



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

ALBERTO TAVARES DE ARAUJO FREITAS

**COMPOSIÇÃO CORPORAL DE MULHERES COM
INSUFICIÊNCIA OVARIANA PREMATURA EM USO DE
TERAPIA HORMONAL E RELAÇÃO COM
MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR**

CAMPINAS

2019

ALBERTO TAVARES DE ARAUJO FREITAS

**COMPOSIÇÃO CORPORAL DE MULHERES COM
INSUFICIÊNCIA OVARIANA PREMATURA EM USO DE
TERAPIA HORMONAL E RELAÇÃO COM
MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR**

*BODY COMPOSITION OF WOMEN WITH PREMATURE
OVARIAN INSUFFICIENCY USING HORMONE THERAPY
AND RELATION TO CARDIOVASCULAR RISK MARKERS*

Dissertação apresentada ao Programa de 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 em Ciências da Saúde, na área de concentração de Fisiopatologia Ginecológica.

ORIENTADORA: PROF.^a DR.^a CRISTINA LAGUNA BENETTI-PINTO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PARA DEFESA DO ALUNO ALBERTO TAVARES DE ARAÚJO FREITAS E ORIENTADA PELA PROF.^a DR.^a CRISTINA LAGUNA BENETTI-PINTO.

CAMPINAS

2019

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

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

F884c Freitas, Alberto Tavares de Araújo, 1984-
Composição corporal de mulheres com insuficiência ovariana prematura em uso de terapia hormonal e relação com marcadores de risco cardiovascular / Alberto Tavares de Araújo Freitas. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Cristina Laguna Benetti-Pinto.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Insuficiência ovariana primária. 2. Composição corporal. 3. Densitometria. 4. Distribuição da gordura corporal. 5. Sistema cardiovascular - Fatores de risco. I. Pinto, Cristina Laguna Benetti, 1959-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Body composition of women with premature ovarian insufficiency using hormone therapy and relation to cardiovascular risk markers

Palavras-chave em inglês:

Primary ovarian insufficiency

Body composition

Densitometry

Body fat distribution

Cardiovascular system, Risk factors

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Mestre em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Cristina Laguna Benetti-Pinto [Orientador]

Adriana Orcesi Pedro Campana

José Maria Soares Junior

Data da Defesa: 30/08/2019

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do aluno

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-2225-2845>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5078934634263615>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
ALBERTO TAVARES DE ARAUJO FREITAS

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cristina Laguna Benetti-Pinto

MEMBROS:

1. Prof.^a Dr.^a Cristina Laguna Benetti-Pinto
2. Prof. Dr.^a Adriana Orcesi Pedro Campana
3. Prof. Dr. José Maria Soares Junior

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

DATA DA DEFESA: 30 de agosto de 2019

DEDICATÓRIA

A meus pais, Antônio e Nádyá, que desde sempre me ensinaram o valor da educação e do saber e são apoio incondicional em toda a minha jornada de vida. Nada disso teria sido possível sem o amor e a dedicação de vocês. Muito Obrigado. Amo vocês!

À minha esposa, Émilie, que me incentiva e me ensina a ser o meu melhor; compartilha as alegrias e as tristezas, as dificuldades e as vitórias. Obrigado pelo companheirismo e apoio de sempre. Nossa família é tudo. Te amo!

A meu querido filho, Philippe, meu maior orgulho e inesgotável fonte de felicidade. Desculpe as muitas ausências neste período; vamos ter tempo para compensar. Te amo!

A meus irmãos, Antônio, Anna e Alexandre, que nunca deixaram de ser fonte de aprendizado e referência em minha formação.

EPÍGRAFE

**“Acima de tudo, não tenha medo de
momentos difíceis. O melhor vem deles.”**

Dr.^a Rita Levi-Montalcini

Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, 1986

AGRADECIMENTOS

Às **pacientes** participantes deste estudo. Agradeço a confiança, o tempo e a atenção despendidos. Que os resultados desta pesquisa possam ser úteis para o cuidado futuro de mulheres com insuficiência ovariana prematura.

À Prof.^a Dr.^a **Cristina Laguna**, que desde o primeiro dia de contato no ambulatório de Ginecologia Endócrina foi de uma generosidade ímpar. Acreditou e me incentivou a ir além do que eu havia inicialmente planejado. Não tenho palavras para agradecer toda a atenção, carinho e paciência nestes últimos anos. Você é referência de pessoa e profissional.

Aos queridos **colegas da pós-graduação** em tocoginecologia, agradeço a amizade que para sempre será lembrada. Fico feliz com o sucesso de vocês.

Aos **professores da pós-graduação** em tocoginecologia, que foram incansáveis na missão de nos ensinar e guiar nesta difícil jornada da pesquisa.

Ao **Helymar Machado**, cuja prontidão e imensa colaboração na análise estatística foi fundamental para os achados e conclusões deste trabalho.

Aos Prof. Dr. **Adriana Orcesi, José Maria Junior, Lucia Helena Paiva e Rosana Reis** que gentilmente aceitaram o convite para participar da banca examinadora da defesa, meu muito obrigado. Agradeço ainda as Prof.^a Dra.^a **Adriana Orcesi e Daniela Yela** que participaram da banca de qualificação e cujas sugestões e observações foram muito importantes para esta dissertação.

À Prof.^a **Ilza Monteiro**, agradeço a importante colaboração na disponibilização dos exames de densitometria de corpo total.

À toda equipe de **funcionários** do ambulatório de Ginecologia Endócrina do CAISM, cujo trabalho prestativo foi fundamental para a nossa atuação na pesquisa e na assistência.

Às secretárias **Melissa** da pós-graduação e **Márcia** do departamento de ginecologia pelo profissionalismo e cortesia no desempenho do trabalho (sobretudo nos pedidos e ajudas de última hora!).

Aos colegas do Grupo de pesquisa da IOP, particularmente **Andrea Giraldo e Mirian Fraga**.

Aos meus queridos **alunos** da Universidade Estácio de Sá que me estimulam a ser um professor cada vez melhor.

Ao amigo Prof. Dr. **Mario Vicente Giordano**, que desde o primeiro momento me incentivou a cursar este Mestrado, mesmo que em outra cidade e estado. Obrigado pelo apoio.

Por fim, agradeço o inestimável apoio de toda a minha **família**. Esta conquista é nossa.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Mulheres com insuficiência ovariana prematura (IOP) apresentam hipoestrogenismo em fase precoce da vida. Seu tratamento inclui o uso de terapia hormonal (TH) para reduzir as repercussões da deficiência estrogênica no organismo, porém pouco se sabe sobre tais repercussões na composição corporal. **OBJETIVO:** Avaliar a composição corporal de mulheres com IOP em uso de TH em comparação a mulheres com função gonadal preservada, bem como sua relação com alguns marcadores laboratoriais e ultrassonográficos de risco cardiovascular. **SUJEITO E MÉTODOS:** Estudo de corte transversal realizado no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, com inclusão de 70 mulheres com IOP utilizando TH há pelo menos 12 meses, pareadas por idade (± 2 anos) e IMC a mulheres com função gonadal preservada. Para todas foram obtidas medidas de cintura, quadril, IMC, além de estudo de absorciometria de raios-x de dupla energia (densitometria - DXA) de corpo total e exames laboratoriais para avaliação de parâmetros metabólicos, além de medidas ultrassonográficas da espessura da camada íntima das artérias carótidas comum direita e esquerda. **ANÁLISE ESTATÍSTICA:** Foram calculadas média e desvio padrão para ambos os grupos. As variáveis obtidas por densitometria foram comparadas utilizando Teste de Wilcoxon para amostras pareadas. A associação das variáveis clínicas e densitométricas com parâmetros laboratoriais e ultrassonográfico no grupo IOP foi analisado pela correlação de Spearman. **RESULTADOS:** Mulheres com IOP apresentavam idade e IMC de $36,33 \pm 7,51$ anos e $26,30 \pm 4,19$ kg/m² respectivamente e utilizavam TH há $6,53 \pm 7,57$ anos, enquanto as com função ovariana preservada apresentavam idade e IMC de $36,27 \pm 7,30$ anos e $26,15 \pm 4,06$ kg/m² ($p = ns$). Os grupos não diferiram quanto à composição corporal para massa total ($66,88 \pm 11,77$ e $67,47 \pm 12,12$ kg, $p = 0,681$), porcentagem de gordura total ($43,02 \pm 7,63$ e $42,03 \pm 8,30\%$, $p = 0,311$) e porcentagem de massa magra ($56,97 \pm 7,62$ e $57,97 \pm 8,30\%$, $p = 0,309$). Entretanto, o conteúdo mineral ósseo foi menor no grupo IOP em relação ao controle ($2.387,8 \pm 381,33$ e $3.945,8 \pm 4516,8$ g, $p < 0,001$). A relação entre gordura androide/ginoide

($0,93 \pm 0,15$) foi semelhante entre os grupos. Para o grupo IOP, a relação cintura-quadril foi de $0,84 \pm 0,08$ cm. Na avaliação densitométrica, mulheres com IOP apresentaram maior índice de massa magra ($14,19 \pm 1,63$) do que de massa gorda ($11,16 \pm 3,40$), e maior porcentagem de gordura ginoide ($51,17 \pm 6,71\%$) em relação a gordura androide ($47,74 \pm 9,19\%$). Idade, IMC, relação cintura-quadril, cintura e idade no diagnóstico de IOP apresentaram correlação positiva com níveis glicêmicos. Na análise de correlação entre parâmetros da composição corporal (DXA) e metabólicos, o aumento na massa total correlacionou-se ao aumento de glicemia ($R=0,263$, $p=0,03$) e ALT ($R=0,315$, $p=0,041$), sendo negativa a associação com HDL-colesterol ($R= -0,358$, $p=0,004$). Razão A/G associou-se positivamente a glicemia ($R=0,464$, $p=0,0002$), insulina ($R=0,367$, $p=0,03$), colesterol-total ($R=0,274$, $p=0,03$), triglicerídeos ($R=0,288$, $p=0,02$), LDL-colesterol ($R=0,299$, $p=0,02$), VLDL-colesterol ($R=0,295$, $p=0,025$) e ALT ($R=0,574$, $p=<0,0001$), além de negativamente ao HDL ($R= -0,191$, $p=0,139$). O índice de adiposidade visceral correlacionou-se positivamente com glicemia ($R=0,370$, $p=0,028$), triglicerídeos ($R=0,911$, $p=<0,0001$), colesterol-total ($R=0,373$, $p=0,02$), LDL-colesterol ($R=0,350$, $p=0,03$), VLDL-colesterol ($R=0,926$, $p=<0,0001$) e ALT ($R=0,455$, $p=0,019$), além inversamente com HDL-colesterol ($R=-0,440$, $p=0,007$). As medidas da espessura do complexo íntima-média não apresentaram correlação com parâmetros metabólicos ou de composição corporal pela DXA. O aumento da relação A/G foi a medida de composição corporal mais frequentemente associada à piora dos marcadores de risco cardiovascular. **CONCLUSÃO:** Mulheres com IOP em uso de TH tem composição corporal semelhante à de mulheres de mesma idade e função gonadal preservada, porém apresentam redução do conteúdo mineral ósseo. A centralização de gordura e a adiposidade visceral estiveram associadas a piora de alguns marcadores de risco cardiovascular no grupo IOP.

Palavras-chave: insuficiência ovariana prematura; composição corporal; densitometria; distribuição da gordura corporal; risco cardiovascular.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Women with premature ovarian insufficiency (POI) present hypoestrogenism earlier in life. Its treatment includes the use of hormonal therapy (HT) to reduce the repercussions of estrogen deficiency in the body, but little is known about such repercussions on body. **OBJECTIVE:** To evaluate the body composition of women with POI using HT in comparison to women with preserved gonadal function, as well as its relationship with some laboratory and ultrasound markers of cardiovascular risk. **SUBJECT AND METHODS:** A cross-sectional study carried out at the Gynecologic Endocrine outpatient clinic of the Department of Tocogynecology, School of Medical Sciences, State University of Campinas, including 70 women with POI using HT for at least 12 months, paired by age (± 2 years) and BMI (same category) to women with preserved gonadal function. Waist, hip and BMI measurements were obtained, as well as the whole body dual-energy x-ray absorptiometry (densitometry - DXA), metabolic parameters, and ultrasound measurements of intimal layer thickness of the right and left common carotid arteries. **STATISTICAL ANALYSIS:** Mean and standard deviation were calculated for both groups. The variables obtained from the densitometry were compared between the two groups using the Wilcoxon test for paired samples. The association of clinical and densitometric variables with laboratory and ultrasound parameters in the POI group was analyzed by Spearman correlation. **RESULTS:** Women with POI had age and BMI of 36.33 ± 7.51 years and 26.30 ± 4.19 kg/m² respectively and used HT for 6.53 ± 7.57 years, while those with preserved ovarian function presented age and BMI of 36.27 ± 7.30 years and 26.15 ± 4.06 kg/m² ($p = ns$). The groups did not differ in body composition for the parameters total mass (66.88 ± 11.77 and 67.47 ± 12.12 kg, $p = 0.681$), percentage of total fat (43.02 ± 7.63 and $42.03 \pm 8.30\%$, $p = 0.311$) and percentage of lean mass (56.97 ± 7.62 and $57.97 \pm 8.30\%$, $p = 0.309$). However, bone mineral content was significantly lower in the POI group than in the control group ($2,387.8 \pm 381.33$ and $3,945.8 \pm 4516.8$ g, $p < 0.001$). The android/ginoid fat ratio (0.93 ± 0.15) was similar between groups. For the POI group, the waist-hip ratio was 0.84 ± 0.08 cm. In the densitometric evaluation, women with POI had a higher lean mass index (14.19 ± 1.63) than the fat mass index (11.16 ± 3.4), and a higher percentage of

gynoid fat ($51.17 \pm 6.71\%$) in relation to android fat ($47.74 \pm 9.19\%$). Age, BMI, waist-hip ratio, waist and age at the diagnosis of POI diagnosis were positively correlated with glycemic levels. In the correlation analysis between body composition (DXA) and metabolic parameters, the increase in total mass correlated with an increase in blood glucose ($R=0.263$, $p=0.03$) and ALT ($R=0.315$, $p=0.041$), being negative the association with HDL-cholesterol ($R=-0.358$, $p=0.004$). A/G ratio was positively associated with blood glucose ($R=0.464$, $p=0.0002$), insulin ($R=0.367$, $p=0.03$), total cholesterol ($R=0.274$, $p=0.03$), triglycerides ($R=0.2888$, $p=0.02$), LDL cholesterol ($R=0.299$, $p=0.02$), VLDL cholesterol ($R=0.295$, $p=0.025$) and ALT ($R=0.574$ and $p<0.0001$), and negatively to HDL ($R=-0.191$, $p=0.139$). Visceral adiposity index correlated positively with blood glucose ($R=0.370$, $p=0.028$), triglycerides ($R=0.911$, $p=0.0001$), total cholesterol ($R=0.373$, $p=0.02$), LDL cholesterol ($R=0.350$, $p=0.03$), VLDL cholesterol ($R=0.926$, $p=0.0001$) and ALT ($R=0.455$, $p=0.019$), and inversely with HDL-cholesterol ($R=-0.440$, $p=0.007$). Measurements of intima-media complex thickness did not correlate with metabolic or body composition parameters by DXA. The increase in A/G ratio was the most frequent body composition measurement associated with worsening of cardiovascular risk markers. **CONCLUSION:** Women with POI using TH have similar body composition to women of the same age and preserved gonadal function, however, have reduced bone mineral content. Fat centralization and visceral adiposity were associated with worsening of some cardiovascular risk markers in the POI group.

