutica estrogênica (modificado de Barbieri, 1992(15))

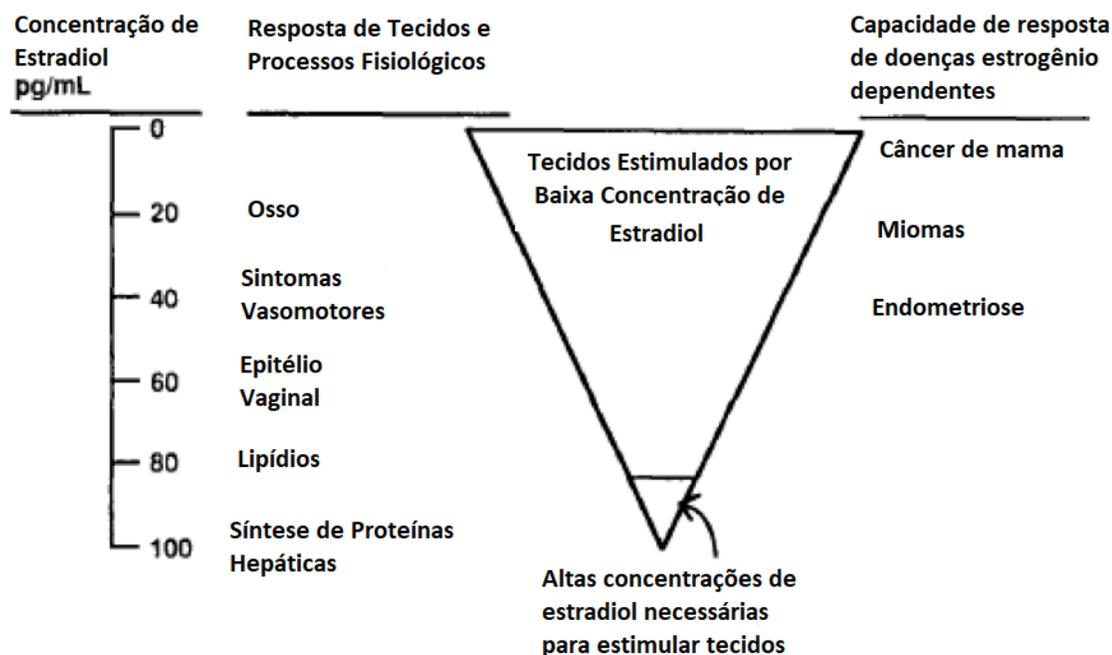


Figura 3 - Hierarquia de resposta de tecidos e doenças a várias concentrações de estrogênio (modificado de Barbieri, 1992(15))

A maioria das recomendações mundiais orienta que mulheres com IOP usem estrogênio até pelo menos a idade da menopausa fisiológica (51-52 anos) para prevenir a perda óssea, reduzir o risco cardiovascular e aliviar os sintomas(16). No entanto, o benefício da terapia hormonal em mulheres com IOP foi estabelecido por extrapolação de estudos com mulheres que tiveram menopausa após os 40 anos ou mulheres com síndrome de Turner, com poucos estudos que abordam especificamente a população com IOP. Além disso, há poucos dados publicados estabelecendo o regime de terapia hormonal adequado para mulheres jovens com IOP(17).

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

Analisar, por meio de revisão sistemática, o efeito da terapia hormonal na densidade mineral óssea de mulheres com insuficiência ovariana prematura, com foco principal na insuficiência ovariana prematura idiopática.

2.2 Específicos

- Determinar se a dose utilizada para mulheres com menopausa fisiológica é suficiente para restabelecer a massa óssea em mulheres com IOP
- Identificar se mulheres com IOP tem risco maior de osteopenia/osteoporose
- Avaliar a via preferencial para administração de TH em mulheres com IOP (oral ou transdérmica)
- Identificar se há benefício com a adição de testosterona a TH
- Determinar se contraceptivos orais combinados podem ser usados em substituição à TH
- Avaliar o efeito da suspensão da TH em mulheres com IOP

3 MÉTODOS

3.1 Protocolo e Registro

Este estudo é uma revisão sistemática que analisou o impacto da IOP na densidade mineral óssea (DMO) e o efeito de diferentes tipos de terapia hormonal na DMO dessas mulheres. Como controle, foram consideradas mulheres com IOP que não receberam tratamento hormonal (por escolha ou por contra-indicação) ou mulheres pré/pós-menopausa saudáveis. O protocolo de pesquisa foi registrado no PROSPERO (CRD42019130350), um registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas, e conduzido de acordo com as recomendações estabelecidas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA)(18). Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo A).

3.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos cujos sujeitos de pesquisa eram mulheres com insuficiência ovariana prematura, desde que estivessem incluídos na amostra casos de etiologia idiopática, que foram submetidas a um esquema de terapia hormonal e tiveram avaliações da densidade mineral óssea (DMO).

Como critérios de exclusão, foram considerados: estudos cuja amostra era composta apenas por mulheres com uma etiologia definida (conforme detalhado na Tabela 1), mulheres com menopausa em idade fisiológica, revisões narrativas ou revisões sistemáticas com critérios de inclusão diferentes dos estabelecidos para o presente estudo. Também foram excluídos estudos experimentais em animais, relatos de casos ou pôsteres.

Tabela 1 - Artigos excluídos conforme critérios de exclusão

Critério de exclusão	Artigos excluídos
Menopausa fisiológica	56
IOP causado por etiologia definida ou em populações específicas:	33
• Quimioterapia/Radioterapia	21
• Síndrome de Turner	27
• Câncer de mama	7
• Câncer de ovário ou outros cânceres ginecológicos	7
• Doenças Hematológicas/ Transplante células-tronco	15
• Ooforectomia	7
• Galactosemia	2
• Endometriose	2
• Síndrome do X-frágil	1
• Tretassomia do X	1
• Síndrome de Perrault	4
• Lupus eritematoso sistêmico e uso de ciclofosfamida	1
• Mutação do receptor FSH A189U	
Estudos com assuntos não correlatos:	
• Puberdade precoce central	1
• Hepatite auto-imune	1
• Beta-talassemia	1
• Calcitonina	1
• Amenorreia por outras etiologias	3
• Uso de anticonvulsivantes	1
• Deficiência de GH	1
• Periodontite	2
• Granulomatose de Langherhans	1
• Insuficiência renal crônica	5
• Uso de testosterona no desejo sexual hipotativo	3
Uso de outras opções de tratamento:	
• Células-tronco	1
• Criopreservação de tecido ovariano	2
Revisões:	
• Narrativas	68
• Sistemática	1
Relatos de casos/Séries de casos	3
Modelos Animais Experimentais	3
Descrição metodológica de um ensaio clínico	1
Desfecho diferente do estabelecido na estratégia <i>Cochrane Risk of Bias</i> :	3 (continua)

Critério de exclusão	Artigos excluídos
<ul style="list-style-type: none"> • Manejo IOP por profissionais de saúde • Sintomas climatéricos • Metabolismo dos lipídios 	1 1 1
Idiomas não falados pelos autores:	
<ul style="list-style-type: none"> • Japonês • Sérvio • Russo 	1 1 1
Artigos não encontrados mesmo após tentativa de contato com os autores	5
Pôsteres	7
Artigos Duplicados	13
<i>(final)</i>	

3.3 Fontes de informação e estratégia de pesquisa

.Os estudos foram agrupados e estruturados pela estratégia PICO (paciente, intervenção, controle e desfecho), conforme apresentado na Tabela 2. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE e EMBASE até setembro de 2021 sem restringir o ano de publicação, utilizando as palavras-chave 'hormone therapy' e 'primary ovarian insufficiency' e 'bone mineral density' e variantes, detalhadas na Tabela 3. Foram considerados estudos de revisão publicados nos seguintes idiomas: inglês, português, francês, espanhol e italiano.

