

UNIVERSIDADE DE COIMBRA
FACULDADE DE MEDICINA



**Mestrado Integrado em Medicina
(Licenciatura Pré-Bolonha)**

TRABALHO FINAL

*Insuficiência ovárica prematura:
Análise da associação a outras
falências endócrinas*

Artigo de revisão

Área científica de GINECOLOGIA

ANA FILIPA COUTINHO NUNES

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professora Doutora Isabel Torgal

Dr. Luís Almeida e Sousa

Maio de 2011

Mestrado Integrado em Medicina
(Licenciatura Pré-Bolonha)

Trabalho final

Título:

Insuficiência ovárica prematura: Análise da associação a outras falências endócrinas

Artigo de revisão

Autor:

Ana Filipa Coutinho Nunes

Data de nascimento: 14 de Novembro de 1984

Filiação: José Luís Vilaça Nunes e Emília Vitória Agostinho Coelho Coutinho

Endereço: Rua do Brasil nº201 2º andar, 3030-175 Coimbra, Portugal

Licenciatura em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (anos lectivos de 2002/2003 a 2007/2008)

Médica Interna do 2º ano de Ginecologia e Obstetrícia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Orientador:

Professora Doutora Isabel Torgal

Co-orientador:

Dr. Luís Almeida e Sousa

Resumo

A Insuficiência Ovária Prematura caracteriza-se pela existência de uma disfunção primária do ovário que impede o correcto desempenho das suas funções enquanto órgão reprodutivo e endócrino em mulheres antes dos 40 anos de idade. Trata-se de um distúrbio que afecta cerca de 1% das mulheres com menos de 40 anos, 1:1000 mulheres com 30 anos e 1:10000 mulheres com 20 anos.

Através da revisão da literatura, pretende-se definir o quadro clínico associado a este distúrbio, as etiologias implicadas e os meios de diagnóstico e terapêutica disponíveis, analisando a associação desta patologia com outras disfunções endócrinas.

Estão identificados dois mecanismos patogénicos responsáveis pela Insuficiência Ovária Prematura: depleção e disfunção folicular. Existem múltiplas etiologias implicadas, assumindo o factor genético e a auto-imunidade um papel importante; no entanto, na maioria dos casos não se encontra uma causa específica.

A Insuficiência Ovária Prematura manifesta-se clinicamente de forma heterogénea, variando o seu espectro clínico desde as irregularidades menstruais até à amenorreia. Trata-se de um exemplo de hipogonadismo hipergonadotrófico. As consequências são múltiplas e graves e relacionam-se directamente com o hipoestrogenismo em causa: infertilidade, disfunção neuro-endócrina, patologia cardiovascular e osteoporose, entre outras.

Dadas as implicações, é importante uma orientação diagnóstica e terapêutica precoce e correcta, de modo a tentar diminuir as consequências do défice hormonal implicado. Revela-se essencial a implementação de uma adequada terapêutica hormonal de substituição bem como a abordagem da infertilidade.

Pelas consequências já descritas, assume-se de fulcral importância a sistematização do conhecimento sobre esta disfunção endócrina e reprodutiva, nomeadamente no âmbito da Ginecologia.

Palavras chave: insuficiência ovária prematura, hipogonadismo hipergonadotrófico, hipoestrogenismo, amenorreia, terapêutica hormonal, infertilidade

Abstract

Premature Ovarian Insufficiency is characterized by a primary ovarian dysfunction that prevents the proper performance of its functions as a reproductive and endocrine organ in women before the age of 40. It is a disorder that affects about 1% of women younger than 40 years, 1:1000 of women aged 30 and 1:10000 of women by the age of 20.

Through literature review, the aim of this work is the definition of the clinical symptoms and signs, causes, diagnostic approach and treatment of this disorder, analyzing the association of this condition to other endocrine failures.