Keywords: primary ovarian insufficiency; body composition; densitometry; fat distribution; cardiovascular diseases.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- **A/G FM:** razão de massa gorda androide/ginoide
- **ALM:** massa magra apendicular
- **ALMI:** índice de massa magra
- **Anti-TPO:** anticorpos antitireoperoxidase
- **AST:** aspartato aminotransferase
- **ALT:** alanina aminotransferase
- **BMD:** densidade mineral óssea
- **BMC:** conteúdo mineral ósseo
- **CA:** cintura abdominal
- **CAISM:** Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
- **CEMICAMP:** Centro de Pesquisas Materno-Infantis de Campinas
- **CIMT:** medida da espessura do complexo íntima-média carotídeo
- **CGG:** trinucleotídeo citosina-guanina-guanina
- **CT:** colesterol total
- **DMO:** densidade mineral óssea
- **DXA:** absorciometria de raios-x de dupla energia
- **EEC:** estrogênios equinos conjugados
- **ESHRE:** Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia
- **FM:** massa gorda
- **FM%:** percentual de massa gorda
- **FMI:** índice de massa gorda
- **FMR1:** gene ligado a síndrome do X-frágil
- **FSH:** hormônio folículo estimulante
- **GA %:** percentual de gordura em região androide
- **GG %:** percentual de gordura em região ginoide
- **HDL:** lipoproteína de alta densidade
- **IC:** intervalo de confiança
- **IDH:** índice de desenvolvimento humano
- **IMC:** índice de massa corporal
- **IOP:** insuficiência ovariana prematura

- **ISCD:** Sociedade Internacional de Densitometria Clínica
- **LDL:** lipoproteína de baixa densidade
- **LM:** massa magra
- **LMI:** índice de massa magra
- **PCR:** Proteína C-reativa
- **PET-Scan** (ou PET-TC): tomografia por emissão de pósitrons
- **ROI:** regiões de interesse
- **RNM:** ressonância nuclear magnética
- **SAT:** tecido adiposo subcutâneo
- **SMI:** índice de massa muscular esquelética
- **TC:** tomografia computadorizada
- **TCLE:** termo de consentimento livre e esclarecido
- **TG:** triglicérides
- **TH:** terapia hormonal
- **TM:** massa total
- **T/L FM:** razão de massa gorda tronco/pernas
- **UNICAMP:** Universidade Estadual de Campinas
- **VAI:** índice de adiposidade visceral
- **VAT:** tecido adiposo visceral intra-abdominal
- **VAT/SAT:** relação de gordura visceral/gordura subcutânea
- **VLDL:** lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	16
2 – OBJETIVOS	28
2.1 – OBJETIVO GERAL.....	28
2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3 – SUJEITOS E MÉTODOS	29
3.1 – DESENHO DO ESTUDO	29
3.2 – TAMANHO AMOSTRAL.....	29
3.3 – VARIÁVEIS	29
3.3.1 – Variável Independente.....	29
3.3.2 – Variáveis Dependentes	30
3.3.3 – Variáveis de Controle	31
3.4 – SELEÇÃO DOS SUJEITOS	32
3.4.1 – Critérios de Inclusão.....	32
3.4.2 – Critérios de Exclusão.....	33
3.5 – EXAMES e MÉTODOS	33
3.5.1 – Absorciometria de Raios-X de Dupla Energia (DXA).....	34
3.5.2 – Índice de adiposidade visceral (VAI)	35
3.5.3 – Exames Laboratoriais.....	36
3.5.4 – Espessura do complexo íntima-média de artéria carótida.....	36
3.6 – INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS	37
3.7 – COLETA DE DADOS	37
3.8 – PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS	38
3.9 – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	38
4 – RESULTADOS / ARTIGO	40
Abstract	42
Introduction.....	43
Methodology.....	44
Results	48
Discussion	51
Conclusion.....	55
Acknowledgments	55
References	56
Tables.....	60

5 – DISCUSSÃO	63
6 – CONCLUSÕES	67
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
8 – ANEXOS	73
Anexo 1 – Ficha de Coleta de Dados	73
Anexo 2 – Aprovação no Comitê de Ética da Instituição	75
Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	76
Anexo 4 – Modelo de Laudo Densitométrico	78
Anexo 5 – Submissão do artigo para publicação	82

1 – INTRODUÇÃO

A Insuficiência Ovariana Prematura (IOP) é uma síndrome clínica que resulta da perda da função gonadal feminina antes dos 40 anos de idade (1, 2). Clinicamente há alteração do padrão menstrual podendo corresponder à amenorreia primária (manifestação de IOP antes da menarca), ciclos menstruais longos ou pouco frequentes, ou mais comumente amenorreia secundária. Laboratorialmente identifica-se um status de hipogonadismo hipergonadotrófico com elevação das gonadotrofinas e redução do estradiol (1, 3).

Atualmente não há consenso entre os estudiosos quanto à nomenclatura desta condição, o que pode gerar alguma dificuldade ao revisar a literatura relacionada ao tema. A IOP foi inicialmente descrita em 1942 por Albright e colaboradores (4) como Insuficiência Ovariana Primária. Ainda neste início de século XXI, esta nomenclatura segue sendo utilizada por importantes autores (5-7), particularmente em publicações oriundas dos Estados Unidos da América. Entretanto, esta designação de “primária” ao invés de “prematura” para a insuficiência ovariana pode gerar alguma confusão com os diagnósticos de amenorreia “primária” ou “secundária” que se referem à presença ou ausência de menarca em mulheres com o quadro de amenorreia. É possível também encontrar na literatura a denominação Falência Ovariana Prematura (8, 9), que parece estar em desuso, uma vez que hoje entende-se que o término da função ovariana, com a depleção total dos folículos primordiais, pode ser gradativa. Desta forma muitas mulheres podem experimentar fases de intermitência da função ovariana, inclusive com a possibilidade de gestação espontânea (1, 10, 11). Nestes casos, geralmente a apresentação clínica associada é a presença de ciclos menstruais irregulares, com longos intervalos, e elevação gradativa das gonadotrofinas.

Por fim, é importante salientar que o termo “menopausa precoce” para mulheres com IOP, apesar de ainda presente e de uso corriqueiro pelo público leigo, deve ser evitado na literatura científica uma vez que a menopausa espontânea entre os 40 e 45 anos também é denominada de “menopausa precoce” (12), porém ao contrário da IOP, não é considerada patológica. A idade

média de ocorrência da menopausa natural é de 51 anos de idade em mulheres caucasianas (13) e não parece haver uma correlação entre idade da menarca e a idade da menopausa como demonstraram Otero e colaboradores (14) em um estudo transversal com 1.462 mulheres realizado em 1999, no Rio de Janeiro. A partir da média de idade de ocorrência da menopausa habitual, foi calculado o limite de 40 anos para definir a entidade IOP.

A prevalência de IOP originalmente relatada por Coulam e colaboradores em 1986 (8) foi de aproximadamente 1% das mulheres antes dos 40 anos e 0,1% na faixa etária menor que 30 anos. Este estudo teve como base uma coorte populacional de 1.858 mulheres residentes na cidade de Rochester (MI, EUA) nascidas entre 1928 e 1932 e seguidas a partir de 1950. Já Luborsky e colaboradores, em 2003 (15), relataram uma prevalência de 1,1% em estudo transversal com 11.652 mulheres de 40-55 anos e de perfil étnico variado, oriundas de sete diferentes cidades dos EUA. Nesta amostra estudada, a prevalência variou conforme a etnicidade: de 1,0% em caucasianas (IC 95%, 0,7 – 1,4) à 1,4% em afro-americanas (IC 95%, 1,0 – 2,1) e hispânicas (IC 95%, 0,8 – 2,5). Mulheres de ascendência chinesa e japonesa apresentaram as menores prevalências, 0,5% (IC 95%, 0,1 – 1,9) e 0,1% (IC 95%, 0,02 – 1,1) respectivamente. O estudo SWAN (*The Study of Women's Health Across the Nation*) encontrou uma prevalência de 1,1% de IOP (16).

Recentemente tais dados têm sido revistos; uma metanálise de 2019 por Golezar e colaboradores, agrupou e analisou os dados de 31 estudos para uma estimativa global atualizada da prevalência de IOP. O resultado de 3,7% (IC 95%: 3,1 – 4,3%) é maior do que o tradicionalmente referido e talvez possa ser explicado pela metodologia utilizada, em que a prevalência foi analisada e calculada apenas entre as mulheres consideradas em estado “pós-menopausa”. Na análise de subgrupos, a prevalência de IOP foi relatada como sendo ainda maior em países de baixo e médio IDH (índice de desenvolvimento humano): 4,3% e 4,9%, respectivamente (16).

Existem diferentes causas para IOP: defeitos cromossômicos e genéticos (principalmente a síndrome de Turner e do X-frágil), doenças autoimunes, doenças infecciosas e, não menos importante, causas idiopáticas (12). Porém, a iatrogenia representada por intervenções cirúrgicas, com manipulação

ovariana ou a ooforectomia propriamente dita, e tratamentos oncológicos envolvendo quimio e radioterapia são fatores causais bastante prevalentes. Inclusive o sucesso destes tratamentos oncológicos, com maior sobrevivência das mulheres afetadas, parece estar levando a um aumento da incidência da IOP (13).

A IOP de origem autoimune pode estar relacionada à autoimunidade adrenal, não-adrenal ou isolada (17). Nestes casos podemos identificar no soro anticorpos anti-ovarianos, adrenais ou para células esteroideogênicas. A associação com autoimunidade adrenal é a mais comum, sendo observada em 60-80% dos pacientes com causas autoimunes (17).

Algumas situações indicam cuidados específicos. Assim, em pacientes com disgenesia gonadal completa 46 XY (Síndrome de Swyer), cuja apresentação clínica mais comum é a amenorreia primária, a avaliação genética é particularmente importante e inclui no tratamento a realização de gonadectomia devido ao risco de malignização da gônada. Uma série de casos publicada sobre esta condição mostrou que, das 22 mulheres da amostra que tinham histopatológico das gônadas, dez apresentaram malignização (sete disgerminomas e três gonadoblastomas), sendo que a paciente mais jovem a apresentar um achado de disgerminoma tinha apenas 10 anos (18). Nestes casos, portanto, não apenas o diagnóstico precoce é relevante, como também o planejamento de gonadectomia em idade não muito avançada (18).

Outro fator etiológico descrito e com indicação de avaliação é a associação entre a mutação X-frágil e IOP, primeiramente descrita em 1994 (19). A chamada mutação X-frágil, que pode estar relacionada ou não à Síndrome do X-frágil, está relacionada à uma repetição anormal do tri-nucleotídeo CGG na região promotora do gene FMR1 que se localiza na porção Xq27.3 do braço longo deste cromossoma. Indivíduos portadores de mais de 200 repetições CGG apresentam a mutação completa relacionada a síndrome clássica do X-frágil. Já indivíduos que expressam de 55 à 200 repetições CGG são portadores da pré-mutação do gene FMR1, sendo esta a situação em que se descreve risco aumentado de mulheres desenvolverem a IOP (6, 20). Portadores desta pré-mutação apresentam uma transcrição excessiva do gene FMR1, ao contrário dos portadores da mutação completa. A pré-mutação do FMR1 foi identificada em

0,8 – 7,5% das mulheres com IOP esporádico e em até 13% das mulheres com história familiar de IOP (12). Na população feminina geral, a prevalência estimada da pré-mutação é de 1 em 110 a 1 em 270; e destas, aproximadamente 20% irão desenvolver IOP (20). Desta forma, a pesquisa da pré-mutação do X-frágil está indicada em todas mulheres com IOP (1) em que não haja suspeita de causa iatrogênica.

Ainda para esta etiologia, evidências tem sugerido que existe uma associação não linear entre o número de repetições CGG na pré-mutação do FMR1 e o risco de desenvolvimento de IOP. Em uma análise retrospectiva de 42 mulheres do norte da Espanha portadoras desta pré-mutação, 25 apresentavam IOP. O maior risco de desenvolver IOP foi estatisticamente significativo naquelas que apresentavam entre 55 e 100 repetições CGG no gene FMR1 (21).

Por anos aceitou-se que o diagnóstico de IOP era, confirmado laboratorialmente em mulheres com menos de 40 anos e quadro de oligomenorreia/amenorreia, após duas medidas consecutivas de hormônio folículo estimulante (FSH) maiores que 40 mIU/ml coletadas com pelo menos 4 semanas de intervalo para evitar possíveis falsos positivos, principalmente com o pico de FSH observado durante o período ovulatório (13). Entretanto, é descrito na literatura que para mulheres com IOP de etiologia autoimune os valores de FSH podem ser menores que o tradicionalmente aceito para o diagnóstico, além de que pode haver flutuação na função ovariana. Assim, ao avaliar um subgrupo de 26 mulheres com IOP por autoimunidade contra células esteroideogênicas, alguns autores obtiveram valores de FSH variáveis entre 26 e 64 mIU/ml (com mediana de 37 mIU/ml). Desta forma, atualmente aceita-se como limite para hipótese diagnóstica de IOP valores de FSH maiores que 25 mIU/ml (12, 22), quando associados ao quadro clínico sugestivo anteriormente descrito, indicando assim comprometimento da reserva ovariana.

O conhecimento dos fatores etiológicos da IOP, aliado à alteração dos níveis séricos do FSH, indica que, caso não haja um antecedente claro de causa iatrogênica com intervenções cirúrgicas ovarianas e/ou tratamento com quimio ou radioterapia, complementa-se a investigação através da solicitação de cariótipo, em especial para mulheres abaixo dos 30 anos de idade no momento do início da manifestação clínica. A incidência de anormalidades cromossômicas

pode chegar à 21,4% em mulheres com amenorreia primária em comparação com 10,6% das mulheres com amenorreia secundária, conforme relatado em um grande estudo que realizou cariótipo de 531 mulheres chinesas com diagnóstico laboratorialmente confirmado de IOP (23). Neste, a prevalência geral de anormalidades cromossômicas foi de 12,1%, sendo que destas 93,7% das anormalidades eram relacionados ao cromossomo X (23). Um outro estudo com uma amostra menor de 179 mulheres iranianas, evidenciou resultados semelhantes e prevalência geral de 10% de anormalidades cromossômicas na população estudada, com prevalência de 23% no subgrupo de amenorreia primária contra 7,8% das mulheres com amenorreia secundária (24).

Para mulheres com IOP de causa desconhecida ou quando uma desordem autoimune é suspeita, de acordo com as recomendações mais recentes da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia – “ESHRE” (1), divulgadas em 2016, a complementação diagnóstica inclui ainda a pesquisa de auto anticorpos contra a enzima 21-hidroxilase da suprarrenal ou rastreio de anticorpos adrenais e também rastreio para doenças autoimunes tireoidianas com pesquisa de anticorpos antitireoperoxidase (Anti-TPO, também chamado de anti-microsomal).

Dentre as possíveis causas infecciosas, uma revisão narrativa de 2010, cita que a ooforite causada pela caxumba pode levar à IOP, havendo relatos na literatura de incidência de 3-7% de insuficiência ovariana decorrente de uma epidemia de caxumba (25). Há relatos ainda de IOP como consequência de tuberculose, varicela e malária. De acordo com a ESHRE (1) não há recomendação para rastreio laboratorial de causas infecciosas em mulheres com IOP. Evidentemente, uma boa anamnese pode levantar suspeitas de casos específicos, como em surtos epidêmicos ou quadros clínicos muito sugestivos de determinada infecção.

A perda da função ovariana com redução pronunciada nos níveis de estrogênio, progesterona e até mesmo androgênios circulantes, na mulher antes dos 40 anos, tem importantes repercussões físicas e psicológicas. Além da questão mais direta e objetiva da infertilidade, há impacto conhecido na saúde cardiovascular, óssea e neurológica e também comprometimento da função sexual e qualidade de vida (6, 13, 26, 27). A terapia hormonal, TH, cujo principal

aspecto é a reposição estrogênica, pode mitigar algumas destas consequências e deve, idealmente, ser mantida até a idade natural de menopausa por volta dos 50 anos. Obedece recomendações específicas para mulheres mais jovens, nas quais devem ser utilizadas doses progressivamente crescentes buscando mimetizar o desenvolvimento puberal quando deseja-se o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, além de manutenção com prescrição de compostos contendo doses maiores de hormônios sexuais do que as habitualmente utilizadas por mulheres após a menopausa natural (1, 3, 13, 28).

A reposição estrogênica pode ser feita com o 17 β -estradiol ou os estrogênios equinos conjugados (EEC), porém por vezes utiliza-se ainda o etinilestradiol. Sempre que possível, o 17 β -estradiol deve ser o estrogênio de escolha devido ao seu perfil de ação mais fisiológico em comparação com as outras duas opções (28). O etinilestradiol pode ter uma maior facilidade de acesso e uso devido à sua presença na formulação da grande maioria de contraceptivos hormonais orais combinados, entretanto tem poucas evidências de seus reflexos nos diferentes aspectos de um organismo hipoestrogênico e está relacionado com pequeno, porém, significativo aumento do risco de trombose venosa profunda. Em relação ao EEC, a recomendação de 2017 da ESHRE (28), orienta a não utilização, tendo em vista a disponibilidade de opções mais seguras.

Quanto à escolha do progestagênio, há poucos dados específicos para a reposição hormonal de mulheres com IOP. A partir do que já conhecemos em relação à TH de mulheres com menopausa em idade habitual, há uma preferência ao uso de progesterona natural micronizada. Este tipo de progestagênio apresenta perfil cardiovascular mais favorável, além de aparente menor impacto no tecido mamário, oferecendo proteção endometrial efetiva. Quanto aos androgênios, não há dados que sustentem seu uso rotineiro no tratamento da IOP (28).

Embora queixas clínicas de sintomas vasomotores (fogachos, ou ondas de calor) sejam sempre lembradas como uma das indicações para o uso da TH em pacientes com IOP, várias outras repercussões potencialmente indicam tal tratamento e são mais graves e com consequências por vezes desastrosas ao

organismo jovem. A ocorrência de sintomas genitourinários (ressecamento vaginal, dispareunia, incontinência urinária) também pode estar presente devido ao hipoestrogenismo, havendo melhora significativa com uso da TH (28).

Como repercussão a longo prazo, tem-se demonstrado redução da expectativa de vida em mulheres com IOP como uma consequência de doença cardiovascular, por exemplo, manifesta pela presença de disfunção endotelial, doença isquêmica coronariana e acidente vascular encefálico (1, 13, 29). Um estudo com 47 mulheres turcas de 30 a 40 anos diagnosticadas com IOP encontrou níveis aumentados de colesterol total e LDL colesterol nestas pacientes quando comparadas ao grupo controle de mulheres com ovários funcionantes, ambas pareadas por idade, e sem uso de medicações hormonais (30). Além disso houve uma relação negativa entre os níveis de estradiol e os níveis séricos de colesterol total entre as do grupo de IOP (30).

Com nível de evidência forte, uma metanálise realizada em 2015 encontrou associação significativa entre IOP e doença isquêmica cardíaca (com aumento de risco surpreendentemente alto, de 48%), doença cardiovascular (aumento de risco de 24%) e elevação das taxas de mortalidade por todas as causas (risco 39% maior), quando comparado à mulheres com menopausa natural e em idade habitual. Por outro lado, este mesmo estudo não revelou diferença na ocorrência de acidente vascular cerebral ou na taxa de mortalidade geral por câncer (31).