Tabela 2 - Descrição da estratégia PICO

Paciente/Patient (P)	Mulheres diagnosticadas com insuficiência ovariana prematura: mulheres < 40 anos; oligo/amenorreia por pelo menos 4 meses e nível de FSH elevado > 25 UI/l em duas ocasiões com intervalo > 4 semanas.
Intervenção/Intervention (I)	Uso de terapia hormonal contendo estrogênio, que pode ser transdérmica ou oral, aceitando o uso de contraceptivos orais combinados
Controle/Control (C)	Mulheres saudáveis na pré ou pós-menopausa; ou mulheres com insuficiência ovariana prematura que não fizeram uso de hormonioterapia, seja por contraindicação ou por opção

Tabela 3 - Estratégia de pesquisa

Base de dados	Termos MeSH/entry terms/descriptores		
MEDLINE	(hormone replacement therapy OR hormone replacement therapies OR estrogen replacement therapy OR estrogen replacement therapies OR estrogen replacement OR estrogen replacements OR estrogen progestin replacement therapy OR estrogen progestin combination therapy OR hormone therapy)	AND (primary ovarian insufficiency OR premature ovarian failure)	AND (bone density OR bone densities OR bone mineral density OR bone mineral densities OR bone mineral content OR bone mineral contents OR osteoporosis OR age-related osteoporosis OR age-related bone losses OR age related bone loss OR bone mass).
EMBASE	'estrogen therapy' / exp	AND 'premature ovarian failure' / exp	AND 'bone density' / exp

3.4 Seleção de estudos

A seleção dos artigos, bem como a avaliação dos títulos e resumos, foi realizada por dois pesquisadores (G.P.O.C. e E.S.F.F.) trabalhando de forma independente e observando rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão.

Após essa triagem inicial, os artigos restantes foram avaliados criticamente para saber se poderiam ser incluídos na revisão. Quando houve discordância entre os pesquisadores na seleção dos estudos, um terceiro revisor foi consultado (R.S.S.). O fluxograma correspondente a seleção dos estudos encontra-se na Figura 4.

Os estudos aos quais não tivemos acesso total foram excluídos da análise após tentativa de contato com os autores. Foram excluídos ainda estudos que apresentaram um desfecho ou intervenção diferente do estabelecido na estratégia PICO. A descrição detalhada dos artigos excluídos encontra-se na Tabela 1.

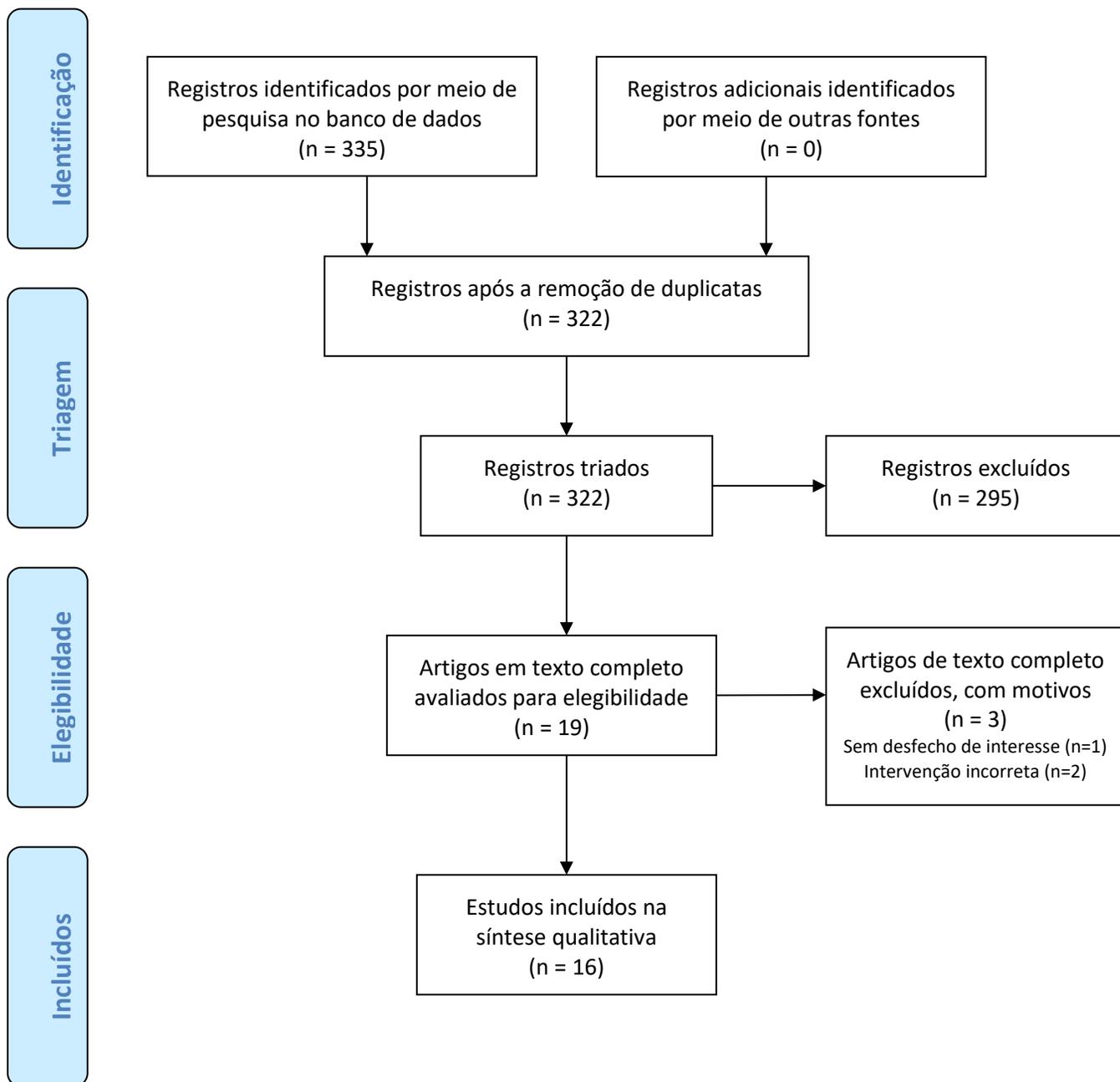


Figura 4. Fluxograma mostrando os resultados do processo de revisão sistemática

3.5 Avaliação do risco de viés

A ferramenta *Cochrane Risk of Bias* (CRB) foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos. O risco de viés em ensaios clínicos selecionados foi avaliado classificando os estudos como tendo um risco de viés alto, baixo ou incerto com base em seis categorias(19). As categorias incluíram geração de sequência aleatória (viés de seleção), ocultação de alocação, mascaramento de participantes e pessoal (viés de desempenho), dados de resultados incompletos (viés de atrito) e outras fontes de viés. Os ensaios clínicos selecionados foram considerados de alto risco de viés se um ou mais dos critérios foram classificados como de risco alto ou incerto.