There are two pathogenic mechanisms identified as responsible for Premature Ovarian Insufficiency: follicular depletion and dysfunction. There are multiple etiologies involved, assuming the genetic factor and the autoimmunity an important role; however, the majority of cases do not have a specific cause.

Premature Ovarian Insufficiency manifests with a heterogeneous clinical spectrum ranging from menstrual irregularities to amenorrhea. It is an example of hypergonadotrophic hypogonadism. The consequences are multiple and severe and

directly concerned with hypoestrogenism: infertility, neuroendocrine dysfunction, cardiovascular disease and osteoporosis, among others.

Given the implications, early and correctly diagnostic and therapeutic approaches are very important, in order to reduce the consequences of the involved hormone deficiency. It is essential the implementation of an adequate hormone replacement therapy and the approach of infertility.

Given the consequences described above, the understanding of this endocrine and reproductive disruption assumes a central role, particularly in the context of Gynecology.

Keywords: *premature ovarian insufficiency, hypergonadotrophic hypogonadism, hypoestrogenism, amenorrhea, hormone therapy, infertility*

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A Insuficiência Ovárica Prematura (IOP), também designada de Falência Ovárica Prematura, Menopausa Prematura ou Insuficiência Ovárica Primária, caracteriza-se pela existência de uma disfunção primária do ovário que impede o desempenho da sua função enquanto órgão reprodutivo e endócrino em mulheres com idade inferior a 40 anos. Caracteriza-se por um déficit intrínseco da função ovárica na presença de uma adequada estimulação pelas gonadotrofinas secretadas pela hipófise sobre controlo hipotalâmico (hipogonadismo hipergonadotrófico).

Diferentemente do processo de menopausa fisiológica, a IOP caracteriza-se por um carácter evolutivo intermitente e imprevisível da função ovárica, a qual pode retornar por períodos à normalidade, verificando-se inclusivamente a ocorrência de gravidez e parto após este diagnóstico em 5 a 10% das mulheres (Van Kasteren YM, Hundscheid RD, *et al.*, 1999). O termo IOP diz respeito a um espectro de distúrbios da função ovárica, ao contrário de um estado estanque, variando desde um estágio oculto ou bioquímico até um estágio evidente de falência ovárica (Quadro 1), motivo pelo qual

alguns autores consideram o termo Falência Ovária Prematura inadequado devido ao carácter definitivo a ele associado (Welt CK, 2008).

Quadro 1 – Estádios de Insuficiência Ovária Prematura

Estádio clínico	Nível de FSH	Fertilidade	Menstruação
Oculto	Normal	Reduzida	Regular
Bioquímica	Elevada	Reduzida	Regular
Evidente	Elevada	Reduzida	Irregular ou ausente

(Adaptado de Welt CK, 2008) FSH – hormona folículo-estimulante

A incidência da IOP em mulheres com cariótipo normal é estimada em 1:10000 mulheres aos 20 anos de idade, 1:1000 mulheres aos 30 anos e 1:100 mulheres aos 40 anos (Coulam CB, *et al.*, 1986).

A maioria dos casos de IOP são esporádicos. No entanto, em 4 a 33% dos casos existe uma história familiar associada descrita, o que sugere uma predisposição genética para esta patologia (Goswami D, Conway GS, 2005).

ETIOLOGIA

As causas de IOP são múltiplas e extremamente heterogêneas. Na grande maioria, a causa é desconhecida e estes casos são classificados como idiopáticos (Laml T, *et al.*, 2000). As causas conhecidas são variadas e incluem distúrbios genéticos, doenças auto-imunes, causas iatrogénicas, toxinas e agentes virais.