Um estudo caso-controle transversal de 2016 com 349 participantes comparou o perfil de risco cardiovascular entre mulheres com IOP e controles pré-menopausa de idade comparável. Pacientes com IOP apresentaram maior percentual de gordura abdominal (avaliada por medida da circunferência abdominal), elevação crônica de fatores inflamatórios (proteína C-reativa) e uma tendência à hipertensão e redução da função renal quando comparadas ao grupo controle. Não foi observado, entretanto, aumento da prevalência de aterosclerose subclínica (avaliada pela medida da espessura da íntima da artéria carótida) (32).

A maioria destes estudos alerta para os riscos em mulheres que se mantém em estado de hipoestrogenismo. Quando em uso de TH

estroprogestativa para tratamento da IOP, estas parecem apresentar melhora da função endotelial e redução do risco para doença isquêmica cardíaca (28). Porém, é mister ressaltar que, para a prevenção de complicações cardiovasculares, além da instituição da terapia hormonal adequada, cuidados com estilo de vida devem ser incentivados: interrupção do tabagismo, atividade física regular e manutenção de peso corporal adequado, evitando-se o sobrepeso e, principalmente, a obesidade (1).

A redução da densidade mineral óssea (DMO) comprovadamente relacionada ao hipoestrogenismo decorrente da IOP é outro importante fator comprometedor da saúde e bem-estar destas mulheres (26, 27). É significativo o risco de ocorrência, à médio e longo prazo, de fraturas decorrentes de osteopenia e osteoporose. Entretanto, pacientes em uso de terapia hormonal estroprogestativa parecem ao menos conseguir retardar a redução da DMO. Há muitas dúvidas e relativamente poucas evidências a longo prazo comparando as diferentes formulações utilizadas. Em uma análise retrospectiva de uma coorte de 72 mulheres com IOP, em uso de terapia estroprogestativa, acompanhadas por até oito anos e cuja DMO foi avaliada a cada dois anos, os autores mostraram que não houve redução significativa da DMO lombar ou femoral durante o tempo de seguimento, entretanto, já no momento de inclusão no estudo, uma parte expressiva destas apresentavam osteopenia ou osteoporose tanto em região lombar (45,5%) como em colo de fêmur (24,6%) (33). Estes são dados preocupantes que podem denotar longos períodos de hipoestrogenismo devido à demora no diagnóstico de IOP e consequente instituição do tratamento adequado. Novamente, além da terapia hormonal, devem ser estimulados estilo de vida saudável com exercícios de resistência, manutenção de peso corporal adequado e o não tabagismo como fatores que promovem a saúde óssea (1).

Há reflexos também sobre a saúde sexual, com comprometimento tanto dos domínios físicos (com dispareunia e redução de lubrificação), quanto de domínios psicológicos como desejo, excitação, orgasmo e satisfação (34). Mais recentemente tem se demonstrado comprometimento também da função cognitiva em associação com a perda da função ovariana (13).

Com tantas repercussões sobre o organismo, discute-se os reflexos da IOP sobre a qualidade de vida, considerando-se qualidade de vida como um

conceito amplo que abrange bem-estar físico, mental, psicológico, emocional, relacionamentos sociais, profissionais, e também educação e saúde. Um estudo de caso-controle para avaliação da qualidade de vida de mulheres com IOP em tratamento e pareadas por idade com mulheres com função ovariana preservada, não encontrou diferença estatisticamente significativa na qualidade geral de vida entre os dois grupos. Entretanto, nos domínios da saúde física e psicológica, evidenciou-se pontuação significativamente menor no grupo de mulheres IOP. Assim, a prescrição de hormônios deve ser complementada por orientações que incluam e se direcionam para a necessidade de prover suporte clínico e psicológico adequado (35).

Considerando que muitas das repercussões citadas podem sofrer influência da composição corporal no que se refere ao seu conteúdo e distribuição de massa magra e massa gorda, uma dúvida a ser levantada é qual a alteração na composição corporal em decorrência do hipoestrogenismo precoce e de que forma uma possível modificação da composição corporal pode estar, ou não, relacionada ao risco de doenças cardiovasculares, à perda de massa óssea, à autopercepção corporal e à sexualidade, na presença da perda precoce dos hormônios sexuais.

Quanto à influência da IOP sobre parâmetros metabólicos (metabolismo lipídico, disfunção endotelial e controle pressórico), uma revisão não sistemática indicou que mulheres com IOP se assemelharam aos resultados obtidos para mulheres com menopausa natural, porém, com relação ao ganho de peso sugerido para estas últimas, os autores relataram que parece não ocorrer, no caso da IOP, um ganho de peso significativo (36).

Há, porém, muitos questionamentos sobre mudanças da distribuição de massa gorda e magra em resposta ao hipoestrogenismo, fator particularmente importante quando se considera sua relação com fatores de risco cardiovascular. Uma revisão não sistemática, de 2015, mostra que há diferenças importantes entre a gordura abdominal e a gluteofemoral, inclusive a nível funcional da célula do adipócito. O acúmulo de gordura abdominal está associado ao desenvolvimento de doença cardiovascular, resistência insulínica, diabetes tipo 2; enquanto que o acúmulo de gordura gluteofemoral está inversamente relacionado a estes mesmos desfechos (37). Um outro estudo, de 1995, por

Svendsen e colaboradores, em que 407 mulheres saudáveis de 18 à 75 anos de idade tiveram sua composição corporal avaliada por densitometria, identificaram nas mulheres pós-menopausa um maior percentual de massa gorda (particularmente de distribuição central) e menor percentual de massa magra em comparação com mulheres pré-menopausa (38).

Em mulheres com menopausa espontânea em faixa etária habitual, o hipotestrogenismo fisiológico é fator importante para o acúmulo de tecido adiposo, principalmente em região abdominal. Este padrão de ganho de massa gorda é um fator de risco conhecido para doenças cardiovasculares. Por outro lado, há evidências na literatura de que mulheres com IOP apresentam uma tendência a menor IMC em comparação com mulheres da mesma faixa etária (36). Embora indicado o controle de peso, isoladamente o IMC é incapaz de apontar diferenças nos locais de depósito da gordura corporal (distribuição abdominal e gordura visceral). Na prática clínica, utiliza-se medidas de cintura e quadril com o objetivo de indicarem centralização de gordura.

De modo geral, pode-se dizer que a avaliação da composição corporal através de técnicas de imagem é tema relativamente recente, e com dados científicos ainda limitados a algumas doenças ou condições. Assim, pontua-se que a determinação, ou estimativa, da composição corporal pode ser feita através de diversas técnicas (39). As medidas antropométricas são mais acessíveis e simples de serem realizadas no contexto clínico-ambulatorial. Destas, podem ser citadas peso e altura para cálculo do índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal e de quadril, além da relação cintura/quadril, e medida de pregas cutâneas. Outras técnicas que envolvem equipamentos mais custosos e/ou maior treinamento para realização são a análise de bioimpedância, a pletismografia por deslocamento de ar, a absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA), a medida corporal de água por isótopos, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância nuclear magnética (RNM) e até mesmo a tomografia por emissão de pósitrons (PET-Scan ou PET-CT). Nenhuma dessas técnicas isoladamente consegue medir todos os tipos de tecidos e órgãos, assim como nenhuma é isenta de erros de estimativa (39).

Dos depósitos corporais de gordura nas mulheres, mais de 90% se encontra no tecido subcutâneo (40). O percentual restante corresponde, em parte, à chamada gordura visceral que é mais difícil de quantificar e geralmente requer técnicas de imagem como a DXA, TC ou RNM (40). A gordura visceral é diretamente relacionada ao risco de síndrome metabólica, independente de idade, raça, sexo e IMC (41).

Embora a DXA seja considerada padrão ouro na avaliação do *status* metabólico ósseo através do cálculo da densidade mineral óssea (DMO ou BMD) e comparação com valores de referência populacionais através do T e Z-score para região lombar, de colo de fêmur e antebraço, atualmente tem também sido utilizada para avaliar composição corporal. Das diversas técnicas disponíveis, a DXA apresenta como vantagens o menor custo (em relação à TC e RNM), facilidade de uso, baixa dose de radiação, boa avaliação da massa corporal total, da massa gorda e da massa magra; assim como da densidade e do conteúdo mineral ósseo (42). A bioimpedância, apesar de barata e rápida, não permite uma diferenciação da localização dos depósitos de tecido adiposo (39).

A absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA) tem seu princípio de funcionamento através da medida da atenuação de sinais de duas fontes de diferentes graus de energia: alto e baixo. A atenuação é influenciada pela intensidade da energia; assim como a espessura e a densidade dos tecidos humanos e a diferença na atenuação entre ambos os picos de energia raio-x é específica para cada tecido (42). É, portanto, uma análise corporal baseada no nível molecular e os dados colhidos são traduzidos em um modelo de três compartimentos: massa gorda (FM), massa magra (LM) e conteúdo mineral ósseo (BMC). Outro parâmetro possível de ser avaliado é a quantificação do tecido adiposo visceral intra-abdominal (VAT) que não é diretamente aferido pela técnica do DXA, mas sim calculado a partir da diferença entre valor da massa gorda na região androide e a quantidade desta no subcutâneo (SAT) (42).

De acordo com a Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD), os parâmetros básicos da densitometria de corpo total e que devem ser referidos em todos os relatos são: densidade mineral óssea (BMD), conteúdo mineral ósseo (BMC), massa total, massa magra (LM), massa gorda (FM) e o percentual de massa gorda (FM%). Outros índices que também pode ser

avaliados são: índice de massa gorda (FMI: FM total/altura²), relação VAT/SAT (gordura visceral/gordura subcutânea), razão de massa gorda androide/ginoide (A/G FM) – que se correlaciona com medida antropométrica de cintura/quadril, razão de massa gorda tronco/pernas (T/L FM), índice de massa magra (LMI: LM total/altura²), massa magra apendicular (ALM: LM braços + LM pernas), índice de massa magra apendicular (ALMI: LM braços + LM pernas/altura²), índice de massa muscular esquelética (SMI: ALM/peso total) e VAT/FM ginoide (43). A análise destes parâmetros, em conjunto ou isoladamente, pode ser útil na prática clínica para avaliação da composição corporal de pacientes obesos; com distúrbios endócrinos, gastrointestinais, renais e infecciosas; distúrbios alimentares; crescimento e desenvolvimento; envelhecimento (sarcopenia) e avaliação física de atletas. Há crescentes evidências de que a distribuição e a composição corporal são fortes indicadores da saúde metabólica (44).

Assim pode-se indagar se em mulheres com IOP, poderia haver alteração na composição corporal e se o tratamento com terapia hormonal (TH) seria capaz de restabelecer ou manter esta composição. A possibilidade de mulheres IOP apresentarem, por exemplo, um maior acúmulo de gordura abdominal (região androide) ao invés de na região gluteofemoral (região ginecoide), como é mostrado para mulheres após a menopausa, poderia significar risco maior para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em faixa etária precoce. A ausência de dados, aliada a esta preocupação e às evidências de menor expectativa de vida, motivou o presente estudo, que teve como objetivo avaliar a composição corporal de mulheres com IOP em tratamento hormonal utilizando a técnica DXA, além de compará-la a mulheres com função gonadal normal.

2 – OBJETIVOS

2.1 – OBJETIVO GERAL

Avaliar a composição corporal de mulheres com insuficiência ovariana prematura (IOP) e em uso de terapia hormonal (TH) em comparação a mulheres com função gonadal preservada de mesma idade e índice de massa corporal (IMC), bem como sua relação com alguns parâmetros metabólicos na IOP.

2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 - Determinar a composição corporal de mulheres com IOP comparativamente a mulheres de mesma idade (± 2 anos) e IMC (mesma categoria) e com função gonadal preservada.

3.2.2 - Verificar a associação entre parâmetros clínicos da IOP e parâmetros laboratoriais metabólicos (colesterol total, VLDL, LDL, HDL, triglicérides, glicemia, insulina, PCR, AST, ALT) e ultrassonográficos (medida da espessura do complexo íntima-média das artérias carótidas comuns) no grupo de mulheres com IOP em uso de terapia hormonal (TH).

3.2.3 - Avaliar a associação entre a composição corporal descrita através de parâmetros densitométricos e parâmetros laboratoriais metabólicos (colesterol total, VLDL, LDL, HDL, triglicérides glicemia, insulina, PCR, AST, ALT) e ultrassonográficos (medida da espessura do complexo íntima-média das artérias carótidas comuns) no grupo de mulheres com IOP em uso de TH.

3 – SUJEITOS E MÉTODOS

3.1 – DESENHO DO ESTUDO

Estudo de corte transversal.

3.2 – TAMANHO AMOSTRAL

Não foram encontrados na literatura estudos que avaliassem a composição corporal de mulheres com IOP e que pudessem ser aplicadas para o cálculo do tamanho amostral. Desta maneira, foi utilizada amostra de conveniência, com coleta de dados de sujeitos com diagnóstico de IOP atendidas no ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), por um período de 18 meses. Para cada caso foi selecionado um controle do sexo feminino pareado por idade (± 2 anos), IMC de mesma categoria e com função ovariana preservada. O número total de mulheres avaliadas foi de 70 por grupo; compondo um total de 140 indivíduos.

3.3 – VARIÁVEIS

3.3.1 – Variável Independente

Insuficiência Ovariana Prematura (IOP): variável qualitativa nominal (presente ou ausente) caracterizada por duas dosagens de FSH maiores que 25 mUI/ml em mulheres com menos de 40 anos e que tivessem apresentado quadro clínico de ciclos menstruais longos, maiores que 120 dias, ou amenorreia. Categorizada como presente (grupo de estudo) ou ausente (grupo de controle).

3.3.2 – Variáveis Dependentes

Razão cintura/quadril: variável quantitativa contínua; calculada pela divisão da medida da circunferência abdominal, em nível de cicatriz umbilical (centímetros), pela medida do quadril do sujeito (em centímetros) na porção de maior diâmetro, aferida na consulta de inclusão.

Parâmetros de composição corporal avaliada por absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA): variáveis quantitativas contínuas. Parâmetros avaliados: Conteúdo mineral ósseo (BMC); Massa total (TM); Massa magra (LM); Massa gorda (FM); Percentual de massa gorda (FM%); Percentual de massa magra (LM%), Índice de massa gorda (FMI); Índice de massa magra (LMI); Tecido livre de gordura; Percentual de gordura androide (GA%); Percentual de gordura ginoide (GG%); Razão de massa gorda androide/ginoide (A/G FM).

Índice de adiposidade visceral (VAI): Variável quantitativa contínua, calculada através de fórmula matemática a partir dos dados de circunferência abdominal (CA), índice de massa corporal (IMC), dosagem de triglicerídeos (TG) e dosagem de lipoproteína de alta densidade (HDL).

Avaliação do metabolismo lipídico: variáveis quantitativas contínuas. Parâmetros avaliados: colesterol total, VLDL, LDL, HDL-colesterol e triglicérides. Determinados por exame laboratorial de sangue (lipidograma) e expressos em mg/dL.

Avaliação do metabolismo glicídico: variável quantitativa contínua; Parâmetros avaliados: glicose e insulina de jejum. Determinados por exame laboratorial de sangue e expressos em mg/dl e mUI/ml, respectivamente.

Avaliação de outros fatores metabólicos: variável quantitativa contínua; Parâmetros avaliados: proteína C-reativa (PCR), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Determinados por exame laboratorial de sangue e expressos em mg/L e U/L, respectivamente.

Avaliação da espessura do complexo íntima-média de artérias carótidas comum: variável quantitativa contínua; determinada por exame de ultrassonografia com doppler de carótidas e à 1 cm do bulbo carotídeo em artérias carótidas comum direita e esquerda. Expresso em mm.

3.3.3 – Variáveis de Controle

Idade: variável quantitativa contínua; anos completos por ocasião da consulta, referidos pelo sujeito, em números ordinais.

Peso: variável quantitativa contínua; aferido em balança graduada em quilograma e gramas, na consulta de inclusão.

Altura: variável quantitativa contínua; aferida com estadiômetro graduado em centímetros, na consulta de inclusão.

Índice de massa corporal (IMC): variável quantitativa contínua; calculado pela divisão do peso do indivíduo (em quilogramas) pela sua altura (em metros) ao quadrado. Expresso em kg/m^2 e posteriormente categorizado em baixo peso ($\text{IMC} < 18,5$); normal ($\text{IMC} \geq 18,5$ e < 25); sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25$ e < 30); obesidade grau I ($\text{IMC} \geq 30$ e < 35) e obesidade grau II ($\text{IMC} \geq 35$ e < 40).

Tempo de IOP: variável quantitativa contínua; tempo em anos desde a data da última menstruação até a idade do sujeito no momento da realização da avaliação da composição corporal.

Idade na IOP: variável quantitativa contínua; idade do sujeito em anos no momento da última menstruação.

Tempo de tratamento hormonal: variável quantitativa contínua; número de anos de utilização de tratamento hormonal conforme referido pelo sujeito com IOP.

3.4 – SELEÇÃO DOS SUJEITOS

Foram incluídas e avaliadas mulheres diagnosticadas com IOP, com idade entre 18 e 45 anos e em uso de TH oral, atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), localizado no Hospital da Saúde da Mulher - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), por um período de 18 meses a partir da aprovação do projeto no Comitê de Ética. Estas mulheres compuseram o grupo de estudo.