A Escala de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS) foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica de estudos de coorte e de caso-controle. A escala atribui classificações em 3 categorias: seleção da coorte, comparabilidade dos controles com base no desenho/análise e métodos de avaliação do resultado. Um máximo de 9 estrelas pode ser dado aos estudos(20,21). Embora não seja estabelecido qual é o ponto de corte para esta ferramenta, consideramos os estudos de coorte e caso-controle selecionados como de alto risco de viés se receberem menos de 7 estrelas, conforme outros estudos que selecionaram o mesmo ponto de corte(22,23). Para ambas as ferramentas, dois pesquisadores (G.P.O.C. e R.S.S.) avaliaram independentemente cada estudo incluído e concordaram com os riscos.

3.6 Síntese de Dados

Foi realizada síntese narrativa formal, considerando como tema comum entre os estudos o efeito de diferentes esquemas, doses e vias de administração na DMO de mulheres com IOP. Não foi possível realizar metanálise devido à diversidade e heterogeneidade dos esquemas terapêuticos descritos nos estudos disponíveis.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção de estudos

Foram identificados 286 artigos na MEDLINE e 49 artigos na EMBASE, totalizando 335 artigos. Destes, 13 artigos estavam duplicados, 8 artigos não foram encontrados mesmo após tentativa de contato com o autor ou estavam em idiomas não compreendidos pelos autores (p.ex. chines / russo / japonês/ sérvio) e 295 artigos foram excluídos pelos critérios de inclusão e exclusão, conforme apresentado na Tabela 1. Dezenove artigos foram considerados elegíveis e foram lidos na íntegra. Três estudos foram excluídos após a leitura na íntegra por não atenderem a todos os critérios de inclusão. Assim, selecionamos 16 estudos(12,16,17,24–36).

4.2 Características do estudo

A Tabela 4 apresenta os 16 estudos selecionados publicados de 1992 a 2020. Desses estudos, quatro eram ensaios clínicos comparando diferentes esquemas de terapia hormonal(16,17,24,31).

Tabela 4 - Estudos selecionados

Autor, Ano	Desenho de estudo	Idade média mulheres com IOP	Número de participantes	Controles
Podfigurna et al., 2020(12)	Coorte prospectiva	31.9±7.7	132	17 ^e
Gazarra et al., 2020(34)	Coorte retrospectiva	30.3±9.2	119	ND
Kanj et al., 2018(29)	Coorte retrospectiva	15.7	50	ND
Giraldo et al., 2016(26)	Transversal	38.1±6.1 ^a / 36.8±7.3 ^b	132 ^a /107 ^b	ND
Bachelot et al., 2016(27)	Coorte prospectiva	29.5±7.8	162	ND
Benetti-Pinto et al., 2015(28)	Coorte prospectiva	34.1±6.7	72	ND
Cartwright et al., 2015(16)	Ensaio Clínico Randomizado Aberto	39.7 ^a / 40.8 ^c / 40.5 ^b	15 ^a / 15 ^c / 29 ^b	ND
Popat et al., 2014(17)	Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego	31.3±5.8 ^d / 33±5.2 ^a / 30.1±7.3 ^e	73 ^d / 72 ^a	70 ^e
Mittal et al., 2014(30)	Coorte retrospectiva	37.3±5.9	223	ND
Amarante et al., 2011(33)	Transversal	46.3±10.4	32	25 ^e / 55 ^f
Crofton et al., 2010(31)	Ensaio Clínico Randomizado Aberto	27	17 ^g /17 ^h	ND
Lana et al., 2010(32)	Transversal	33.5	40	42 ^e
Popat et al., 2009(35)	Transversal	32.3±5.5	442	423 ^e
Uygur et al., 2005(36)	Transversal	33	45	61 ^e
Gokmen et al., 1995(25)	Transversal	39.2±4.1	100	30 ^e
Metka et al., 1992(24)	Ensaio Clínico Não-Randomizado	27.1±7.0	28 ^a / 13 ^b	30 ^e

Abreviações: ND, Não Disponível; IOP, Insuficiência Ovariana Prematura

^aCom terapia hormonal; ^bSem tratamento; ^cCom contraceptivo oral combinado; ^dCom terapia hormonal+testosterona; ^eMulheres pré-menopausa com ciclos regulares;

^fMulheres pós-menopausa; ^gEstrogênio transdérmico; ^hEstrogênio oral.

4.3 Densidade Mineral Óssea de Mulheres com IOP

A Tabela 5 apresenta os resultados de oito estudos que compararam a densidade mineral óssea de mulheres com IOP com a de mulheres saudáveis, totalizando 977 mulheres com IOP, 698 controles na pré-menopausa e 55 controles na pós-menopausa. Todos os estudos concluíram que as mulheres com IOP apresentaram menor DMO do que os controles, tanto na coluna lombar quanto no colo do fêmur. Alguns estudos também concluíram que a prevalência de osteopenia/osteoporose é maior em mulheres com IOP do que em mulheres saudáveis da mesma idade(12,17,33,35).

Em relação à etnia, mulheres afro-americanas e asiáticas com IOP apresentaram maior risco de apresentar Z-score $<-2,0$. Os fatores de risco modificáveis para Z-score $<-2,0$ foram: mais de um ano de atraso no diagnóstico, baixos níveis de vitamina D, não adesão à reposição de estrogênio, baixa ingestão de cálcio, ausência de exercício físico, idade de início da irregularidade menstrual antes de 20 anos e baixo peso (<55 kg)(35).