Embora não seja conhecida integralmente a patogenia da IOP, podem ser distinguidos dois mecanismos patogénicos principais: depleção e disfunção folicular (Nelson LM, *et al.*, 1996). Na depleção folicular não existem folículos primordiais no ovário. Esta condição pode ser devida a um número inicial inadequado de folículos

primordiais estabelecido durante o desenvolvimento embrionário ou a uma destruição ou gasto acelerado da reserva de folículos existentes. Relativamente aos casos de diminuição no número inicial de folículos, a maioria das doentes apresenta cariótipo normal e não estão ainda esclarecidos os mecanismos que explicam a apoptose ovocitária embrionária com conseqüente diminuição do número de ovócitos ao nascimento. Tal situação poderá resultar de alterações nos mecanismos que regulam a formação e a migração das células germinativas, a proliferação mitótica das ovogónias e/ou o início da meiose para formar os folículos primordiais, alterações que nos casos mais graves são responsáveis por situações de disgenesia gonadal. Na disfunção folicular, os folículos mantêm-se no ovário mas um processo patológico impossibilita o desempenho da sua função (por exemplo devido a um défice das hormonas implicadas na esteroidogénese ovárica).

A maioria dos casos de IOP idiopática devem-se a uma diminuição da reserva inicial de folículos primordiais ao nascimento ou a um mecanismo de disfunção ovárica folicular (Goswami D, Conway GS, 2005), quadro por vezes designado erroneamente como síndrome de ovários resistentes às gonadotrofinas.

Causas genéticas

A IOP tem um importante componente genético, com as alterações do cromossoma X a serem responsáveis pela grande maioria dos casos. Embora mais raras, existem também alterações ligadas a genes autossómicos responsáveis por esta disfunção ovárica. Muitos genes foram já estudados enquanto candidatos para a etiologia de IOP, mas poucas mutações específicas foram identificadas (Laml T, *et al.*, 2002; Goswami D, Conway GS, 2005).

As alterações genéticas podem ser responsáveis tanto pelas formas esporádicas como pelas formas familiares de IOP. Nos casos de IOP familiar, identificam-se várias formas de transmissão: autossômica dominante, autossômica recessiva e transmissão ligada ao X, com diferentes graus de penetrância associados (Goswami D, Conway GS, 2005).

Alguns dos casos de IOP idiopática poderão ser devidos a alterações citogenéticas ainda não identificadas como associadas a este distúrbio.

Alterações relacionadas com o cromossoma X

O desenvolvimento da gónada indiferenciada em ovário ocorre na ausência de cromossoma Y, ou seja, é necessário apenas um cromossoma X para que a diferenciação ovárica ocorra. No entanto, é imprescindível a presença dos genes do segundo cromossoma X para o desenvolvimento normal dos folículos e consequente manutenção da função ovárica (Simpson JL, Rajkovic A, 1999), pelo que qualquer defeito ao nível do cromossoma sexual feminino pode ser responsável por insuficiência ovárica.

A região que tem sido considerada como a de maior importância para o funcionamento ovárico normal é a região Xq13–q26 (Therman E, *et al.*, 1990), sendo que deleções e translocações envolvendo esta região levam à disfunção e destruição ovocitária com perda da função ovárica (Simpson JL, Rajkovic A, 1999). Foram identificados dois segmentos como portadores do *locus* para a insuficiência ovárica: *FOP1* que compreende Xq26–qter e *FOP2* correspondente a Xq13–q22. Evidências sugerem que deleções distais que afectem o segmento cromossómico *FOP1* resultam em falência ovárica entre os 24 e os 29 anos, enquanto translocações em *FOP2* causam disfunção ovárica mais precocemente, entre os 16 e os 21 anos (Powell CM, *et al.*,

1994). Existem deleções e translocações de outras áreas do braço longo e também do braço curto do cromossoma X implicadas em casos de IOP, embora a associação seja menos frequente. As deleções são mais frequentes do que as translocações e as deleções proximais estão geralmente mais associadas a insuficiência ovárica do que as distais. Nem todas as alterações cromossômicas que envolvem o cromossoma X estão associadas a IOP (Goswami D, Conway GS, 2005).