Para diagnóstico de IOP as mulheres deveriam ter apresentado amenorreia hipergonadotrófica caracterizada por duas dosagens de FSH maiores do que 25 mUI/L, conforme prontuário médico (1). Todas deveriam estar utilizando tratamento com terapia hormonal por via oral há pelo menos 12 meses.

Cada mulher do grupo de estudo foi pareada a uma mulher de mesma idade (± 2 anos) e mesma categoria de IMC, com função gonadal normal. A função gonadal foi considerada normal quando o ciclo menstrual tivesse duração de 24 a 38 dias, de acordo com critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (45). Estas compuseram o grupo controle e foram selecionadas e convidadas a participar nos ambulatórios do mesmo departamento.

Todas as mulheres incluídas assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, Anexo 3).

3.4.1 – Critérios de Inclusão

Grupo de **ESTUDO** (mulheres com IOP):

- Idade entre 18 e 45 anos;
- Insuficiência ovariana prematura há 12 ou mais meses (e diagnóstico confirmado antes dos 40 anos);
- Uso de terapia hormonal há 12 ou mais meses;

Grupo de **CONTROLE** (mulheres com função gonadal normal):

- Apresentar ciclo menstrual espontâneo e regular com duração de 24 a 38 dias;
- Mesma idade (± 2 anos) e índice de massa corporal (IMC) de mesma categoria (baixo peso: $IMC < 18,5$; normal: $IMC \geq 18,5$ e < 25 ; sobrepeso: $IMC \geq 25$ e < 30 ; obesidade grau I: $IMC \geq 30$ e < 35 ; obesidade grau II: $IMC \geq 35$ e < 40) que uma mulher do grupo IOP com a qual foi pareada.

3.4.2 – Critérios de Exclusão

Grupo de **ESTUDO** (mulheres com IOP):

- Cariótipo 46 XY ou mosaicos contendo cromossoma Y;
- Fatores que limitem a realização de atividade física rotineira e a deambulação;
- Índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 (obesidade mórbida).
- Peso superior a 120 kg

Grupo de **CONTROLE** (mulheres com função gonadal normal):

- Fatores que limitassem a realização de atividade física rotineira e a deambulação;
- Uso de medicações hormonais que pudessem interferir com ciclo menstrual ou com massa óssea (por exemplo, contraceptivos hormonais e corticoide).
- Peso superior a 120 kg

3.5 – EXAMES e MÉTODOS

Para avaliação da composição corporal foram utilizadas as seguintes técnicas: absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA), além da medida da cintura e do quadril com uso de fita métrica graduada em centímetros.

3.5.1 – Absorciometria de Raios-X de Dupla Energia (DXA)

O densitômetro utilizado foi o GE Lunar DPX-NT (GE-Lunar Corp., Madison, WI, EUA), localizado no Centro de Pesquisas Materno-Infantis de Campinas (Cemicamp), organização não-governamental conveniada com a Unicamp. O exame foi realizado por Fisioterapeuta, participante do Grupo de Pesquisa de IOP, treinado e habilitado para realização da DXA de corpo inteiro. A limitação de peso do sujeito era de 120 kg, por questões técnicas do densitômetro utilizado.

No exame de densitometria de corpo total o sujeito deita na mesa do equipamento e a imagem captada pode ser analisada do ponto de vista de partes moles ou do conteúdo ósseo, sendo para isso dividida em dez regiões de interesse (ROI): corpo total, hemicorpo, tronco, braços, perna e regiões androide, ginoide, espinhal, pélvica e de costelas. Para delimitação das ROIs estão estabelecidas sete linhas, com referências de localização padrão, que são posicionadas nos locais correspondentes por ocasião do pós-processamento da imagem. São estas linhas: cabeça, pélvica, tronco, quadril, espinhais, pernas e inguinais (42) (Anexo 4).

Os parâmetros avaliados na DXA serão os seguintes:

- **Conteúdo mineral ósseo (BMC):** variável quantitativa contínua expressa em gramas; determinada pela DXA.
- **Massa total (TM):** variável quantitativa contínua expressa em quilogramas; determinada pela DXA.
- **Massa magra total (LM):** variável quantitativa contínua expressa em gramas; determinada pela DXA.
- **Massa gorda total (FM):** variável quantitativa contínua expressa em gramas; determinada pela DXA.
- **Percentual de massa gorda (FM%):** variável quantitativa contínua; determinada pela DXA.

- **Índice de massa gorda (FMI: FM total/altura²):** variável quantitativa contínua; calculada pela divisão da FM determinada pela DXA pela altura do sujeito (em metros) ao quadrado.
- **Tecido livre de gordura:** variável quantitativa contínua expressa em gramas; calculada pela soma da LM e do BMC, ambos determinados pela DXA.
- **Percentual de gordura androide (GA%):** variável quantitativa contínua; calculada pela divisão da FM da região androide pela massa total da região androide, ambas determinadas pela DXA.
- **Percentual de gordura ginoide (GG%):** variável quantitativa contínua; calculada pela divisão da FM da região ginoide pela massa total da região ginoide, ambas determinadas pela DXA.
- **Razão de massa gorda androide/ginoide (A/G FM):** variável quantitativa contínua; calculada pela divisão da FM da região androide pela FM da região ginoide, ambas determinadas pela DXA.
- **Índice de massa magra (LMI):** variável quantitativa contínua; calculada pela divisão da LM determinada pela DXA pela altura do sujeito (em metros) ao quadrado.

3.5.2 – Índice de adiposidade visceral (VAI)

Variável quantitativa contínua, calculada em mulheres através da seguinte fórmula matemática (46):

$$VAI = \left(\frac{CA}{36.58 + (1.89 \times IMC)} \right) \times \left(\frac{TG}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{HDL} \right)$$

CA= circunferência abdominal, IMC= índice de massa corporal, TG= dosagem de triglicerídeos e HDL= dosagem de lipoproteína de alta densidade.

3.5.3 – Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais foram colhidos no Serviço de Laboratórios Clínicos Especializados do CAISM. Foram avaliados: colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides (TG), glicose, insulina, proteína c reativa (PCR), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Todos determinados em amostra de sangue venoso colhidos após 12h de jejum, em veia cubital. CT, HDL, LDL, TG, PCR, AST e ALT foram medidos por um método colorimétrico enzimático usando um autoanalisador *Toshiba 200 FR Neo* (*Toshiba Medical System Co. Ltd.*, Tóquio, Japão). A glicose em jejum foi avaliada por método enzimático colorimétrico (*Roche/Hitachi 904/911 Modular ACN 249*, Indianapolis, IN, EUA); e para avaliação dos níveis de insulina, foi utilizado um ensaio de fase sólida quimioluminescente sequencial de dois locais (*Immulite 1000*, *Siemens*, Los Angeles, CA, EUA).

3.5.4 – Espessura do complexo íntima-média de artéria carótida

Medida da espessura do complexo íntima-média carotídeo (CIMT) por ultrassonografia modo B em secção longitudinal das artérias carótidas comuns, bilateralmente. Todos os exames foram realizados no setor de ultrassonografia do CAISM por médico com 15 anos de experiência em ultrassonografia. Foi utilizada uma sonda de matriz linear de 5 a 9 MHz em aparelho *Voluson 730 Pro* (*GE Health®*, MI, Estados Unidos). O procedimento foi realizado com o sujeito em decúbito dorsal e a distância entre as linhas ecogênicas interna e externa (CIMT) foi medida em um segmento mostrando a espessura homogênea do padrão de linha dupla, há 10 mm (no sentido proximal) da bifurcação da artéria carótida comum (47, 48).

3.6 – INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Foi utilizada uma ficha especificamente desenvolvida para coleta de dados das mulheres participantes (Anexo 1), e o preenchimento foi realizado pelo pesquisador. Na mesma ficha foram posteriormente incluídos os resultados dos exames laboratoriais e ultrassonográficos.

3.7 – COLETA DE DADOS

As mulheres foram convidadas pelo pesquisador a participar do estudo ao final de suas consultas de rotina no Ambulatório de Ginecologia Endócrina. No momento da inclusão no estudo e após assinar o TCLE (Anexo 3), as mulheres responderam às perguntas sociodemográficas e de seus antecedentes, incluídos na ficha (Anexo 1). Na mesma consulta, foram realizadas as medidas de cintura, quadril, altura e peso, bem como das pregas cutâneas. Em seguida, foram encaminhadas para realização da DXA de corpo total no Centro de Pesquisas em Saúde Reprodutiva de Campinas (CEMICAMP) da UNICAMP. Foram fornecidas também as solicitações para realizar análise dos parâmetros metabólicos (coleta em jejum de 12h), no Serviço de Laboratórios Clínicos Especializados do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da UNICAMP, de acordo com procedimento de rotina do Ambulatório de Ginecologia Endócrina.

A coleta de dados da ficha de pesquisa foi realizada pelo pesquisador. A DXA de corpo total foi realizada por Fisioterapeuta participante do grupo de pesquisa e treinado para a realização do procedimento. Os equipamentos utilizados (estadiômetro, balança, fita métrica, adipômetro e densitômetro) eram calibrados e apropriados para o uso clínico. A medida de peso e altura foi feita em balança antropométrica com indivíduos descalços e utilizando roupas leves. A medida da cintura foi realizada utilizando fita métrica inextensível e ao nível da cicatriz umbilical. A medida do quadril foi estabelecida na porção de maior diâmetro.

A ficha de coleta de dados passou por uma avaliação pré-teste com as primeiras participantes do estudo e a entrada de informações no banco de dados foi feita por dupla digitação, com revisão do preenchimento.

Este estudo seguiu os parâmetros estabelecidos no protocolo STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) (49).

3.8 – PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados dos dois grupos (estudo e controle) foram apresentados como média e desvio padrão. Todos os dados foram analisados para distribuição de normalidade. As variáveis obtidas a partir da aplicação de densitometria foram comparadas entre os dois grupos utilizando o Teste de Wilcoxon para amostras pareadas. Devido à ausência de distribuição normal das variáveis, para o grupo de mulheres com IOP foi realizada análise de correlação de Spearman para avaliar a associação entre as variáveis clínicas e densitométricas com os parâmetros laboratoriais e ultrassonográfico. Foi assumido nível de significância de 5% e o software utilizado para análise foi o SAS (Statistical Analysis System) versão 9.2.

3.9 – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os sujeitos de pesquisa foram convidados a participar de maneira voluntária, obedecendo as normas preconizadas pela “Declaração de Helsinque” de 1964 e suas modificações (50) e pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (51). Os dados coletados foram destinados unicamente para os propósitos aprovados pelo Comitê de Ética e para esta pesquisa. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição com número CAAE 51769815.7.0000.5404 (Anexo 2).

Todas as participantes foram orientadas que este estudo teve como objetivo melhorar o melhor conhecimento da insuficiência ovariana prematura, em especial no que se refere à terapia hormonal (TH) oferecida para o tratamento da Insuficiência Ovariana Prematura (IOP) e que o benefício

esperado seria que os resultados desta pesquisa pudessem auxiliar na orientação futura de pacientes com IOP. Entretanto, elas também foram orientadas que, caso não desejassem participar, não sofreriam qualquer prejuízo em seu atendimento. Quanto os possíveis riscos às participantes, eram considerados baixos e relacionados, principalmente, ao desconforto para realização dos exames (DXA de corpo total, coleta de exames laboratoriais sanguíneos). Todos estes dados, além de informações necessárias para sua conscientização na participação do estudo, constaram no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Anexo 3), em duas vias, e todas as mulheres que aceitaram participar do estudo assinaram este TCLE, recebendo uma via do mesmo assinada pelo pesquisador responsável.

Foi garantido o anonimato das participantes, sem divulgação de seus dados de identificação. Estes dados, incluídos em porção à parte e destacável da ficha de coleta de dados, foram substituídos por uma numeração de identificação (“número do sujeito”). A folha com os dados dos participantes bem como a planilha de dados, será mantida em poder do pesquisador responsável pelo tempo determinado para pesquisa científica. Em nenhum artigo ou apresentação em congresso, ou mesmo em relatório científico, será inserido nenhum dado que permita a identificação do sujeito de pesquisa.

4 – RESULTADOS / ARTIGO

TÍTULO ARTIGO: Body composition in women with premature ovarian insufficiency using hormone therapy and the relation to cardiovascular risk markers.

AUTORES: Alberto T A Freitas, Andrea E D Giraldo, Gabriela P Rezende, Daniela A Yela, Rodrigo M Jales, Cristina L Benetti-Pinto.

Submetido ao periódico: *Menopause Journal*. (Comprovante de submissão do artigo no Anexo 5)

Title: Body composition in women with premature ovarian insufficiency using hormone therapy and the relation to cardiovascular risk markers

Alberto T A Freitas, MD; Andrea E D Giraldo; Gabriela P Rezende, MD; Daniela A Yela, MD, PhD; Rodrigo M Jales, MD, PhD.; Cristina L Benetti-Pinto, MD, PhD

Running title: Body composition in women with POI

Authors:

Alberto T A Freitas, MD. Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

Andrea E D Giraldo. Graduate student, School of Medicine, São Leopoldo Mandic, Campinas, São Paulo, Brazil

Gabriela P Rezende, MD. Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

Daniela A Yela, MD, PhD. Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

Rodrigo M Jales, MD, PhD. Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

Cristina L Benetti-Pinto, MD, PhD. Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

Financial support: AEDG received scientific initiation scholarship grants 2015/19154-3 and 2017/09184-8 from São Paulo Research Foundation (FAPESP).

Financial disclosure/conflicts of interest: None

Disclaimers: None

Correspondence address:

Cristina Laguna Benetti-Pinto. Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP). Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária. 13083-881, Campinas, SP, Brazil. Telephone: +55 (19) 35219306. Email: laguna.unicamp@gmail.com

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the body composition of women with premature ovarian insufficiency (POI) using hormone therapy (HT), exploring the correlation of body composition with laboratory and ultrasonographic cardiovascular risk markers in the POI group.

METHODS: Seventy women with POI using HT, matched by age and body mass index (BMI) with women with preserved gonadal function (n=70), were evaluated by whole body dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). For the POI group, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, triglycerides, glucose, insulin, hepatic transaminases, C-reactive protein, ultrasonographic measurement of the thickness of the intima-media complex of the common carotid arteries, were obtained.

RESULTS: Total mass, percentage of total fat, percentage of lean mass and A/G ratio were similar between both groups. The women presenting POI had a higher lean mass index (14.19 ± 1.63) than fat mass index (11.04 ± 3.58) and a higher percentage of gynoid fat ($51.17 \pm 6.71\%$) than android fat ($47.74 \pm 9.19\%$). The correlation between clinical and laboratorial parameters showed that age, BMI and waist/hip ratio were positively associated with glycemia and triglycerides. Low HDL-cholesterol levels were correlated with high BMI, waist/hip ratio, waist and hip measurement. ALT and C-reactive protein were positively associated with BMI. Regarding DXA-parameters, the increase of total mass was correlated to high glycemia and ALT, and negatively associated with HDL-cholesterol. The increase in A/G ratio was the measurement that was most frequently associated with worsening of cardiovascular risk markers.

CONCLUSION: Women with POI using HT have similar body composition of women with preserved gonadal function regarding the content of lean and fat mass and fat distribution.

KEYWORDS: premature ovarian insufficiency – body composition – whole body densitometry – fat mass – cardiovascular risk factors – lipid profile

Introduction

Women with premature ovarian insufficiency (POI) have altered ovarian function before the age of 40, with a loss of ovarian reserve and reduced production of gonadal hormones¹⁻³. The condition of early hypoestrogenism clinically manifests itself as menstrual cycle regularity disorders with primary or secondary amenorrhea, in addition to being expressed as hypogonadism hypergonadotropic, with serum follicle stimulating hormone (FSH) level above 25 IU/L^{1,2}. Prevalence studies have shown that this ovarian condition affects about 1% of women¹⁻³. Persistent hypoestrogenism may manifest itself through vasomotor symptoms, urogenital atrophy, in addition to neurological diseases, low bone mineral density and cardiovascular diseases. Early menopause has been linked to increased cardiovascular risk. Women with natural or surgically induced menopause before the age of 40 have twice the risk of angina compared with women experiencing menopause at the age of 50 or older. In addition, bilateral oophorectomy has been associated with increased risk of all-cause mortality, and specifically due to cardiovascular disease⁵. This evidence is mostly for POI situations, which are not treated with hormone therapy (HT), the data being scarce for women using HT.

Female body composition is also influenced by hypoestrogenism, with evidence of increased fat mass and fat centralization, as well as altered appetite regulation^{6,7}. Estradiol seems to promote satiety actions by means of some gastrointestinal peptides, in addition to reducing hypothalamic mediators that increase adiposity⁸. Fat deposition increases during the menopausal transition and persists after that. Thus, women in the climacteric transition present a fat gain two times greater per year, with a fat mass gain of approximately 6% in 3.5 years, as well as a loss of lean mass⁹. Thereby, hypoestrogenic climacteric women have a change in body composition, increasing the percentage of fat, which is more centralized^{10,11}. Central adiposity has been recognized as a predictor of cardiovascular risk, resulting in adverse metabolic consequences, such as dysglycemia, dyslipidemia, hypertension and cardiovascular disease¹². When hormone therapy treatment is established, there are variable effects, but randomized controlled trials have shown reduced weight gain and fat centralization. Although all these changes are associated with hypoestrogenism,

it is necessary to recognize that they are also influenced by age¹³⁻¹⁷. In POI, however, hypoestrogenism occurs earlier, so age is a theoretically less important factor.