Tabela 5 - Densidade mineral óssea em mulheres com IOP em comparação com mulheres saudáveis (controles)

Autor, Ano	DMO Colo do fêmur (g/cm ²) em mulheres com IOP	DMO Colo do fêmur (g/cm ²) em controles	p	DMO Coluna lombar (g/cm ²) em mulheres com IOP	DMO Coluna lombar (g/cm ²) em controles	p
Podfigurna et al., 2020(12)	ND	ND	ND	1,09±0,14	1,15±0,30	0,04
Popat et al., 2014(17)	0,77±0,11	0,81±0,09 ^b	0,001	0,96±0,15	1,00±0,10 ^b	0,01
Amarante et al., 2011(33)	0,92±0,13	0,94±0,13 ^a	ND	1,05±0,17	1,08±0,02 ^a	ND
Lana et al., 2010(32)	(-1,14) ^c	(2,6) ^c	<0,0001	(-1,11) ^c	(2,4) ^c	<0,0001
Popat et al., 2009(35)	0,79	0,83 ^b	<0,001	0,97	1,02 ^b	<0,001
Uygur et al., 2005(36)	0,72±0,23	0,76±0,28 ^b	<0,05	0,91±0,34	0,98±0,21 ^b	<0,05
Gokmen et al., 1995(25)	ND	ND	ND	0,53±1,1	0,96±0,16 ^b	<0,05
Metka et al., 1992(24)	ND	ND	ND	1,09±0,26	1,28±0,31 ^b	ND

Abreviações: DMO, Densidade Mineral Óssea; ND, Não Disponível; IOP, Insuficiência Ovariana Prematura.

^a Mulheres saudáveis pós-menopausa; ^b Mulheres saudáveis pareadas pela idade; ^c Esse estudo apresentou os resultados como os valores médios dos desvios padrões de DMO para mulheres com IOP em comparação a mulheres saudáveis pareadas pela idade.

4.4 Regimes e Vias de Administração de TH em Mulheres com IOP

A Tabela 6 apresenta os resultados dos estudos que analisaram o efeito de diferentes esquemas de terapia hormonal na densidade óssea de mulheres com IOP. Os estudos variaram em dose, tipo de estrogênio/progestagênio utilizado e via de administração.

Os estrogênios usados nos regimes de terapia hormonal foram 1 mg de estradiol(26,34), 2 mg de estradiol(12,16,34), 0,625 mg de estrogênios equinos conjugados (EEC)(24,26,34), 1,25mg EEC(34), 30 mcg de etinilestradiol (EE)(31), 2,5 mg tibolona(34), adesivo de estradiol de 100 mcg(17) e adesivo de estradiol de 100-150 mcg(31). Os progestagênios utilizados foram noretisterona(26,28,31,34), medroxiprogesterona(17,24,26,28,34), levonorgestrel(16), progesterona vaginal(31) ou diidrogesterona(12,31). A maioria dos estudos optou pelo uso contínuo do progestagênio, exceto em quatro estudos em que o progestagênio foi usado ciclicamente por 10(24), 12(16,17) ou 14(31) dias por mês.

Em relação à via de administração, a maioria dos estudos optou pela via oral, com exceção de dois estudos(27,31) que utilizaram tanto a via oral quanto a via transdérmica e um estudo(17) que utilizou exclusivamente a via transdérmica. Um estudo não descreveu qual esquema/dose de hormonioterapia foi utilizado(27), enquanto outro não especificou a dose(28). Embora a maioria dos estudos tenha descrito o uso contínuo de TH, em um estudo houve pausa de 7 dias após 30 dias usando EEC(24), e em outro estudo a pausa de 7 dias ocorreu após 21 dias usando 30mcg EE(31). Um estudo optou por esquema multifásico,

utilizando adesivo de estradiol de 100 mcg na primeira semana e 150 mcg da segunda para a quarta semana(31).

Em quatro estudos foram utilizados anticoncepcionais orais combinados como opção de tratamento(16,27,28,34), optando-se por EE 30 mcg + levonorgestrel com pausa de 7 dias em um desses estudos(16), EE 30 mcg + levonorgestrel uso contínuo em um estudo(34), enquanto nos outros dois, a dose e o intervalo não foram descritos(27,28).

Tabela 6 - Variação na densidade mineral óssea de mulheres com IOP após período de seguimento usando diferentes regimes de terapia hormonal comparado a ausência de uso da terapia hormonal

Autor, Ano	Intervenção	Seguimento (anos)	Colo do fêmur			Coluna lombar		
			Δ DMO sem TH	Δ DMO com TH	p	Δ DMO sem TH	Δ DMO com TH	p
Podfigurna et al., 2020(12)	2mg E2+10mg D	3	ND	+ 0,02 ⁱ	<0,001	ND	+0,02 ⁱ	<0,001
Gazarra et al., 2020(34)	30 mcg EE + LNG OU (0.625mcg EEC/1mg E2) ^k OU (1.25mg EEC/2mg E2) ^l OU 2.5mg Tibolona	2	-0,020	0 ^j / - 0,02 ^k / -0,01 ^l / 0,01 ^m	0,08 ^j / 0,39 ^k / 0,54 ^l / 0,14 ^m	-0,06	0 ^j / -0,04 ^k / -0,01 ^l / -0,05 ^m	<0,001 ⁱ / 0,41 ^k / 0,002 ^l / <0,001 ^m
Giraldo et al., 2016(26)	1mg E2+N OU 0,625mg EEC+AMP	3	0,92 ^a	0,89 ^a	0,05	1,06 ^a	1,00 ^a	0,004
Bachelot et al., 2016(27)	E2+P ^b OU E2+P ^c OR COC ^d	7,9	-0,06 ^e	- 0,01	0,01	-0,05 ^e	-0,03	0,60
Benetti-Pinto et al., 2015(28)	E2+N OU EEC+AMP OU EE+LNG ^d	8	ND	- 0,06	0,12	ND	0,00	0,97
Cartwright et al., 2015(16)	2mg E2 + LNG OU 30mcg EE + LNG	2	-0,004 ^f	- 0,01	0,39	+0,01 ^f	+ 0,06	0,02
Popat et al., 2014(17)	100 mcg E2 ^c + AMP ^b + (150mcg T OU PL)	3	ND	+ 0.02	>0.17 ^g	ND	+ 0.072	>0.56 ^g
Crofton et al., 2010(31)	100-150mcg E2 ^c + P OU 30mcg EE ^b + N	1	ND	+0,01 ^b / +0,01 ^c	>0,05 ^b / >0,05 ^c	ND	+0,01 ^b / +0,02 ^c	>0,05 ^b / <0,01 ^{c, h}
Metka et al., 1992(24)	0,625mg EEC + AMP	2,5	ND	ND	ND	-0,39	+0,01	ND

Abreviações: Δ DMO, variação da densidade mineral óssea; EEC, estrogênios equinos conjugados; COC, contraceptivos orais combinados; D, diidrosterona; E2, estradiol; EE, etinilestradiol; TH, Terapia hormonal; LNG, levonorgestrel; AMP, acetato de medroxiprogesterona; N, noretisterona; ND, não disponível; P, progesterona; PL, placebo; T, testosterona.