A forma mais comum de defeito do cromossoma X diagnosticada é a monossomia do X, conhecida como síndrome de Turner, com uma incidência de 1:2500 nados vivos do sexo feminino. Geneticamente, 57% apresentam cariótipo 45X, sendo os 43% restantes representados por deleções parciais ou completas do braço curto do cromossoma X. O mosaïcismo mais frequente é 46XX/45X. Em 80% dos casos o cromossoma perdido é de origem paterna (Loughlin SA, *et al.*, 1991). Mulheres com síndrome de Turner apresentam atraso pubertário com algumas características fenotípicas particulares. O desenvolvimento precoce do ovário parece normal, mas todas as células germinativas são perdidas ao nascimento, dando origem a um quadro semelhante ao de disgenesia gonadal (Sybert PV, McCauley E, 2004).

Mais rara, embora descrita, é a associação de formas esporádicas de IOP a trissomia X (Goswami R, *et al.*, 2003).

A síndrome do X frágil (*FRAXA*) é causada pela expansão de repetições CGC na região 5' não traduzida (UTR) do gene *FMRI* no braço longo do cromossoma X (Xq27.3). O número de repetições CGC é altamente variável na população normal. Considera-se como pré-mutação um número entre 60 e 200 repetições e como mutação um número de repetições superior a 200. Os alelos pré-mutados são susceptíveis de expansão quando passam de uma geração a outra e são as portadoras de pré-mutação que se encontram em risco de desenvolver IOP. A mutação causa hipermetilação da

região promotora do gene *FMRI* e conseqüentemente ausência da sua transcrição. Tal resulta no fenótipo de atraso mental mais frequente nos homens. Estudos têm demonstrado que na IOP familiar a incidência desta pré-mutação é de cerca de 14%, enquanto na IOP esporádica é de apenas 2% (Wittenberger MD, *et al.*, 2007), sendo que em 28% da IOP a herança é paterna e em 4% materna (Hundscheid RD, *et al.*, 2000). Assim, a investigação genética na IOP familiar para a pré-mutação do gene *FMRI* está indicada, visando o aconselhamento genético das famílias. Neste sentido, a identificação de uma doente como portadora de pré-mutação para *FRAXA* deve levar ao rastreio de irmãs e primas ainda férteis, no sentido de excluir eventual familiar afectada como potencial dadora de ovócitos.

Foi também identificada em ovócitos a expressão da proteína morfogenética do osso (*BMP15*), que é responsável pela produção de factores de crescimento e diferenciação e está envolvida na foliculogénese e no crescimento das células da granulosa (Dube JL, *et al.*, 1998). O gene da *BMP15* está localizado no cromossoma Xp11.2, numa região que foi descrita recentemente como crítica para a manutenção da função ovárica, uma vez que deleções de Xp11.2-11.4 são acompanhadas de amenorreia primária, secundária ou infertilidade, sendo que uma mutação neste gene pode levar à ausência de resposta ovocitária e conseqüente falência do ovário (di Pasquale E, *et al.*, 2006).

Alterações relacionadas com genes autossómicos

A síndrome blefarofimose-ptose-epicantus inversa (BPES) é uma doença autossómica dominante causada por mutações no gene do factor de transcrição *FOXL2* e caracteriza-se pela presença de malformação das pálpebras, entre outras alterações faciais, muitas vezes associadas à IOP. O mapeamento de casos familiares levou à

identificação de um *locus* no braço longo do cromossoma 3 (3q23) e, posteriormente, foram identificadas mutações pontuais no gene *FOXL2*. A BPES manifesta-se de duas formas dependendo do tipo de mutação presente: tipo I e tipo II, sendo que apenas o primeiro tipo está associado à IOP (Oley C, Baraitser M, 1988).