This study aimed to evaluate the body composition of women with POI treated with hormone therapy compared to women with preserved ovarian function, and in the presence of gonadal insufficiency to correlate body composition with some cardiovascular risk markers.

Methodology

This was a cross-sectional study carried out at the Gynecological Endocrinology outpatient clinic of the Department of Obstetrics and Gynecology of the University of Campinas (UNICAMP).

Women with a diagnosis of POI using HT, who were attended for a period of 18 months, were included. POI diagnosis was established as having at least two FSH dosages ≥ 25 IU/L. The inclusion criteria were: continuous use of HT for at least 12 months; and age between 18 and 45 years. Women with a 46XY karyotype or Y chromosome mosaics were excluded, as well as any factors limiting routine physical activity or ambulation and those with a body mass index (BMI) ≥ 40 kg/m².

A female control with preserved ovarian function was chosen for each case, matched for age (± 2 years) and BMI from the same category (low weight: BMI < 18.5 ; normal: BMI ≥ 18.5 and < 25 ; overweight: BMI ≥ 25 and < 30 , obesity grade I: BMI ≥ 30 and < 35 ; obesity grade II: BMI ≥ 35 and < 40). Ovarian function was considered normal in women with regular and spontaneous menstrual cycles every 24-38 days, without the use of hormonal medication (contraceptives or HT)¹⁸.

The variables analyzed for the two groups were: age, weight, height, BMI, and body composition parameters obtained by dual X-ray absorptiometry (DXA). The variables studied were: total body mass, total lean mass, total fat mass, percentage of fat mass, percentage of lean mass, fat mass index, lean mass

index, fat free tissue, percentage of fat in the android region, percentage of fat in the gynoid region, android/gynoid fat mass ratio, as well as bone mineral content.

Age at diagnosis of ovarian insufficiency (for those with secondary amenorrhea, described as the age of last menstruation); POI diagnosis period (for those with secondary amenorrhea, calculated from the last menstrual period until the inclusion in the study); and treatment period (calculated from the beginning of the use of HT up to the date of inclusion in the study) were also evaluated for the POI group. Lipid and glucose metabolism, using serum levels of total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, triglycerides, glucose, insulin, hepatic transaminases (AST and ALT), and C-reactive protein (CRP), were also carried out for metabolic evaluation, all of which were collected after 12 hours fasting. The thickness of the intima-media complex of the common carotid arteries (RCC intima and LCC intima, respectively) was measured by ultrasonography.

Measurements of the waist and hip circumference and waist/hip ratio were also performed. The calculation of the Visceral Adiposity Index (VAI) was also performed, using the following mathematical formula¹⁹:

$$VAI = \left(\frac{WC}{36.58 + (1.89 \times BMI)} \right) \times \left(\frac{TG}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{HDL} \right)$$

WC = waist circumference, BMI = body mass index, TG = triglyceride dosage, HDL = high-density lipoprotein dosage.

Data on the HT used were grouped in standard HT dose [0.625mg conjugated estrogen (CE) or 1mg estradiol, combined respectively with medroxyprogesterone acetate or norethisterone, in women with a uterus], high HT dose (1.25mg CE or 2mg estradiol, combined respectively with medroxyprogesterone acetate or norethisterone, in women with a uterus), combined oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol associated with levonorgestrel (COC) or 2.5 mg tibolone.

This study was approved by the institution's ethics committee (CAAE # 51769815.7.0000.5404). All participants signed an informed consent form.

Clinical and laboratory measurements

Anthropometric examinations were performed while subjects were wearing lightweight clothing and were barefooted. Body mass index (BMI) was calculated by dividing the weight in kilograms by the height in square meters. The waist circumference (WC, cm) was measured midway between the costal margin and the iliac crest at the end of a normal expiration.

After overnight fasting, blood samples were drawn from the subjects' antecubital veins into vacuum-sealed tubes. Measurements included the concentration of fasting glucose, insulin, several lipid parameters, CRP and aspartate aminotransferase (AST), and alanine aminotransferase (ALT) liver enzymes.

Fasting total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), triglycerides (TG), AST and ALT were measured by an enzymatic colorimetric method using a Toshiba 200 FR Neo autoanalyzer (Toshiba Medical System Co., Ltd., Tokyo, Japan). Fasting glucose was evaluated using a colorimetric enzymatic method (Roche/Hitachi 904/911 Modular ACN 249, Indianapolis, IN, USA). A solid-phase two-site sequential chemiluminescent immunometric assay (Immulin/Immulin 1000, Siemens, Los Angeles, CA, USA) was used to evaluate insulin levels.

Carotid intima-media thickness (CMT) measurement by ultrasound

B mode ultrasonography of the longitudinal section of bilateral common carotid arteries (CCA) was performed. A physician with 15 years' experience in ultrasonography performed all the exams with a 5-9 MHz linear array probe. The Voluson 730 Pro (GE healthcare®, MI, United States) ultrasound machine was the diagnostic equipment used. A segment, 10 mm proximal of the CCA bifurcation, showing the homogenous thickness of the double line pattern was selected. The distance between the inner and the outer echogenic lines (carotid intima-media thickness, CMT) was measured while the subject was in a supine position(47, 48).

Body fat composition - DXA scans

Body composition was evaluated by total body absorptiometry using a DXA scan (GE Lunar DPX-NT DXA, GE-Lunar Corp., Madison, WI, USA), following the recommendations of the International Society for Clinical Densitometry(43). The X-ray photons were examined using the enCORE software program, version 13.6, which uses an algorithm to divide the body measurements into areas corresponding to the head, trunk, arms and legs. Based on these measurements and using the bone densitometer software, the body composition outcomes were: bone mineral content (BMC, g); total body mass (TM, kg), fat mass (FM, g), lean mass (LM, g), fat mass percentage (FM %), lean mass percentage (LM%), fat mass index (FMI: calculated by dividing the FM by the height in square meters), lean mass index (LMI: calculated by dividing the LM by the height in square meters), fat free tissue, android fat percentage (central fat distribution with localized fat around the central/abdominal region – AF %), gynoid fat percentage (peripheral fat distribution, with localized fat around the hips/thighs - GF %), and the android/gynoid fat ratio (central-to-peripheral fat ratio – A/G ratio).

Statistical analysis

Due to the lack of literature data to calculate the sample size, a convenience sample was used. Mean and standard deviations (SD) were used to describe the clinical and laboratory variables and body fat distribution. The Shapiro-Wilk test was used to confirm the distribution normality of the quantitative variables in the samples. The variables were compared between the two groups using Wilcoxon test for paired samples due to the absence of normal distribution of the variables. In the study group which contained women with POI using HT, the correlation between the laboratory and ultrasonographic parameters and the clinical and DXA variables of body fat distribution was evaluated using Spearman's correlation coefficient due to the non-parametric distribution of the data. The significance level was defined at 5% ($p < 0.05$). In order to analyze the factors related to the values of metabolic parameters in the POI group, simple and multiple linear regression analysis was used, with Stepwise criterion of variable

selection. The variables without normal distribution were transformed into ranks for the analyses.

At the end of the analysis, sample power was calculated considering mean values (M) and standard deviation (SD) with alpha significance level at 5% (Type I error) and the size of the group in the present sample ($n=70$) in each one of the two groups. Estimates of mean and standard deviation were based on the present sample. The calculation of the sample size considered 80% sample power and a 5% significance level for the non-inferiority study with a comparison of the mean parameters for body composition between the study and the control groups, where the A/G ratio was chosen as it was the parameter that was most associated to fat centralization. There are no cut values described as normal for the densitometric parameters of fat centralization, thus considering that the A/G ratio is analogous to the anthropometric measurement of the waist-to-hip ratio, the cut-off value of 0.8 was used. Thus, for the A/G ratio of densitometry, the sampling power was 98.4%.

The SAS software program (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), version 9.4 for Windows, was used for data processing and analysis.

Results

A total of 140 women were included. The women in the study group with POI ($n= 70$) presented age and BMI, 36.33 ± 7.51 years and 26.30 ± 4.19 kg/m², respectively, whereas those in the control group with ovarian function ($n= 70$) presented 36.27 ± 7.30 years and 26.15 ± 4.06 kg/m², with no difference between groups. The groups were compared in terms of body composition measured by body densitometry, with no difference between them for the variable total mass (66.88 ± 11.77 and 67.47 ± 12.12 kg, respectively for POI and control groups, $p=0.681$), percentage of fat mass (43.02 ± 7.63 and $42.03\pm8.30\%$, respectively, $p=0.311$) and percentage of lean mass (56.97 ± 7.62 and $57.97\pm8.30\%$, respectively, $p=0.309$). They also did not differ in the parameters of android and gynoid fat. Only for bone mineral content (BMC) was a difference between the groups found, with lower BMC among women with POI. (*Table 1*)

Ovarian insufficiency was diagnosed at 27.69 ± 8.08 years and HT treatment was started at 29.62 ± 8.37 years, being used for 6.53 ± 7.57 years. Standard dose HT was used by 27% of women, high dose HT by 56%, COC by 10%, while 7% used tibolone. Based on the clinical evaluation of BMI, it was verified that in approximately 80% of the women, the BMI was lower than 30 kg/m^2 , and the waist-hip ratio was 0.84 ± 0.08 (waist 89.62 ± 11.10 cm and hip 104.61 ± 9.74 cm).

By means of densitometric evaluation, it was observed that women with POI have a higher lean mass index (14.19 ± 1.63) than fat mass index (11.04 ± 3.58), as well as a higher percentage of gynoid fat ($51.17 \pm 6.71\%$) in relation to android fat ($47.74 \pm 9.19\%$). The ratio between android/gynoid fat percentage (0.93 ± 0.15) was very close to that of the control group ($p=0.146$). (*Table 1*)

In the laboratory evaluation, women with POI presented 87.54 ± 9.08 mg/dL mean fasting blood glucose levels, 185.84 ± 40.92 mg/dL total cholesterol, 116.98 ± 80.55 mg/dL triglycerides, 50.95 ± 11.97 mg/dL HDL cholesterol, 112.11 ± 34.50 mg/dL LDL cholesterol and 22.00 ± 11.5 mg/dL VLDL cholesterol. The CRP, AST and ALT values were 5.14 ± 6.42 mg/L, 18.28 ± 4.4 U/L, 18.36 ± 8.57 U/L respectively, while the mean values of the right and left carotid intima thickness were 0.49 ± 0.13 mm and 0.48 ± 0.11 mm respectively. The mean VAI value was 4.76 ± 3.33 .

In the analysis of correlation between clinical parameters and laboratory dosages, age ($p=0.032$), BMI ($p=0.011$), waist-hip ratio ($p=0.005$), waist circumference measurement ($p=0.004$) and age at POI diagnosis ($p=0.027$) presented a positive correlation ($R= 0.274, 0.322, 0.354, 0.451$ and 0.284 respectively) with serum glycemia levels. In relation to the triglyceride dosage, a positive correlation was found with age ($R= 0.468, p=0.0002$), BMI ($R= 0.308, p=0.017$) and waist-to-hip ratio ($R= 0.325, p=0.012$). Serum levels of insulin and total cholesterol did not correlate with any of these clinical variables. On the other hand, serum HDL cholesterol levels decreased while BMI ($R= -0.465, p=0.0002$), waist-to-hip ratio ($R= -0.317, p=0.013$) waist circumference ($R= -0.429, p=0.007$) and hip ratio ($R= -0.444, p=0.005$) increased. The atherogenic fractions of cholesterol showed no association between clinical and LDL cholesterol,

whereas for VLDL cholesterol there was a positive correlation with age ($R= 0.487$, $p=0.0001$), BMI ($R= 0.304$, $p=0.021$) and waist-hip ratio ($R= 0.307$, $p=0.021$), showing an increase in these levels as central fat deposition increases. The doses of ALT and CRP correlated positively with BMI ($R= 0.450$, $p=0.002$ and $R= 0.406$, $p=0.002$, respectively) and waist measurement ($R= 0.475$, $p=0.012$ and $R= 0.502$, $p=0.004$); while the increase in waist-hip ratio was associated with an increase in ALT ($R= 0.381$, $p=0.013$). No association was found between the clinical parameters evaluated and the serum levels of insulin, total cholesterol, LDL cholesterol, AST and thickness of the intima layer of the right and left carotid arteries. (*Table 2*)

In the analysis of correlation between DXA body composition and laboratory dosages, it was verified that the increase in total mass was correlated with an increase in serum glucose levels ($R= 0.263$, $p=0.03$) and ALT ($R= 0.315$, $p=0.041$), but with a reduction in HDL cholesterol levels ($R= -0.358$, $p=0.004$).

Parameters that evaluate fat centralization were more frequently associated with all metabolic markers evaluated than parameters that quantify lean mass or fat mass. Thus, the A/G ratio was positively associated with blood glucose ($R= 0.464$, $p=0.0002$), insulin ($R= 0.367$, $p=0.03$), total cholesterol ($R=0.274$, $p=0.03$), triglycerides ($R= 0.288$, $p=0.02$), LDL cholesterol ($R= 0.299$, $p=0.02$), VLDL cholesterol ($R= 0.295$, $p=0.025$) and ALT ($R= 0.574$, $p<0.0001$). (*Table 3*)

As for the indexes calculated from body composition measurements, i.e., fat mass index (FMI), lean mass index (LMI) and visceral adiposity index (VAI), the associations were more frequent with the latter. Thus, VAI correlated positively with glycemia ($R= 0.370$, $p=0.028$), triglycerides ($R= 0.911$, $p<0.0001$), total cholesterol ($R= 0.373$, $p=0.02$), LDL cholesterol ($R=0.350$, $p=0.03$), VLDL cholesterol ($R= 0.926$, $p<0.0001$), ALT ($R= 0.455$, $p=0.019$) and CRP ($R= 0.466$, $p=0.01$), in addition to being inversely correlated with HDL cholesterol ($R= -0.440$, $p=0.007$), showing that visceral adiposity influences the cardiovascular risk markers evaluated. (*Table 3*)

In the multivariate linear regression analysis the A/G ratio showed a significant and positive relationship with glycemia ($R^2= 0.2237$, $p<0.001$), insulin

($R^2 = 0.1461$, $p = 0.037$), total cholesterol ($R^2 = 0.0746$, $p = 0.035$), LDL cholesterol ($R^2 = 0.0845$, $p = 0.027$), AST ($R^2 = 0.1313$, $p = 0.020$) and ALT ($R^2 = 0.3471$, $p < 0.001$) in women with POI, while the IMF positively correlated with the CRP values ($R^2 = 0.2806$, $p < 0.001$). In addition, triglyceride and VLDL cholesterol levels were significantly related to age ($R^2 = 0.2204$, $p < 0.001$ and $R^2 = 0.2378$, $p < 0.001$, respectively) and BMI ($R^2 = 0.0635$, $p = 0.033$ and $R^2 = 0.0752$, $p = 0.021$, respectively) in the multivariate analysis after withdrawing VAI from the calculation, since it presents a high correlation with TG (which is one of the variables of the VAI calculation formula) and VLDL cholesterol. On the other hand, HDL cholesterol levels were also significantly and negatively related to age ($R^2 = 0.0592$, $p = 0.036$) and BMI ($R^2 = 0.2222$, $p < 0.001$). That is to say, there is a reduction of the HDL levels with an increase of age and BMI.

Discussion

Women with POI undergoing hormone therapy had similar body composition to women of the same age and BMI with preserved ovarian function in regard to the quantity and distribution of lean mass and fat mass, nevertheless they presented lower bone mineral content. For the group of women with POI, the BMI clinical parameters and waist/hip ratio showed a positive correlation with glycemia, triglycerides, VLDL, ALT, apart from a negative correlation with HDL. BMI also correlated positively with CRP levels. As for the body composition evaluated by densitometry, it was verified that the parameter most associated to the metabolic markers was the A/G ratio, a measurement that evaluates fat centralization that, together with the VAI, which evaluates visceral fat, correlated positively with glycemia, triglycerides, total cholesterol, LDL, VLDL and ALT. Whereas VAI was negatively associated with HDL cholesterol and positively with CRP. Through multivariate analysis, it could be seen that among all the parameters analyzed for body composition, the increase in A/G ratio was the body composition measurement that most frequently associated with elevation and, therefore, a worsening of the metabolic markers of cardiovascular risk.

Literature data suggest an increase and redistribution of body fat during menopause, a factor associated with increased risk of metabolic syndrome and

cardiovascular disease. Thus, postmenopausal women have increased fat mass plus greater centralization of fat when compared to premenopausal women²³⁻²⁵. Whether this association is caused by declining ovarian function or by age, and the importance of each one, is a question yet to be answered. Recently HT prescribed to postmenopausal women was associated with a reduction in body mass index, android fat mass, and visceral adipose tissue, but showed no benefit concerning lean mass²⁶. In POI, HT represents the primary treatment in order to minimize the deleterious effects of early hypoestrogenism. Our results showed that, on average, after six years of hormone therapy, body composition in relation to lean mass and fat mass was similar to that of women of the same age with preserved ovarian function, apart from there being no greater centralization of fat. There are few but conflicting reports on the influence of HT on the body composition of this specific group of women. In light of the existing data, our results are partially corroborated by a previous study that showed that women with POI have total body and trunk adiposity similar to the female population of the same age²⁷. However, going in another direction, a small analysis suggested that body composition changes in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer leading to an increase in fat mass in the trunk and leg regions without an increase in fat-free mass, but one must consider that in this situation POI was secondary to chemotherapy, and the influence of this treatment cannot be excluded²⁸. Comparisons between groups of women with POI treated or not with HT are only ethically possible in those with a formal contraindication to the use of hormones, thus restricting the evidence.