^a Esse estudo não informou a DMO no momento 0, portanto não foi possível comparar ganho por perda de DMO; ^b Via oral; ^c Via transdérmica; ^d Não foi informado qual dose foi utilizada, ou quais participantes receberam cada um dos regimes oferecidos; ^e Pararam TH > 1ano; ^f Usando COC; ^g DMO em colo do fêmur e coluna lombar não tiveram diferença estatística entre o grupo TH+placebo e o grupo TH+testosterona. No entanto, ambos os grupos ganharam DMO no final do estudo; ^h Quando os dois tratamentos foram diretamente comparados, a diferença média não atingiu significância estatística; ⁱ Foi mostrado a média de ambas as DMO em um gráfico; ^j Contraceptivos orais combinados; ^k Baixa-dose Terapia Hormonal; ^l Alta-dose Terapia Hormonal; ^m Tibolona

4.5 Efeitos da terapia hormonal na DMO de mulheres com IOP

Um estudo brasileiro analisando 72 mulheres tratadas com terapia com estrogênio + progestagênio com seguimento de oito anos mostrou que o TH manteve a massa óssea estável, mas não foi suficiente para reduzir o número de mulheres que tiveram algum grau de redução na densidade óssea(28). Outro estudo analisando 132 mulheres com IOP por três anos também verificou que a dose padrão de TH (1mg de estradiol) não foi adequada para reduzir o número de mulheres com IOP com massa óssea afetada (osteoporose/osteopenia) na coluna e fêmur(26).

Por outro lado, em estudo que utilizou alta dose de TH (2mg de estradiol), houve aumento significativo da DMO após três anos de seguimento, em relação aos resultados pré-tratamento, mostrando que uma alta dose de TH poderia ter influência positiva na massa óssea(12). Além disso, em um estudo de acompanhamento de dois anos, houve melhora na DMO da coluna lombar e fêmur total de mulheres com IOP tratadas com altas doses de estrogênio (2mg de estradiol ou 1,25mg EEC), enquanto as mulheres tratadas com baixas doses de estrogênio (1mg de estradiol ou 0,625 EEC) tiveram redução da DMO na coluna lombar e fêmur total(34).

Para a tibolona, o único estudo que analisou um grupo de mulheres tratadas com essa opção mostrou aumento da DMO do colo do fêmur e fêmur total após dois anos de seguimento. No entanto, houve perda de DMO na coluna lombar, e o pequeno tamanho da amostra (n=8) limita os resultados obtidos(34).

Um estudo nos EUA acompanhando 145 mulheres com IOP por três anos mostrou que a reposição de estrogênio transdérmico de 100 mcg a longo prazo em combinação com medroxiprogesterona oral restaurou a DMO média do colo do fêmur ao normal. A adição de 150mcg de reposição transdérmica de testosterona não trouxe benefício adicional(17).

Um estudo comparando a terapia hormonal com estrogênio oral (etinilestradiol) a um regime contendo estrogênio transdérmico concluiu que a via transdérmica tem efeito benéfico na aquisição de massa óssea na coluna lombar de mulheres com IOP, com aumento significativo da DMO após 12 meses de tratamento em relação à linha de base. No entanto, quando os tratamentos oral e transdérmico foram comparados diretamente, não houve diferença estatística. Além disso, não houve diferença estatística no colo do fêmur ou DMO total do quadril em nenhuma das vias de administração(31).

Outro trabalho avaliou 162 pacientes durante 7,9 anos de seguimento mostrou baixa adesão a TH, onde 42,6% dos pacientes haviam interrompido o tratamento por pelo menos um ano. Este estudo mostrou uma perda significativa da DMO femoral em mulheres que interromperam a TH por pelo menos um ano. Os principais motivos para descontinuação da TH foram o não reconhecimento dos benefícios, contraindicação (história pessoal de câncer de mama, doença cardiovascular ou tromboembólica), efeitos colaterais, medo do câncer de mama, cansaço(27).

Um terceiro, com 30 mulheres com IOP espontânea acompanhadas por dois anos comparou a terapia hormonal ao contraceptivo oral combinado (COC) com um intervalo sem pílula de 7 dias. Verificou-se que o TH é superior ao COC no aumento da densidade óssea na coluna lombar de mulheres com IOP. A densidade óssea das mulheres em terapia hormonal mostrou um aumento significativo na coluna lombar e permaneceu estável no quadril e colo do fêmur, enquanto a densidade óssea nas mulheres em uso de COC permaneceu estável em todos os locais. As mulheres não tratadas apresentaram diminuição da densidade óssea em todos os locais(16).

Outro ensaio clínico comparou COC com TH na população com IOP, porém o esquema diferiu, com uso contínuo de etinilestradiol 30mcg + levonorgestrel. Neste estudo, o uso contínuo de COC foi superior a TH de baixa dose (1mg estradiol ou 0,625mg EEC) e teve melhora semelhante quando comparado a TH de alta dose (2mg estradiol ou 1,25mg EEC)(34).

4.6 Osteopenia/Osteoporose em Mulheres com IOP

Estudo brasileiro retrospectivo, ao analisar dois grupos de pacientes com IOP, sendo um submetido a TH e outro sem tratamento, identificou que as mulheres que fizeram uso de TH tiveram mais alterações na DMO (osteoporose/osteopenia) tanto em coluna lombar e colo do fêmur. Para a coluna lombar, foi identificado alterações em 45% das pacientes não tratadas (35,2% osteopenia e 9,8% osteoporose) e 60% das pacientes tratadas com TH (38,1%

osteopenia e 22,0% osteoporose). Em relação ao colo do fêmur, houve menos alteração, sendo detectado osteopenia/osteoporose em 25,49% das não-usuárias de TH e 29,6% entre as que estavam sendo tratadas com TH(26). Essa diferença surpreendente pode ser justificada pois a dose de estrogênio utilizada (0,625mg EEC ou 1mg estradiol) é considerada baixa para essa faixa etária, o tratamento foi iniciado ao menos 3 anos após o último período menstrual, além de ser possível um viés de seleção, com uma maior adesão ao tratamento e uso de TH em mulheres que sabiam possuir uma massa óssea reduzida.

Em outro estudo que também utilizou baixa dose de TH, na avaliação inicial, de 72 pacientes, 45,5% tinham alteração da massa óssea (osteoporose/osteopenia) em coluna lombar e 24,6% em colo do fêmur. Após 2 anos de seguimento, 52,1% e 26,8% tinha osteoporose/osteopenia em coluna lombar e colo do fêmur, respectivamente(28). Analisando por 8 anos de seguimento, não houve diferenças estatisticamente significativas nos índices de osteopenia/osteoporose entre essas mulheres usando TH(28).

Terapia hormonal em dose mais elevadas (2mg de estradiol) foi avaliada em estudo com 132 pacientes. Do total, 8,94% tinham diagnóstico de osteoporose antes do início do tratamento, com uma redução para 1,69% de pacientes com osteoporose após 3 anos de seguimento. No entanto, houve um aumento no número de pacientes com osteopenia, sendo 30,98% antes da TH e 42,37% após 3 anos de tratamento com estrogênio em alta dose(12). Isso se deve provavelmente ao fato das pacientes com diagnóstico de osteoporose apresentarem um efeito positivo na densidade óssea, não tendo critérios que

configurem osteoporose, mas permanecendo com uma massa óssea abaixo do previsto para a faixa etária.

Em estudo que avaliou a aderência a terapia hormonal, na avaliação inicial, de 92 pacientes, 30,4% apresentavam osteopenia e 7,6% apresentavam osteoporose. Após seguimento de cerca de 8 anos, 61% das pacientes apresentavam osteopenia e 5% osteoporose. Nesse estudo foi identificado uma baixa aderência a TH, com 46% das pacientes interrompendo o uso por pelo menos um ano em algum momento(27).

Estudo retrospectivo com mulheres com IOP identificou que 29% das mulheres analisadas apresentavam osteopenia e 4,5% apresentavam osteoporose. Quanto aos dados de DMO em relação ao intervalo de início de sintomas e diagnóstico, foi identificado redução da DMO (osteopenia/osteoporose) em 26,3% das mulheres que tiveram o diagnóstico nos primeiros 12 meses dos sintomas, enquanto 45% das mulheres que procuraram pela primeira vez o profissional de saúde após 12 meses do início dos sintomas apresentavam redução da DMO (osteopenia/osteoporose) (30).

Apenas um estudo retrospectivo avaliou como desfecho fratura, com 16% das pacientes analisadas tendo histórico de fratura (8 pacientes das 50 analisadas). No entanto, apesar desse estudo apresentar casos de pacientes com IOP idiopática, justificativa para ter sido considerado nessa revisão, a amostra é formada por adolescentes e mulheres jovens, com até 26 anos, que tiveram o

diagnóstico antes do pico de massa óssea, o que pode ter impactado nesses resultados(29).

4.7 Risco de viés de estudos incluídos

Em relação ao risco de viés para estudos de coorte e caso-controle, conforme apresentado nas Tabelas 7 e 8, a maioria dos estudos recebeu menos de sete estrelas e foi considerada com alto risco de viés, exceto Popat et al. (2014)(17), que recebeu 7 estrelas. Entre os ensaios clínicos, apresentados na Tabela 9, o risco de viés foi considerado alto para todos os estudos selecionados.

Tabela 7 - Newcastle Ottawa Risco de Viés para Estudos de Coorte

ESTUDO	SELEÇÃO				COMPARABILIDADE	DESFECHO			ESTRELAS
	Coorte exposta representativa	Seleção não expostos	Verificação da exposição	Demonstração desfecho não presente	Comparabilidade entre coortes	Avaliação do desfecho	Duração do seguimento	Seguimento adequado	
Podfigurna et al., 2020	*	-	*	*	-	*	*	-	5
Gazarra et al., 2020	*	-	*	-	-	*	*	-	4
Kanj et al., 2018	*	-	*	-	-	*	-	-	3
Bachelot et al., 2016	*	-	*	*	*	*	*	-	6
Benetti- Pinto et al., 2015	*	-	*	*	-	*	*	-	5
Mittal et al., 2014	*	-	*	-	-	*	-	-	3

Tabela 8 - Newcastle Ottawa Risco de Viés para Estudos Caso-Controle

ESTUDOS	SELEÇÃO			COMPARABILIDADE		DESFECHO		ESTRELAS	
	Definição dos casos	Representatividade	Seleção dos controles	Definição dos controles	Comparabilidade entre coortes	Avaliação da exposição	Mesmo método Taxa de não resposta		
Giraldo et al., 2016	*	*	-	*	*	*	*	-	6
Amarante et al., 2011	*	*	-	*	*	*	*	-	6
Lana et al., 2010	*	-	-	*	*	*	*	-	5
Popat et al., 2009	*	*	*	*	*	*	*	-	7
Uygur et al., 2005	*	-	-	*	*	*	*	-	5
Gokmen et al., 1995	*	-	-	*	*	*	*	-	5

Tabela 9 - Ferramenta Cochrane para avaliação de risco de viés de ensaios clínicos

ESTUDO	Geração de sequência	Geração de alocação	Relatório de resultado seletivo	Outros	Cegamento dos participantes	Avaliadores de resultados cegos	Desfechos incompletos	Total
Cartwright et al., 2015	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Popat et al., 2014	Incerto	Incerto	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Alto	Alto
Crofton et al., 2010	Incerto	Incerto	Alto	Incerto	Alto	Alto	Alto	Alto
Metka et al., 1992	Alto	Alto	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Alto	Alto

5 DISCUSSÃO

A TH é aceita como benéfica para a saúde óssea em mulheres com IOP, embora os estudos não mostrem uniformidade quanto à dosagem, regime ou via de administração da terapia hormonal. No entanto, questionamos se o uso da dose recomendada para mulheres na pós-menopausa pode não ser suficiente para restaurar o padrão ósseo esperado para mulheres saudáveis na mesma faixa etária de mulheres com IOP, pois a maioria dos estudos apresentou massa óssea abaixo do ideal para a idade dessa população. Levantamos a questão se podem ser necessárias doses mais altas para atingir a massa óssea ideal nesta população. Embora não tenhamos dados sobre a dose e segurança mais adequadas, sabemos que a suspensão do uso de TH pode ter um impacto negativo significativo.

Em mulheres com IOP, existem vários fatores de risco que podem afetar a DMO. Existe uma associação negativa entre a duração do período de amenorreia e a DMO(24,30,32). Esse fato reforça o que já foi identificado em estudos com mulheres na pós-menopausa, a saber, que o tempo desde a menopausa, e não a idade cronológica, determina a composição esquelética(37).

Uma correlação negativa também foi observada entre a idade de início da amenorreia e a DMO. A irregularidade menstrual antes dos 20 anos está associada a uma chance 2,72 vezes maior de apresentar escore $Z < -2,0$ (35). Isso

pode ser explicado pelo fato de o desenvolvimento de IOP ter ocorrido antes de atingir o pico de massa óssea nessas mulheres.

Em alguns estudos, foi detectado que a perda de massa óssea já era significativa mesmo no momento do diagnóstico(33), sugerindo que uma perda substancial ocorre rapidamente nessas mulheres. Essa perda óssea pode começar a ocorrer antes que os ciclos sejam interrompidos devido ao efeito do declínio ovariano, mesmo antes do diagnóstico ser feito. Esses achados tornam ainda mais importante o diagnóstico e o início precoce da terapia hormonal, pois essas mulheres passarão mais tempo no estado de hipoestrogenismo.

Os estudos analisados nesta revisão sistemática mostraram que a baixa dose de TH (1mg de estrogênio ou 0,625 EEC) não foi adequada para reduzir o número de mulheres com IOP que já apresentavam massa óssea afetada na coluna e fêmur(26,28). Um estudo sugere que os três primeiros anos da pós-menopausa são responsáveis pela maior resposta ao tratamento devido à reversão da reabsorção óssea e rápida recuperação da densidade óssea(38). Sabe-se que a coluna lombar é mais sensível à ausência de estrogênio e muda mais rapidamente em resposta ao tratamento do que o quadril(39), porém, em determinado momento, a perda óssea pode não ser completamente reversível mesmo com o uso de TH(26,28).