We evaluated women with POI in the third and fourth decade of life on average, with mean values of normal lipid and glycid profile markers; however, the (CRP) value was a discrepant and surprising finding. The inflammatory biomarker high-sensitivity C-reactive protein (CRP) adds prognostic information on cardiovascular risk, which is comparable to blood pressure or cholesterol. Values <1, 1 to 3, and > 3 mg/l indicate lower, average, or higher relative cardiovascular risk, respectively²⁹. As to the assessment of the measurement of the carotid intima-media complex thickness (CIMT), a typically normal common carotid (CIMT) at age 10 is considered to be approximately 0.4 to 0.5 mm, while from the fifth decade of life onwards this progresses to 0.7 to 0.8 mm or more.

Cardiovascular risk prediction in asymptomatic individuals is based on risk scores. CIMT has been proposed as a potential tool to aid cardiovascular risk stratification as it comprises a direct measure of atherosclerosis and is associated with future cardiovascular events. However, a major challenge with CIMT is that it varies with age, gender and ethnicity. We studied a relatively young population, being followed at a tertiary health center and receiving diet and physical activity guidance. These factors, associated with the relative control of the lipid and glucose profile, could explain data within the typical values for CIMT measurements³⁰.

Among the several anthropometric indicators, BMI is often used to estimate obesity but does not consider variations in fat distribution, which is an indicator of cardiometabolic risk. Postmenopausal women with normal weight and BMI but with central obesity have an excess risk of mortality similar to that of women with BMI > 30 kg/m² (obesity)³¹. An association between fat distribution, especially visceral fat, and diseases such as hypertension, diabetes, insulin resistance and dyslipidemia has been shown³²⁻³⁴. The waist-to-hip ratio, which is an important clinical marker of metabolic syndrome, was positively correlated with glucose, triglyceride, VLDL cholesterol and ALT in the population we evaluated; while its relation with HDL cholesterol levels were inversely proportional; as well as the A/G ratio, a densitometric marker of body fat centralization, which was more frequently correlated with the worsening of serum glucose, insulin, triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol levels, as well as showing a positive association with the AST and ALT liver enzymes.

Clinical markers waist measurement and waist-to-hip ratio, and densitometric markers android fat and A/G ratio are used to evaluate fat centralization, indirectly indicating increased visceral fat, but they are measures that cannot distinguish between subcutaneous fat and visceral fat. The software used to evaluate body composition also does not make this distinction. Visceral obesity is associated with increased adipocytokine production, proinflammatory activity, decreased insulin sensitivity, increased risk of developing diabetes, dyslipidemia, hypertension, atherosclerosis, and higher mortality rate. Thus, VAI, which is an index that uses clinical and metabolic parameters to assess visceral adiposity and correlate it with the measured cardiometabolic risk markers^{19, 35, 36}, was used.

VAI is considered to be a recently proposed sex-specific indicator of fat distribution and function associated with cardiometabolic risk, which shows a strong independent association with both cardiovascular and cerebrovascular events^{35, 36}. Our results showed that VAI correlated with a greater number of metabolic variables, however, after adjusting for multivariate analysis to exclude the influence of a calculation that includes other variables under study, the A/G ratio was the most important factor to indicate the worsening of cardiovascular risk metabolic markers.

Thus, from the clinical point of view of monitoring women with POI, besides waist measures and waist-hip ratio, our results indicate that the VAI calculation can be used due to being easy to calculate and presenting a relatively low cost, indicating women who deserve considerably more attention regarding habits that allow greater awareness and control of body composition, thus reducing cardiovascular risk. In terms of research however, densitometry has become the most accepted methodology, allowing comparisons to be made between studies, and with body fat centralization parameters (A/G ratio) that were most frequently associated with the evaluated cardiovascular risk markers.

The strong points of this study are: the significant number of women with POI, especially considering that the prevalence of POI in the population is about 1%; the strong adherence to the treatment with hormone therapy; the fact of them all being from the same tertiary center with all examinations being done in the same laboratory; and the measurement of carotid intima thickness performed by the same professional. Also, the DXA technique was used to evaluate body composition, a technique with relatively good reproducibility, accuracy and relatively lower cost.

A weak point is the design of the study, as it is an observational cross-sectional study it is not possible to determine the temporal relationship between the variables. In addition, it is not possible to maintain a comparative control group of women with POI without the use of HT, taking into account the various benefits already known in the short and long term of this therapy for women with hypoestrogenism before the age of 40. Future studies will be able to evaluate the differences in body composition with the use of different types of HT and perhaps in a prospective way, at different times of treatment, revealing particularities that

guide the choice and therapeutic orientation, similar to what is beginning to be seen for the maintenance of bone mass. Thus, considering that cardiovascular diseases are a cause of death among women and that POI is associated with earlier mortality, it is essential to know, evaluate and control cardiovascular risk factors in this specific population.

Conclusion

Women with POI using HT have body composition similar to that of women with preserved gonadal function in regard to the content of lean mass, fat mass and fat distribution.

Acknowledgments

The authors would like to thank Helymar da Costa Machado, statistician at UNICAMP Women's Hospital, for the contribution with the statistical analysis.

References

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;31(5):926-37.
2. Sá MFS. Benetti-Pinto CL. Insuficiência ovariana prematura. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018.
3. Michalakis K, Coppack SW. Primary ovarian insufficiency: relation to changes in body composition and adiposity. *Maturitas*. 2012;71(4):320-5.
4. Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health*. 2017;23(1):22-35.
5. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;18(4):483-91.
6. Collins P, Webb CM, de Villiers TJ, Stevenson JC, Panay N, Baber RJ. Cardiovascular risk assessment in women - an update. *Climacteric*. 2016;19(4):329-36.
7. Sieminska L, Cichon-Lenart A, Kajdaniuk D, Kos-Kudla B, Marek B, Lenart J, et al. Sex hormones and adipocytokines in postmenopausal women. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2006;20(120):727-30.
8. Musatov S, Chen W, Pfaff DW, Mobbs CV, Yang XJ, Clegg DJ, et al. Silencing of estrogen receptor alpha in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(7):2501-6.
9. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*. 2019;4(5).
10. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue--link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(2):90-100.
11. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Metabolism*. 1995;44(3):369-73.

12. Kapoor E, Collazo-Clavell ML, Faubion SS. Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(10):1552-8.
13. Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, James MK, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Study Investigators. J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1549-56.
14. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric.* 2012;15(5):419-29.
15. Abdalnour J, Doucet E, Brochu M, Lavoie JM, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause.* 2012;19(7):760-7.
16. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1104-10.
17. Podfigurna A, Stellmach A, Szeliga A, Czyzyk A, Meczekalski B. Metabolic Profile of Patients with Premature Ovarian Insufficiency. *J Clin Med.* 2018;7(10).
18. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408.
19. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014:730827.
20. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399-406.
21. Christen T, Trompet S, Rensen PCN, Willems van Dijk K, Lamb HJ, Jukema JW, et al. The role of inflammation in the association between overall and visceral adiposity and subclinical atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(7):728-35.
22. Petak S, Barbu CG, Yu EW, Fielding R, Mulligan K, Sabowitz B, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: body composition analysis reporting. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):508-19.

23. Douchi T, Yamamoto S, Yoshimitsu N, Andoh T, Matsuo T, Nagata Y. Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas*. 2002;42(4):301-6.
24. Sipila S. Body composition and muscle performance during menopause and hormone replacement therapy. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(9):893-901.
25. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(2):226-31.
26. Papadakis GE, Hans D, Rodriguez EG, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P, et al. Menopausal Hormone Therapy Is Associated With Reduced Total and Visceral Adiposity: The OsteoLaus Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1948-57.
27. Corrigan EC, Nelson LM, Bakalov VK, Yanovski JA, Vanderhoof VH, Yanoff LB, et al. Effects of ovarian failure and X-chromosome deletion on body composition and insulin sensitivity in young women. *Menopause*. 2006;13(6):911-6.
28. Gordon AM, Hurwitz S, Shapiro CL, LeBoff MS. Premature ovarian failure and body composition changes with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Menopause*. 2011;18(11):1244-8.
29. Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):712-23.
30. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(10):1025-38.
31. Sun Y, Liu B, Snetelaar LG, Wallace RB, Caan BJ, Rohan TE, et al. Association of Normal-Weight Central Obesity With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Postmenopausal Women. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e197337.
32. Razmjou S, Abdulnour J, Bastard JP, Fellahi S, Doucet E, Brochu M, et al. Body composition, cardiometabolic risk factors, physical activity, and inflammatory markers in premenopausal women after a 10-year follow-up: a MONET study. *Menopause*. 2018;25(1):89-97.
33. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal Adiposity and Coronary Heart Disease in Women. *JAMA*. 1998;280(21):1843-8.

34. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*. 2008;117(13):1658-67.
35. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920-2.
36. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003;26(3):650-5.

Tables

Table 1 - Comparison of clinical and densitometric parameters between the group of premature ovarian insufficiency and control group (n = 140)

Variable (mean $\pm$ SD)	POI Group (n=70)	Control Group (n=70)	P^e
Age	36.33 $\pm$ 7.51	36.27 $\pm$ 7.30	0.484
BMI^a (kg/m²)	26.30 $\pm$ 4.19	26.15 $\pm$ 4.06	0.051
TM – Total mass (kg)	66.88 $\pm$ 11.77	67.47 $\pm$ 12.12	0.681
FM – Fat mass (g)	28.403 $\pm$ 9111.7	27.965 $\pm$ 10096	0.620
FM% – Fat mass %	43.02 $\pm$ 7.63	42.03 $\pm$ 8.30	0.311
LM – Lean mass (g)	36.053 $\pm$ 4771	36.844 $\pm$ 4357.4	0.290
LM% – Lean mass %	56.97 $\pm$ 7.62	57.97 $\pm$ 8.30	0.309
BMC – Bone mineral content (g)	2.387.8 $\pm$ 381.33	2.613.8 $\pm$ 339.21	<0.001
Fat-free tissue (g)	38.305 $\pm$ 4997	39.458 $\pm$ 4516.8	0.152
AF%^b – Android fat %	47.74 $\pm$ 9.19	45.99 $\pm$ 9.47	0.158
GF%^c – Gynoid fat %	51.17 $\pm$ 6.71	50.61 $\pm$ 6.90	0.564
A/G Ratio^d	0.93 $\pm$ 0.15	0.91 $\pm$ 0.13	0.146
FMI – Fat mass index	11.16 $\pm$ 3.40	10.82 $\pm$ 3.77	0.117
LMI – Lean mass index	14.19 $\pm$ 1.63	14.26 $\pm$ 1.36	0.757

^a body mass index; ^b percentage of fat in android region; ^c percentage of fat in the gynoid region; ^d ratio between fat mass in android/gynoid regions; ^e Wilcoxon test.

Table 2 - Spearman correlation between clinical variables and metabolic parameters of women with premature ovarian insufficiency (n=70)

Variables	Glucose	Insulin	TC ^a	TG ^b	HDL ^c	LDL ^d	VLDL ^e	AST ^f	ALT ^g	CRP ^h	RCC Int. ⁱ	LCC Int. ^j
Age	R= 0,274 P= 0,032	0,071 0,698	0,158 0,219	0,468 0,0002	0,274 0,03	0,078 0,552	0,487 0,0001	0,094 0,546	0,055 0,728	0,0459 0,7466	0,175 0,271	0,178 0,264
BMI^k	R= 0,3227 P= 0,011	0,224 0,216	0,066 0,605	0,308 0,017	-0,465 0,0002	0,093 0,47	0,304 0,021	0,225 0,145	0,450 0,002	0,4415 0,0010	0,199 0,210	0,161 0,312
W/H^l ratio	R= 0,354 P= 0,005	0,130 0,482	0,126 0,329	0,325 0,012	-0,317 0,013	0,086 0,516	0,307 0,021	0,125 0,429	0,381 0,013	0,2484 0,0787	0,167 0,300	0,130 0,423
Waist	R= 0,451 P= 0,004	0,349 0,130	0,083 0,611	0,237 0,157	-0,429 0,007	0,045 0,787	0,225 0,179	0,146 0,456	0,475 0,012	0,4768 0,0067	0,191 0,339	0,131 0,512
Hip	R= 0,204 P= 0,217	0,099 0,677	-0,028 0,861	0,072 0,668	-0,444 0,005	-0,028 0,866	0,052 0,757	0,188 0,336	0,291 0,140	0,2850 0,1201	0,131 0,513	0,076 0,705
HT^m time	R= 0,065 P= 0,61	0,103 0,581	0,232 0,07	0,191 0,150	0,017 0,894	0,215 0,100	0,195 0,148	0,085 0,589	0,062 0,697	0,1787 0,2095	-0,035 0,829	-0,114 0,418
Age of onset of HT	R= 0,246 P= 0,05	-0,118 0,526	-0,084 0,517	0,212 0,109	-0,240 0,063	-0,107 0,416	0,209 0,121	-0,073 0,643	-0,003 0,980	-0,1617 0,2567	0,0002 0,999	0,133 0,412
Age of diagn. POI	R= 0,284 P= 0,027	-0,045 0,809	0,053 0,680	0,249 0,059	-0,215 0,098	0,032 0,805	0,223 0,097	-0,091 0,565	-0,020 0,900	-0,1452 0,3092	0,093 0,566	0,173 0,283

^a Total Cholesterol; ^b Triglycerides; ^c HDL cholesterol; ^d LDL cholesterol; ^e VLDL cholesterol; ^f aspartate aminotransferase; ^g alanine aminotransferase; ^h C reactive protein; ⁱ thickness of the intima-media complex of the right common carotid artery; ^j thickness of the intima-media complex of the left common carotid artery; ^k body mass index; ^l waist / hip; ^m hormone therapy.

Table 3 - Spearman correlation between body composition parameters assessed by densitometry and the visceral adiposity index in relation to metabolic parameters in women with POI (n=70)

Variables	Glucose	Insulin	TC ^a	TG ^b	HDL ^c	LDL ^d	VLDL ^e	AST ^f	ALT ^g	CRP ^h	RCC Int. ⁱ	LCC Int. ^j
TM^k	R= 0.263 p= 0.03	0.209 0.249	0.041 0.747	0.194 0.139	-0.358 0.004	0.072 0.580	0.213 0.111	0.061 0.695	0.315 0.041	0.3027 0.0291	0.211 0.183	0.046 0.770
BMC^l	R= -0.031 p= 0.812	0.151 0.407	-0.206 0.108	-0.135 0.305	0.009 0.944	-0.182 0.164	-0.118 0.381	-0.242 0.116	-0.155 0.324	0.087 0.5394	0.011 0.942	-0.087 0.587
Fat-free tissue	R= 0.232 p= 0.07	0.059 0.746	-0.057 0.657	0.152 0.249	-0.294 0.021	-0.081 0.534	0.182 0.175	0.107 0.493	0.220 0.159	0.0427 0.7633	0.130 0.417	0.055 0.732
FM^m	R= 0.233 p= 0.069	0.203 0.264	0.069 0.593	0.145 0.270	-0.337 0.007	0.116 0.374	0.144 0.283	0.012 0.935	0.295 0.057	0.4013 0.0032	0.136 0.394	0.002 0.986
FM%ⁿ	R= 0.179 p= 0.166	0.130 0.478	0.019 0.881	-0.097 0.941	-0.199 0.122	0.086 0.510	-0.022 0.867	-0.059 0.704	0.192 0.221	0.3850 0.0048	-0.004 0.979	-0.103 0.520
FMI^o	R= 0.256 p= 0.04	0.187 0.304	0.068 0.598	0.180 0.171	-0.370 0.003	0.118 0.365	0.181 0.177	0.067 0.669	0.329 0.033	0.4850 0.0003	0.086 0.590	0.003 0.982
LMP^p	R= 0.251 p= 0.05	0.116 0.527	-0.032 0.800	0.178 0.176	-0.295 0.020	-0.063 0.627	0.197 0.141	0.123 0.431	0.266 0.088	0.0895 0.5280	0.146 0.360	0.081 0.612
LM%^q	R= -0.180 p= 0.164	-0.130 0.478	-0.019 0.881	0.009 0.944	0.199 0.123	-0.08 0.501	0.021 0.873	0.052 0.739	-0.198 0.206	-0.3843 0.0049	0.004 0.979	0.103 0.520
LMF^r	R= 0.323 p= 0.011	0.205 0.259	-0.035 0.783	0.331 0.010	-0.372 0.003	-0.061 0.642	0.338 0.010	0.248 0.108	0.369 0.015	0.2181 0.1203	0.180 0.259	0.208 0.190
AF%^s	R= 0.229 p= 0.074	0.206 0.257	0.092 0.472	0.059 0.655	-0.218 0.090	0.145 0.266	0.055 0.684	0.088 0.572	0.336 0.029	0.3586 0.0090	0.063 0.695	-0.009 0.951
GF%^t	R= -0.072 p= 0.579	-0.009 0.958	-0.009 0.942	-0.124 0.348	-0.101 0.435	0.048 0.710	-0.127 0.346	-0.184 0.235	-0.069 0.659	0.3039 0.0285	0.049 0.759	-0.105 0.513
A/G ratio^u	R= 0.464 p= 0.0002	0.367 0.03	0.274 0.03	0.288 0.02	-0.191 0.139	0.299 0.02	0.295 0.025	0.323 0.034	0.574 <0.0001	0.0457 0.7472	0.105 0.510	0.078 0.625
VAI^v	R= 0.370 p= 0.028	0.379 0.108	0.373 0.02	0.911 <0.0001	-0.440 0.007	0.350 p0.03	0.926 <0.0001	0.237 0.233	0.455 0.019	0.4665 0.0107	0.190 0.372	0.061 0.775

^a Total Cholesterol; ^b Triglycerides; ^c HDL cholesterol; ^d LDL cholesterol; ^e VLDL cholesterol; ^f aspartate aminotransferase; ^g alanine aminotransferase; ^h C reactive protein; ⁱ thickness of the intima-media complex of the right common carotid artery; ^j thickness of the intima-media complex of the left common carotid artery; ^k total mass; ^l bone mineral content; ^m fat mass; ⁿ percentage of fat mass; ^o fat mass index; ^p lean mass; ^q percentage of lean mass; ^r lean mass index; ^s percentage of fat in android region; ^t percentage of fat in the gynoid region; ^u ratio between fat mass in android/gynoid regions; ^v visceral adiposity index.