Recentemente, estudos começaram a investigar esquemas de estrogênio em altas doses (2mg de estradiol, 1,25mg EEC)(12,34), sugerindo efeitos positivos

em massa óssea na população com IOP, porém o seguimento desses estudos foi de 2-3 anos, sem nenhum estudo mostrando efeitos a longo prazo.

A descontinuação do uso de TH é comum, e a DMO é altamente afetada pela interrupção do tratamento. Um estudo analisado mostrou pouca adesão a TH apesar da importância da prevenção da desmineralização óssea, com perda significativa da DMO femoral em mulheres que interromperam o TH por mais de um ano. As principais causas de descontinuidade dessas mulheres foram falta de interesse ou medo do câncer de mama(27).

De fato, o uso e prescrição de TH diminuíram significativamente após a publicação do estudo *Women's Health Initiative (WHI)*(40). No entanto, é preciso destacar que a faixa etária analisada nesse estudo difere das mulheres com IOP, que são mulheres jovens e devem ser comparadas com mulheres da mesma faixa etária. Recente revisão apresentou que mulheres com IOP tratadas com TH tem risco de câncer de mama semelhante ao de mulheres que menstruam regularmente da mesma faixa etária(41). Inclusive, sociedades como ACOG recomendam que dados sobre câncer de mama relacionados a mulheres pós-menopausa não devem ser extrapolados para mulheres com IOP, visto que o risco basal de mulheres jovens é muito baixo(3).

Estudo retrospectivo realizado com mulheres com IOP mostrou um aumento de todas as causas de mortalidade e morte por câncer nessa população, com exceção de câncer de mama, que teve o risco reduzido em 40%. Não houve, no entanto, distinção quanto a etiologia da IOP nem comparação entre as

pacientes que receberam TH ou não nesse estudo(42). Apesar de não existirem ensaios clínicos randomizados avaliando um período prolongado, na população específica de mulheres jovens com deficiência de estrogênio, os benefícios da TH superam os riscos(43), e as evidências disponíveis sugerem que a densidade mamária não é afetada pela TH em mulheres com IOP espontânea (17,41).

Além da reposição de estrogênio, o debate sobre o papel da reposição de androgênio em mulheres com IOP está ocorrendo. Por exemplo, um estudo randomizado duplo-cego analisou o efeito da adição de 150 mg de testosterona transdérmica à terapia hormonal com estrogênio durante 3 anos de acompanhamento. Foi demonstrado que a reposição de estrogênio transdérmico de 100 mcg em combinação com acetato de medroxiprogesterona oral restaura a DMO média do colo do fêmur ao normal em mulheres jovens com IOP. No entanto, a adição de testosterona não oferece benefício adicional em comparação ao placebo(17).

Apesar desses achados, é possível que a testosterona tenha um efeito positivo na DMO em mulheres selecionadas que apresentam níveis de testosterona abaixo do normal(17). Além disso, existem evidências de melhora da função sexual com adição da testosterona à TH nesses casos, preferencialmente pela via transdérmica, com efeitos adversos mínimos. Os efeitos a longo prazo ainda não são claros, mas a reposição de androgênios associada a TH deve ser considerada para mulheres com IOP que se queixam de desejo sexual hipoativo(44,45).

Outra questão controversa é a via de administração. A terapia estrogênica transdérmica apresentou efeito benéfico na aquisição de massa óssea na coluna lombar de mulheres com IOP, embora não tenha havido diferença estatística entre a via oral e a via transdérmica no referido estudo(31). No entanto, o grupo de comparação foi constituído pela terapia hormonal oral em um esquema de 30mcg de etinilestradiol + 1,5mg de noretisterona com intervalo de 7 dias sem pílula, o que pode ter interferido nos resultados.

A TH foi superior ao COC no aumento da densidade óssea na coluna lombar de mulheres com IOP. Em todos os casos, independentemente do regime, o tratamento foi superior a nenhum tratamento(16). No entanto, neste estudo, o COC foi usado em um esquema 21/7, com essas mulheres passando 7 dias sem exposição ao estrogênio. Outro estudo em que o COC foi usado continuamente mostrou que o COC contínuo estava associado ao aumento da DMO de forma semelhante à terapia hormonal em altas doses(34). Portanto, o COC pode ser considerado uma opção, principalmente em mulheres mais jovens que podem preferir um regime semelhante ao de mulheres saudáveis da mesma idade(46,47) ou que necessitam de contracepção, porém deve ser considerado o uso contínuo.

O presente estudo teve como limitações um pequeno número de ensaios clínicos, falta de seguimento ou seguimento por curto período, poucos estudos com IOP idiopático e heterogeneidade nas formulações, doses e vias de administração da hormonioterapia, dificultando chegar a conclusões mais precisas. Além disso, os estudos disponíveis na literatura e selecionados para esta revisão sistemática foram considerados de alto risco de viés.

Um dos pontos fortes deste estudo é a extensão dos dados disponíveis sobre as evidências atuais de terapia hormonal na densidade mineral óssea em mulheres com insuficiência ovariana prematura, com mais de 1.900 mulheres com IOP. Pode servir como um ponto de partida mais realista para futuros estudos sobre o tratamento, porque a maioria das recomendações atuais para mulheres com IOP idiopática ainda são baseadas na opinião de especialistas ou evidências indiretas de estudos de mulheres na pós-menopausa ou com síndrome de Turner.

6 CONCLUSÕES

Mulheres com insuficiência ovariana prematura têm menor densidade mineral óssea do que mulheres da mesma idade sem IOP, com maior risco de desenvolver osteopenia/osteoporose. O atraso no diagnóstico e o início da amenorreia hipergonadotrópica antes dos 20 anos são fatores de risco para baixa densidade mineral óssea.

A terapia hormonal é considerada atualmente a primeira linha no tratamento dessas mulheres e é utilizada para prevenir a perda de massa óssea. Além disso, a descontinuação da terapia hormonal por mais de um ano resulta em perda óssea significativa. Os estudos disponíveis, embora realizados com amostras pequenas, sugerem o efeito benéfico da terapia hormonal na manutenção da densidade mineral óssea nessas mulheres; no entanto, alguns estudos sugerem que a dose padrão não é adequada para mulheres nessa faixa etária. As evidências atuais recomendam que mulheres com IOP recebam doses mais altas de TH que as comumente administradas para mulheres pós-menopausa fisiológica, sendo adequado iniciar TH com 2mg de Estradiol ou 1.25mcg de ECC. Também pode ser considerado uso de contraceptivos orais combinados contendo 30mcg de EE, em regime contínuo, especialmente em mulheres com necessidade de contracepção.

Nesse contexto, são necessários mais estudos para estabelecer os efeitos a longo prazo da terapia hormonal em mulheres com insuficiência ovariana prematura, bem como as doses e formulações com melhores efeitos protetores sobre a densidade mineral óssea dessas mulheres.