5 – DISCUSSÃO

Os impactos da IOP no risco cardiovascular, na saúde óssea e neurológica assim como na função sexual e qualidade de vida já são conhecidos (6, 13, 26, 27). Particularmente em relação ao risco cardiovascular, uma grande metanálise de 32 estudos envolvendo 310 mil mulheres mostrou que a menopausa antes dos 45 anos (“menopausa precoce” e IOP) aumentam o risco de doença coronariana fatal e não fatal em até 50% (52).

O objetivo deste estudo foi avaliar a composição corporal em mulheres com IOP em tratamento com terapia hormonal (TH). As medidas antropométricas (como IMC e relação cintura/quadril) são simples de serem realizadas no contexto clínico ambulatorial e já fazem parte do arsenal assistencial para estimativas gerais da composição corporal. Entretanto, técnicas como a absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA) são cada vez mais disponíveis e apresentam a possibilidade de um entendimento mais completo da distribuição corporal de gordura, diferenciando entre depósitos abdominais (região androide) e gluteofemorais (região ginoide) e dependendo das características técnicas do densitômetro a determinação da gordura subcutânea e visceral. É conhecida a diferença funcional e a associação ao risco cardiovascular entre estes tipos de depósitos corporais de lipídeos.

Michalakis e colaboradores encontraram evidências de que mulheres com IOP apresentavam modificações na composição corporal típicas da menopausa natural, porém, sem aumento no índice de massa corporal (IMC) (36). Os resultados do nosso estudo não refletem estas afirmações no que se refere à composição corporal, uma vez que as participantes com IOP apresentaram composição corporal semelhante à de mulheres de mesma idade e IMC com função ovariana preservada no que se refere a quantidade e distribuição de massa magra e massa gorda, porém é necessário considerar que a terapia hormonal pode ter contribuído para manter tal distribuição, diferentemente do encontrado pelos outros pesquisadores. Para o grupo de mulheres com IOP, os parâmetros clínicos IMC e relação cintura/quadril mostraram correlação positiva com glicemia, triglicérides, VLDL-colesterol, ALT, além de correlação negativa com HDL-colesterol. O IMC correlacionou-se positivamente ainda aos níveis de

PCR. Em 1998, Rexrode e colaboradores avaliaram as medidas de cintura e quadril de mais de 44 mil mulheres de 40 à 65 anos em relação à incidência de doenças cardiovasculares (DCV) em um grande estudo prospectivo com dados do *Nurses' Health Study* e encontraram associação positiva e independente entre a razão cintura/quadril e a medida da cintura com o risco de DCV nesta população (53). Além disso, van der Schouw e colaboradores apontaram já em 1996 que há correlação significativa entre a idade de menopausa e o risco de DCV, com um risco decrescente de mortalidade cardiovascular de 2% para cada ano de retardo da menopausa (29).

Quanto à composição corporal avaliada por densitometria, verificou-se que os parâmetros mais associados aos marcadores metabólicos foram a razão A/G e o VAI que se correlacionaram positivamente com glicemia, colesterol total, triglicérides, LDL, VLDL-colesterol e ALT, enquanto a razão A/G correlacionou-se negativamente com os níveis séricos de insulina e o VAI esteve negativamente associado ao HDL colesterol. Todas estas associações foram mais fracas para a razão A/G do que para o VAI.

Dados de literatura sugerem aumento e redistribuição de gordura corporal durante a menopausa, fator considerado associado a um aumento de risco de síndrome metabólica e doença cardiovascular. Assim, mulheres após a menopausa tem aumento da massa gorda além de maior centralização de gordura, mostrando distribuição androide de gordura, quando comparadas a mulheres pré menopausa (38, 54-56). Estas alterações estão associadas à perda fisiológica da função gonadal e à idade. Um estudo com 349 participantes com IOP e controles pré-menopausa mostrou que o primeiro grupo apresentava maior percentual de gordura abdominal (avaliada por medida de circunferência abdominal) e elevação de fatores inflamatórios (32). Na insuficiência ovariana prematura há hipoestrogenismo em fase precoce da vida. O principal tratamento administrado em mulheres com IOP é a terapia hormonal, que tem como objetivo minimizar os efeitos do hipoestrogenismo e deve ser mantida até a idade natural de menopausa por volta dos 50 anos e de preferência em doses maiores que as utilizadas na menopausa habitual (3, 13).

No melhor de nosso conhecimento, não localizamos estudos que avaliem a composição corporal de mulheres com IOP tratadas com TH

comparativamente a mulheres com função ovariana preservada. Nossos resultados mostraram que, em média após seis anos de uso de terapia hormonal, a composição corporal no que se refere a conteúdo de massa magra e massa gorda e, especialmente no que se refere a centralização de gordura, foi semelhante na presença ou ausência da insuficiência ovariana, considerando populações de mesma idade e IMC.

Em mulheres após a menopausa a TH parece ter efeitos benéficos na composição corporal, porém, não é possível afirmar que a TH por si só poderia alterar a composição corporal de mulheres com IOP, sendo tais dados difíceis de serem obtidos, em especial considerando que não seria ético manter mulheres sem uso de TH se não apresentarem contra indicação à mesma (57). Assim, considerando que as doenças cardiovasculares são uma expressiva causa de morte entre mulheres e que a IOP está associada a mortalidade mais precoce, é de importância o conhecimento, avaliação e controle de fatores de risco cardiovascular nesta população específica.

Tem sido mostrada uma associação entre a distribuição de gordura, em especial para a gordura visceral, e doenças como hipertensão, diabetes, resistência insulínica e dislipidemia (58) e o risco de síndrome metabólica relacionada à gordura visceral independe de idade, raça, sexo e IMC (41). A relação cintura/quadril, um importante marcador clínico de síndrome metabólica, esteve, na população estudada, correlacionada positivamente em nosso estudo com as medidas de glicemia, VLDL-colesterol e ALT; enquanto que sua relação com os níveis de HDL-colesterol foi inversamente proporcional; assim como, na avaliação dos parâmetros densitométricos, a razão A/G, marcador de centralização da gordura corporal esteve relacionado com a piora dos níveis séricos de glicose, colesterol total, triglicérides, LDL-colesterol, VLDL-colesterol. Entretanto, o índice de adiposidade visceral (VAI) apresentou correlações mais fortes com estes mesmos marcadores laboratoriais. Estes achados são compatíveis com a literatura que mostra que a nível do adipócito há diferença funcional entre a gordura abdominal e a gluteofemoral, onde a primeira está associada ao desenvolvimento de doença cardiovascular, resistência insulínica e diabetes tipo 2 (37).

Assim, podemos inferir que que neste grupo de pacientes com IOP em tratamento com TH, condutas clínicas simples como a medida de relação cintura/quadril foram capazes de apontar o risco aumentado de piora dos marcadores laboratoriais de síndrome metabólica, entretanto, os dados de centralização de gordura corporal obtidos pela DXA (razão A/G) e pelo cálculo do VAI associaram-se mais fortemente e com maior frequência aos marcadores de risco cardiovascular avaliados.

Consideramos pontos fortes deste estudo termos incluído número significativo de mulheres com IOP, em especial considerando que a prevalência de IOP na população é de cerca de 1%, e a forte aderência ao tratamento com terapia hormonal, o que provavelmente se deve ao acompanhamento em ambulatório especializado em ginecologia endócrina em centro de referência. Além disso, a utilização da técnica de DXA para avaliação da composição corporal, técnica com boa reprodutibilidade, acurácia e custo relativamente mais baixo quando comparada, por exemplo, à tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética.

Considerando que o local de realização deste estudo é um centro terciário com grande experiência no acompanhamento de mulheres com IOP, é possível que estes dados sejam evidências iniciais que possibilitarão futuras pesquisas que poderão influenciar condutas terapêuticas quer com a escolha da TH, quer com orientações nutricionais ou quanto a hábitos de vida revelando particularidades, à semelhança do que começa a ser evidenciado para a manutenção da massa óssea. Tais resultados poderão futuramente auxiliar na avaliação de fatores de risco para doenças cardiovasculares.

6 – CONCLUSÕES

- Mulheres com insuficiência ovariana prematura em uso de terapia hormonal apresentam composição corporal semelhante à de mulheres de mesma idade e IMC e com função ovariana preservada no que se refere a quantidade e distribuição de massa magra e massa gorda, porém apresentam menor conteúdo mineral ósseo.
- Nas mulheres com IOP e em uso de terapia hormonal, os parâmetros clínicos IMC e relação C/Q mostraram correlação positiva com glicemia, triglicérides, VLDL, ALT, além de correlação negativa com HDL. O IMC correlacionou-se positivamente ainda com PCR.
- Nas mulheres com IOP e em uso de terapia hormonal, quanto à composição corporal avaliada por densitometria, verificou-se que os parâmetros mais associados aos marcadores metabólicos foram a razão A/G e o VAI que se correlacionaram positivamente com glicemia, colesterol total, triglicérides, LDL, VLDL e ALT, enquanto a razão A/G correlacionou-se positivamente com os níveis séricos de insulina e o VAI esteve negativamente associado ao HDL colesterol. Todas estas associações foram mais fracas para a razão A/G do que para o VAI.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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;31(5):926-37.
2. Pedro AO, Benetti-Pinto CL, Gomes DAY. Insuficiência Ovariana Prematura. In: Lasmar RB, Bruno RV, Carvalhosa dos Santos RL, Lasmar BP, editors. *Tratado de Ginecologia*. 1. 1ª edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p. 380-8.
3. Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010;67(1):91-3.
4. Albright F, Smith P, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am J Med Sci*. 1942 204:24.
5. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(6):606-14.
6. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010;376(9744):911-21.
7. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(4):499-509.
8. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1986;67(4):604-6.
9. Coulam CB. Premature gonadal failure. *Fertil Steril*. 1982;38(6):645-55.
10. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1327-32.
11. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, Dulon J, Leban M, Golmard JL, et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(2):223-8.
12. Management of women with premature ovarian insufficiency [PDF]: European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); 2015. Available from: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx>.
13. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50.
14. Otero UB, Chor D, Carvalho MS, Faerstein E, Lopes Cde S, Werneck GL. Lack of association between age at menarche and age at menopause: Pro-Saude Study, Rio de Janeiro, Brazil. *Maturitas*. 2010;67(3):245-50.

15. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod.* 2003;18(1):199-206.
16. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric.* 2019:1-9.
17. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfa E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):427-30.
18. Michala L, Goswami D, Creighton SM, Conway GS. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *Bjog.* 2008;115(6):737-41.
19. Schwartz CE, Dean J, Howard-Peebles PN, Bugge M, Mikkelsen M, Tommerup N, et al. Obstetrical and gynecological complications in fragile X carriers: a multicenter study. *Am J Med Genet.* 1994;51(4):400-2.
20. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB, Jr., Moine H, Kooy RF, et al. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17065.
21. Tejada MI, Garcia-Alegria E, Bilbao A, Martinez-Bouzas C, Beristain E, Poch M, et al. Analysis of the molecular parameters that could predict the risk of manifesting premature ovarian failure in female premutation carriers of fragile X syndrome. *Menopause.* 2008;15(5):945-9.
22. Sá MFSd, Benetti-Pinto CL. Insuficiência ovariana prematura. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018.
23. Jiao X, Qin C, Li J, Qin Y, Gao X, Zhang B, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2012;27(7):2201-7.
24. Kalantari H, Madani T, Zari Moradi S, Mansouri Z, Almadani N, Gourabi H, et al. Cytogenetic analysis of 179 Iranian women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(6):588-91.
25. Kokcu A. Premature ovarian failure from current perspective. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(8):555-62.
26. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015;18(4):483-91.
27. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* 2010;65(2):161-6.

28. 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):hox007.
29. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet*. 1996;347(9003):714-8.
30. Gulhan I, Bozkaya G, Uyar I, Oztekin D, Pamuk BO, Dogan E. Serum lipid levels in women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2012;19(11):1231-4.
31. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric*. 2016;19(1):27-36.
32. Daan N, Muka T, Koster M, van Lennep J, Lambalk C, Laven J, et al. Cardiovascular Risk in Women With Premature Ovarian Insufficiency Compared to Premenopausal Women at Middle Age. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(9):3306-15.
33. 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.
34. Benetti-Pinto CL, Soares PM, Giraldo HP, Yela DA. Role of the different sexuality domains on the sexual function of women with premature ovarian failure. *J Sex Med*. 2015;12(3):685-9.
35. Benetti-Pinto CL, de Almeida DM, Makuch MY. Quality of life in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(9):645-9.
36. Michalakakis K, Coppack SW. Primary ovarian insufficiency: relation to changes in body composition and adiposity. *Maturitas*. 2012;71(4):320-5.
37. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue--link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(2):90-100.
38. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Metabolism*. 1995;44(3):369-73.
39. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(5):566-72.
40. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res*. 2003;11(1):5-16.
41. Shah RV, Murthy VL, Abbasi SA, Blankstein R, Kwong RY, Goldfine AB, et al. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1221-35.

42. Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiol.* 2016;85(8):1481-92.
43. Petak S, Barbu CG, Yu EW, Fielding R, Mulligan K, Sabowitz B, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: body composition analysis reporting. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):508-19.
44. Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. *Bone.* 2017;104:101-5.
45. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408.
46. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:730827.
47. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399-406.
48. Christen T, Trompet S, Rensen PCN, Willems van Dijk K, Lamb HJ, Jukema JW, et al. The role of inflammation in the association between overall and visceral adiposity and subclinical atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(7):728-35.
49. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Bmj.* 2007;335(7624):806-8.
50. Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (WMA): Associação Médica Brasileira (AMB); 2013 [Available from: http://www.amb.org.br/arquivos/downloads/491535001395167888_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf].
51. Resolução Nº 466: Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde; 12 de Dezembro de 2012 [Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html].
52. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):767-76.
53. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal Adiposity and Coronary Heart Disease in Women. *JAMA.* 1998;280(21):1843-8.

54. Douchi T, Yamamoto S, Yoshimitsu N, Andoh T, Matsuo T, Nagata Y. Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas*. 2002;42(4):301-6.
55. Sipila S. Body composition and muscle performance during menopause and hormone replacement therapy. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(9):893-901.
56. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(2):226-31.
57. Sites CK, Brochu M, Tchernof A, Poehlman ET. Relationship between hormone replacement therapy use with body fat distribution and insulin sensitivity in obese postmenopausal women. *Metabolism*. 2001;50(7):835-40.
58. Razmjou S, Abdulnour J, Bastard JP, Fellahi S, Doucet E, Brochu M, et al. Body composition, cardiometabolic risk factors, physical activity, and inflammatory markers in premenopausal women after a 10-year follow-up: a MONET study. *Menopause*. 2018;25(1):89-97.