7 ANEXO

Anexo A – Aprovação da pesquisa



APROVAÇÃO

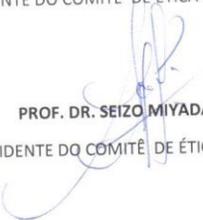
O Comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na 274ª reunião, no dia 11 de maio de 2021, ANALISOU E APROVOU o protocolo de pesquisa: “EFEITO DA TERAPIA HORMONAL NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE MULHERES COM INSUFICIÊNCIA OVARIANA PREMATURA: ANÁLISE SISTEMÁTICA E METANÁLISE” dos seguintes pesquisadores: Giulia Paiva Oliveira Costa, Gustavo Arantes Rosa Maciel, Edmund Chada Baracat.

São Paulo, 11 de maio de 2021



PROF. DR. GUSTAVO ARANTES ROSA MACIEL

PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA DO DOG-FMUSP



PROF. DR. SEIZO MIYADAHIRA

VICE-PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA DO DOG-FMUSP

APROVADO PELO CONSELHO

DO DOG EM 20/05/2021



PROF. DRa. ROSSANA PULCINELI VIEIRA FRANCISCO

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

7 REFERÊNCIAS

1. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926–37.
2. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009 Feb;360(6):606–14.
3. Committee Opinion No. 698 Summary: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2017 May;129(5):e134–41.
4. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PHM, Wilson PWF, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May;47(10):1976–83.
5. Reading T. Bone health and beyond in women with primary ovarian insufficiency: time to narrow the knowledge-action gap in care. 2020;27(10):1101–3.
6. Manolagas SC. From Estrogen-Centric to Aging and Oxidative Stress : A Revised Perspective of the Pathogenesis of Osteoporosis. *Endocr Rev*. 2010;31(3)(June):266–300.
7. Shestakova IG, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Shestakova IG, Radzinsky VE, Khamoshina MB. Occult form of premature ovarian insufficiency. 2016;3590(October).
8. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2016;2:1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.69>
9. Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6).
10. Van der Voort DJM, Van der Weijer PHM, Barentsen R. Early menopause: Increased fracture risk at older age. *Osteoporos Int*. 2003;14(6):525–30.

11. Svejme O, Ahlborg HG, Nilsson JÅ, Karlsson MK. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: A 34-year prospective observational study in 390 women. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(7):810–6.
12. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Nadolna M, Mikolajska-Ptas P, Szeliga A, Bilinski P, et al. Impact of Hormonal Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Premature Ovarian Insufficiency Patients. *J Clin Med.* 2020 Dec;9(12).
13. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23(4):529–39.
14. Khastgir G, Studd JWW, Fox SW, Jones J, Alaghband-zadeh J, Chow JWM. on Bone in Young Women With Turner ' s Syndrome. 2003;18(5):925–32.
15. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: The estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(2):740–5.
16. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Sep;101(9):3497–505.
17. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: Results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3418–26.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* [Internet]. 2009;339(7716):332–6. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.b2535>
19. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343(7829):1–9.

20. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos PT M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Ottawa Hosp Res Institute [Internet]. 2014; Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
21. Luchini C, Stubbs B, Solmi M, Veronese N. Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale. *World J Meta-Analysis*. 2017;5(4):80.
22. Gao B, Dwivedi S, Milewski MD, Cruz Jr AI. Chronic Lack Of Sleep Is Associated With Increased Sports Injury In Adolescents: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Orthop J Sport Med* [Internet]. 2019 Mar 29;7(3 Suppl):2325967119S00132. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6446394/>
23. Han J, Guo X, Yu X, Liu S, Cui X, Zhang B, et al. 25-Hydroxyvitamin D and Total Cancer Incidence and Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2019 Sep 26;11:2295.
24. Metka M, Holzer G, Heytmanek G, Huber J. Hypergonadotropic hypogonadic amenorrhea (World Health Organization III) and osteoporosis. *Fertil Steril*. 1992 Jan;57(1):37–41.
25. Gökmen O, Seçkin NC, Sener AB, Ozakşit G, Ekmekçi S. A study of premature ovarian failure in Turkish women. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 1995 Dec;9(4):283–7.
26. Giraldo H, Benetti-Pinto C, Ferreira V, Garmes H, Yela D, Giraldo P. Standard hormone therapy is inadequate for bone density in premature ovarian insufficiency. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Apr;33(4):283–6.
27. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, Dulon J, Leban M, Golmard JL, et al. Poor Compliance to Hormone Therapy and Decreased Bone Mineral Density in Women with Premature Ovarian Insufficiency. *PLoS One*. 2016;11(12):e0164638.
28. Benetti-Pinto CL, Ferreira VB, Yela DA. Long-term follow-up of bone density in women with primary ovarian insufficiency. *Menopause*. 2015;22(9):946–9.

29. Kanj R V, Ofei-Tenkorang NA, Altaye M, Gordon CM. Evaluation and Management of Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Adults. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018 Feb;31(1):13–8.
30. Mittal M, Kreditsa M, Narvekar N, Savvas M, Hamoda H. Fertility desires, choice of hormone replacement and the effect of length of time since menopause on bone density in women with premature ovarian insufficiency: a review of 223 consecutive new referrals to a tertiary centre. *Post Reprod Heal*. 2014 Sep;20(3):104–11.
31. Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HOD, 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 Dec;73(6):707–14.
32. Lana MBP, Straminsky V, Onetto C, Amuchastegui JM, Blanco G, Galluzzo L, et al. What is really responsible for bone loss in spontaneous premature ovarian failure? A new enigma. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Oct;26(10):755–9.
33. Amarante F, Vilodre LC, Maturana MA, Spritzer PM. Women with primary ovarian insufficiency have lower bone mineral density. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol*. 2011 Jan;44(1):78–83.
34. Gazarra LBC, Bonacordi CL, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Bone mass in women with premature ovarian insufficiency: a comparative study between hormone therapy and combined oral contraceptives. *Menopause*. 2020 Oct;27(10):1110–6.
35. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2277–83.
36. 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 Nov;273(1):17–9.
37. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med*. 1984 Nov;311(20):1273–5.

38. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:155–70.
39. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J*. 2007 Aug;83(982):509–17.
40. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA [Internet]*. 2002;288(3):321–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>
41. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):1–11.
42. Wu X, Cai H, Kallianpur A, Li H, Yang G, Gao J, et al. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One*. 2014;9(3):1–8.
43. Rozenberg S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, Gilles C. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Dec;35(6):101577.
44. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen Therapy in Women. *J Women’s Heal*. 2020;29(1):57–64.
45. Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira das Associações de, Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Uso de androgênios nas diferentes fases da vida: período reprodutivo. 2021;(3):1–5. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1358204/femina-2021-4912-676-681.pdf>
46. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2005;11(4):391–410.
47. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Feb;23(1):129–40.