8 – ANEXOS

Anexo 1 – Ficha de Coleta de Dados

FICHA DE AVALIAÇÃO				
Sujeito número:		Grupo: A () B ()		
Data de nascimento:		Idade:		
Escolaridade:				
Estado conjugal: () com companheiro () sem companheiro () Vive junto há quanto tempo				
Medicamentos:	Qual	Dose	Tempo	
Anti-hipertensivo				
Hipoglicemiante				
Estatina				
Anti-tireoideano				
CaCo3				
Outro				
Número (médio) de relações sexuais por semana:				
Qual terapia hormonal utilizada atualmente?				
ACO:		E+P:		
Dose de tratamento				
Idade de início de Tratamento:				
Tempo de tratamento:				
Idade do diagnóstico de IOP:				
Atividade Física	Frequência (dias/sem)		Intensidade	
	Tempo		Classificação	
Exame Físico	Peso		Quadril	
	Altura		Relação C/Q	
	IMC		PA sist..	
	Cintura		PA diast.	
Exames Laboratoriais	Gli	Insul	AST	ALT
	CT	TG	HDL	LDL
	VLDL	TSH	T4L	PCR
Densitometria de Corpo Total	Braço Tecido (%gordura)		Ginoide Tecido (%gordura) Peripheral Fat	
	Braço Região (%gordura)		Ginoide Região (%gordura)	
	Braço Tecido (g)		Ginoide Tecido (g)	
	Braço Gordo (g)		Ginoide Gordo (g)	
	Braço Magro (g)		Ginoide Magro (g)	
	Braço BMC (g)		Ginoide BMC (g)	
	Braço Massa Total (Kg)		Ginoide Massa Total (Kg)	
	Pernas Tecido (%gordura)		Total Tecido (%gordura) Total Body	
	Pernas Região (%gordura)		Total Região (%gordura)	
	Pernas Tecido (g)		Total Tecido (g)	
	Pernas Gordo (g)		Total Gordo (g)	
	Pernas Magro (g)		Total Magro (g)	
	Pernas BMC (g)		Total BMC (g)	
	Pernas Massa Total (Kg)		Total Massa Total (Kg)	
	Tronco Tecido (%gordura)		T. de massa de gordura tronco/total	

	Tronco Região (%gordura)	T. de massa de gordura pernas/total
	Tronco Tecido (g)	T. de massa de gordura (Braços+pernas)/Tronco
	Troncos Gordo (g)	%gordttal
	Troncos Magro (g)	%magrottal
	Tronco BMC (g)	massttal
	Tronco Massa Total (Kg)	tecidototal
	Androide Tecido (%gordura)	tecgordottal
	Central Fat	tecmagrottal
	Androide Região (%gordura)	bmctotal
	Androide Tecido (g)	teclivregordo
	Androide Gordo (g)	%gordandroide
	Androide Magro (g)	%gordginoide
	Androide BMC (g)	A/G
	Androide Massa Total (Kg)	
USG de Carótidas	CIM ACC Direita (mm)	CIM ACC Esquerda (mm)
USG de Abdome	Fígado (esteatose?)	Vesícula Biliar
	Pâncreas	Retroperitônio

Anexo 2 – Aprovação no Comitê de Ética da Instituição

CAAE 51769815.7.0000.5404

Saúde
Ministério da Saúde

Plataforma
Brasil

LOGIN

[Esqueceu a senha?](#)

[Cadastre-se](#)

v3.2

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE:
51769815.7.0000.5404

Número do Parecer:

Pesquisar

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:
Análise da composição corporal de mulheres com Insuficiência Ovariana Primária

Número do CAAE:
51769815.7.0000.5404

Número do Parecer:
1451865

Quem Assinou o Parecer:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar

Pesquisador Responsável:
Cristina Laguna Benetti Pinto

Data Início do Cronograma:
15/10/2015

Data Fim do Cronograma:
01/06/2017

Contato Público:
Cristina Laguna Benetti Pinto

Voltar

DATASUS
Departamento de Informática da Saúde

Este sistema foi desenvolvido para o navegador Mozilla Firefox,
(versão 9 ou superior)

Conselho
Nacional de Saúde

SUS

Ministério da
Saúde

Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM MULHERES COM INSUFICIÊNCIA OVARIANA PRIMÁRIA

Pesquisadores: Andrea Elisa Donovan Giraldo e Dra. Cristina Laguna Benetti-Pinto

Número do CAAE: 51769815.7.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido visa assegurar seus direitos e deveres como participante e elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo ou mesmo após participar do estudo você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos: Não se conhece completamente as alterações decorrente da falta de hormônio causada pela falência dos ovários sobre a composição do corpo de mulheres jovens, mesmo que recebam hormônios como tratamento. Assim, este estudo se propõe a avaliar a composição do corpo em relação ao conteúdo de gordura e conteúdo livre de gordura em mulheres jovens com Insuficiência Ovariana Primária em relação a mulheres com função ovariana normal.

Procedimentos, desconfortos e riscos: Se você aceitar participar deste estudo, deverá realizar um exame de densitometria, que consta na passagem de ondas de elétrons pelo seu corpo. Você já realiza densitometria para avaliar os seus ossos quanto a presença ou não de osteoporose. Neste estudo realizaremos a densitometria de forma mais completa para avaliar também o percentual de massa magra e massa gorda no seu corpo. Este procedimento demora cerca de 30 a 40 minutos. Assim, você ficará alguns minutos a mais deitada no aparelho. Não sofrerá qualquer desconforto ou risco físico ou psicológico extra por esta complementação do exame.

Também será realizada mensuração de pregas cutâneas pelo adipômetro, isto é, medidas das suas dobras cutâneas, comparando as medidas de cintura, quadril, braços e pernas. Este não é um exame doloroso ou que traga riscos a sua saúde, no entanto você terá garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Você deverá ainda responder a um questionário sobre suas atividades físicas.

Benefícios: Este estudo não oferece benefícios imediatos a você. Acreditamos que os resultados poderão nos auxiliar em futuras orientações de mulheres com o mesmo problema que o seu.

Acompanhamento e assistência: Neste estudo não haverá necessidade de acompanhamento posterior uma vez que a pesquisa se resume a um único momento. Caso você queira esclarecer alguma dúvida ou pedir algum atendimento no momento do exame será encaminhada ao ambulatório de ginecologia endócrina para atendimento.

Sigilo e privacidade: Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo seu nome não será citado.

Ressarcimento: As pacientes não receberão pagamento para participar do estudo.

Contato: Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Andrea Elisa Donovan Giraldo e Dra. Cristina Laguna Benetti-Pinto através do telefone (19) 35219306 no departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas, Rua Alexander Fleming nº 101, todos os dias no período da manhã.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887, Campinas - SP, telefone (19) 3521-8936, fax (19) 3521-7187, e-mail cep@fcm.unicamp.br

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa seus objetivos métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome da participante:

_____ Data: ____/____/____

(Assinatura da participante)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

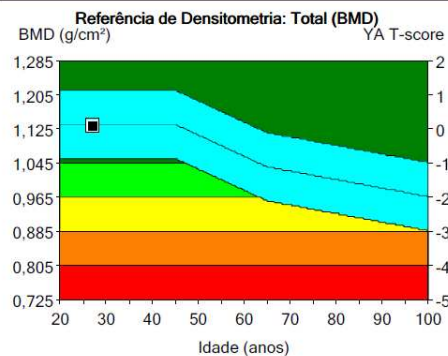
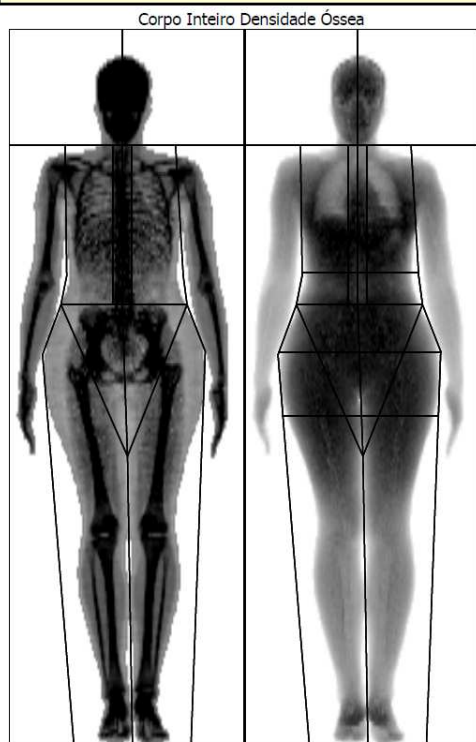
_____ Data: ____/____/____

(Assinatura do pesquisador)

Anexo 4 – Modelo de Laudo Densitométrico

UNICAMP
RUA VITAL BRASIL, 200
(19) 3251-7176

Paciente:		ID Estabelecimento:	
Data de Nascimento:		Médico que Medido:	13:13:25 (13,20)
Altura / Peso:	168,0 cm 68,2 kg	Analizado:	11:41:12 (13,20)
Sexo / Etnia:	Feminino Branco		



Região	¹ BMD (g/cm²)	² Jovem Adulto T-score	³ Corr. Etária Z-score
Cabeça	2,102	-	-
Braços	0,890	-	-
Pernas	1,176	-	-
Tronco	0,920	-	-
Costelas	0,684	-	-
Pelve	1,141	-	-
Coluna	1,037	-	-
Total	1,132	0,1	0,0

COMENTÁRIOS:

Imagem não destinada a diagnóstico

Impresso: 9/4/2018 09:07:36 (13,20)76:0,10:153,04:31,4 0,00:-1,00
4,81x9,61 13,4:%Gordura=39,9%
0,00:0,00 0,00:0,00
Nome de arquivo: w6n8bo38pc.ntb
Modo de varredura: Padrão 0,2 µGy

1 - Estatisticamente 68% de exames repetidos situam-se dentro de 1DP ($\pm 0,010$ g/cm² para Corpo Inteiro Total)

2 - EUA (Combinação NHANES (idades 20-30) / Lunar (idades 20-40)) Corpo Inteiro População de Referência (v112)

3 - Correspondência em Idade, Peso (mulheres 25-100 kg), Etnia



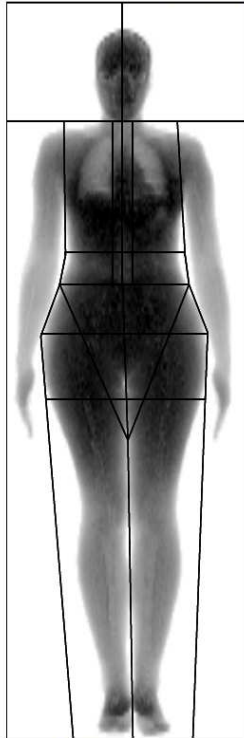
GE Healthcare

Lunar DPX
NT+151248

UNICAMP
RUA VITAL BRASIL, 200
(19) 3251-7176

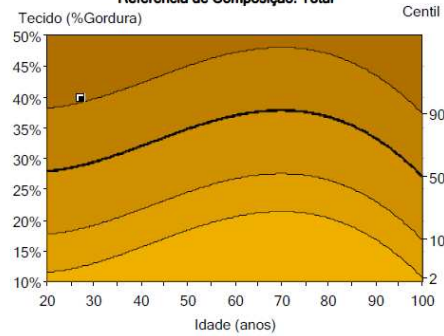
Paciente:		ID Estabelecimento:	
Data de Nascimento:		Médico que	
Altura / Peso:	168,0 cm 68,2 kg	Medido:	13:13:25 (13,20)
Sexo / Etnia:	Feminino Branco	Analisado:	11:41:12 (13,20)

Corpo Inteiro Quantificação de Tecido



COMENTÁRIOS:

Referência de Composição: Total



Região	Tecido ¹ (%Gordur	Centil ^{2, 3}	Mass Total (kg)	Gordo ¹ (g)	Magro ¹ (g)	BMC (g)
Pernas	42,1	-	27,3	11.090	15.283	967
Tronco	44,2	-	28,2	12.149	15.311	737
Andróide	44,7	-	3,5	1.566	1.938	44
Ginóide	50,2	-	10,8	5.281	5.249	223
Total	39,9	92	65,9	25.316	38.090	2.471

Imagem não destinada a diagnóstico

Impresso: 9/4/2018 09:07:37 (13,20)76:0,10:153,04:31,4 0,00:-1,00 4,81x9,61
 13,4:%Gordura=39,9%
 0,00:0,00 0,00:0,00
 Nome de arquivo: w6n8bo38pc.ntb
 Modo de varredura: Padrão 0,2 µGy

- 1 -Estatisticamente 68% de exames repetidos situam-se dentro de 1DP ($\pm 0,8\%$ Gordura, ± 210 g Massa de Tecido, ± 520 g Massa de Gordura, ± 610 g Massa Magra para Corpo Inteiro Total)
 2 -EUA (Lunar) Corpo Inteiro Composição População de Referência (v112)
 3 -Composição Correspondência com Idade



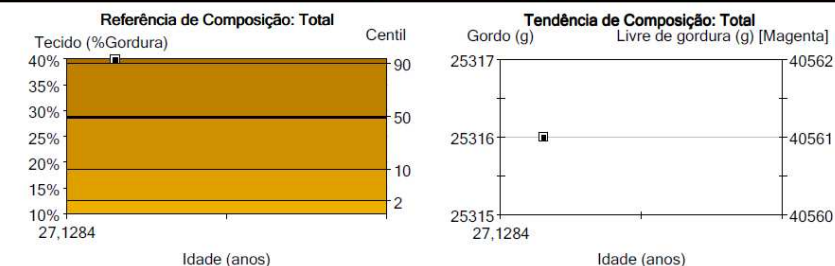
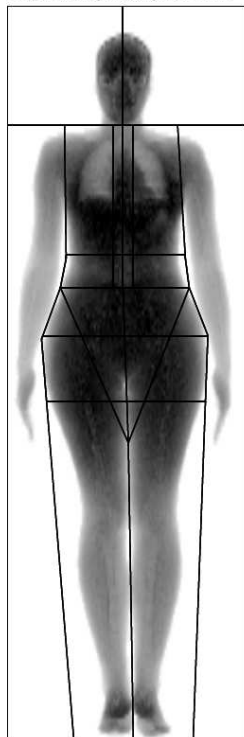
GE Healthcare

Lunar DPX
 NT+151248

UNICAMP
RUA VITAL BRASIL, 200
(19) 3251-7176

Paciente:		ID Estabelecimento:	
Data de Nascimento:		Médico que	
Altura / Peso:	168,0 cm 68,2 kg	Medido:	13:13:25 (13,20)
Sexo / Etnia:	Feminino Branco	Analizado:	11:41:12 (13,20)

Corpo Inteiro Quantificação de Tecido



Tendência: Total									
Medido Data	Idade (anos)	Tecido ¹ (%Gordura)	Centil ^{2,3}	Mass Total (kg)	Região (%Gordura)	Tecido ¹ (g)	Gordo ¹ (g)	Magro ¹ (g)	BMC (g)
1/8/2016	27,1	39,9	92	65,9	38,4	63.405	25.316	38.090	2.471

Tendência: Distribuição de gordura					
Medido Data	Idade (anos)	Andróide (%Gordura)	Gonóide (%Gordura)	Taxa A/G	Corpo total ¹ (%Gordura)
1/8/2016	27,1	44,7	50,2	0,89	39,9

COMENTÁRIOS:

Classificação BMI Organização Mundial da Saúde

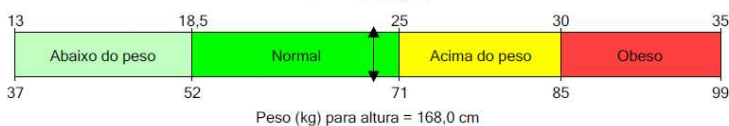
BMI = 24,2 (kg/m²)

Imagem não destinada a diagnóstico

Impresso: 9/4/2018 09:07:37 (13,20)76:0,10:153,04:31,4 0,00:-1,00 4,81x9,61

13,4;%Gordura=39,9%

0,00:0,00 0,00:0,00

Nome de arquivo: w6n8bo38pc.ntb

Modo de varredura: Padrão 0,2 µGy

1 -Estatisticamente 68% de exames repetidos situam-se dentro de 1DP (± 0,8 % Gordura, ±210 g Massa de Tecido, ±520 g Massa de Gordura, ±610 g Massa Magra para Corpo Inteiro Total)

2 -EUA (Lunar) Corpo Inteiro Composição População de Referência (v112)

3 -Composição Correspondência com Idade



GE Healthcare

Lunar DPX
NT+151248

UNICAMP
RUA VITAL BRASIL, 200
(19) 3251-7176

Paciente:		ID Estabelecimento:	
Data de Nascimento:		Médico que	
Altura / Peso:	168,0 cm 68,2 kg	Medido:	13:13:25 (13,20)
Sexo / Etnia:	Feminino Branco	Analisado:	11:41:12 (13,20)

COMPOSIÇÃO DO CORPO

Região	Tecido¹ (% Gordura)	Região (% Gordura)	Tecido¹ (g)	Gordo¹ (g)	Magro¹ (g)	BMC (g)	Massa Total (kg)
Braços	23,9	22,8	5.987	1.431	4.556	300	6,3
Pernas	42,1	40,6	26.372	11.090	15.283	967	27,3
Tronco	44,2	43,1	27.459	12.149	15.311	737	28,2
Andróide	44,7	44,1	3.503	1.566	1.938	44	3,5
Ginóide	50,2	49,1	10.531	5.281	5.249	223	10,8
Total	39,9	38,4	63.405	25.316	38.090	2.471	65,9

TAXAS DE MASSA DE GORDURA

Tronco/ Total	Pernas/ Total	(Braços+Pernas)/ Tronco
0,48	0,44	1,03

1 - Estatisticamente 68% de exames repetidos situam-se dentro de 1DP ($\pm 0,8$ % Gordura, ± 210 g Massa de Tecido, ± 520 g Massa de Gordura, ± 610 g Massa Magra para Corpo Inteiro Total)
Nome de arquivo: w6n8bo38pc.ntb



Anexo 5 – Submissão do artigo para publicação

E-mail de confirmação:

De: **Menopause** <em@editorialmanager.com>

Date: seg, 29 de jul de 2019 às 07:12

Subject: A manuscript number has been assigned to Body composition in women with premature ovarian insufficiency using hormone therapy and the relation to cardiovascular risk markers

To: Cristina Laguna Benetti-Pinto <laguna.unicamp@gmail.com>

07/29/2019

Dear Dr. Benetti-Pinto:

Your submission entitled "Body composition in women with premature ovarian insufficiency using hormone therapy and the relation to cardiovascular risk markers" has been assigned the following manuscript number: MENO-D-19-00240.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.

<https://www.editorialmanager.com/meno/>

Your username is: cristina

<https://www.editorialmanager.com/meno/l.asp?i=105326&l=OD2G716E>

Thank you for submitting your work to Menopause - The Journal of The North American Menopause Society.

Sincerely,

Katherine Graham, BA

Managing Editor

Menopause - The Journal of The North American Menopause Society