A galactosémia é um distúrbio metabólico causado por uma alteração autossômica recessiva, que se caracteriza por uma incapacidade em converter galactose em glicose decorrente de uma deficiência das enzimas galactoquinase, galactose-1-P-uridil transferase e uridina-difosfogalactose epimerase. A acumulação de metabolitos da galactose (galactitol e galactonato) compromete vários órgãos, entre eles os ovários, levando à diminuição do número de células germinativas ováricas com dano folicular, resultando em IOP em até 60–70% dos casos (Waggoner DD, *et al.*, 1990). Os três genes *GALT* responsáveis por estas alterações enzimáticas estão localizados respectivamente em 9p13 (*GALT*), 17q24 (*GALK*) e 1p36 (*GALE*) (Forges T, *et al.*, 2003).

A síndrome caracterizada por poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED) é uma doença autossômica recessiva rara que se manifesta pela destruição dos tecidos endócrinos imuno-dependentes, sendo o seu diagnóstico estabelecido quando estão presentes duas das seguintes manifestações clínicas: candidíase, hipoparatiroidismo e insuficiência supra-renal primária (Betterle C, *et al.*, 2002). O gene *AIRE* está localizado no cromossoma 21q22.3 e observa-se associação com IOP em aproximadamente 60% dos casos que apresentam mutação neste gene (Laml T, *et al.*, 2002).

A síndrome da deficiência da glicoproteína carbo-hidrato tipo 1 (CDG1) é uma doença autossômica recessiva rara. Caracteriza-se por alterações na glicosilação causadas pela deficiência da enzima fosfomanomutase (*PMM*), levando a alterações

neurológicas importantes com mortalidade de até 20% no primeiro ano de vida. O gene *PMM1* está localizado no cromossoma 22q13 e o *PMM2* no cromossoma 16p13. Mutações no gene *PMM2* foram já identificadas em pacientes com IOP (Matthijs G, *et al.*, 1997).

Embora inúmeras mutações activadoras e inactivadoras tenham sido identificadas no gene do receptor da hormona luteinizante (LH) (*LHR*), apenas oito mutações inactivadoras de herança recessiva foram identificadas no gene do receptor da hormona folículo-estimulante (FSH) (*FSHR*) (Aittomaki K, *et al.*, 1995; Touraine P, *et al.*, 1999; Meduri G, *et al.*, 2003). Tais mutações provocam alterações na conformação proteica do receptor ou interferem no trajecto deste até à superfície celular, impedindo assim o desempenho da função ovárica ao impossibilitarem o estímulo sobre este órgão. O gene da FSH localiza-se no *locus* 21 do braço curto do cromossomo 2, 2p21-p16 (Rousseau-Merck MF, *et al.*, 1993). Dependendo do grau de resistência à FSH, defeitos de *FSHR* podem ser acompanhados de amenorreia primária (Aittomaki K, *et al.*, 1995) ou secundária (Touraine P, *et al.*, 1999), sendo a primeira mais frequente. Estão também descritos alguns polimorfismos do gene *FSHR* associados a IOP (Fonte Kohek MB, *et al.*, 1998; Sundblad V, *et al.*, 2004). O gene do *LHR*, localizado no braço curto do cromossoma 2, *locus* 21, foi também associado com IOP (Conway GS, 1996). A inibina, uma glicoproteína produzida nas células da granulosa, tem como principal função o controlo inibitório sobre a FSH e, assim, um papel importante no recrutamento e desenvolvimento folicular. Está demonstrada uma relação directa entre a perda da reserva folicular e a diminuição da concentração sérica da inibina. Os genes da inibina alfa (*INHA*), inibina beta A (*INHBA*) e inibina beta B (*INHBB*) codificam esta

glicoproteína, sendo que muitos estudos têm confirmado a relação entre esses genes e a fisiopatologia da IOP (Shelling AN, *et al.*, 2000).

Quadro 2 – Classificação etiológica da IOP



Causas auto-ímmunes

Alguns casos de IOP podem ser devidos a um anormal reconhecimento pelo sistema imune. Os mecanismos auto-ímmunes humorais e celulares estão envolvidos na patogénese da IOP em até 30% dos casos (Conway GS, 1996).

Estão descritas associações com doenças auto-ímmunes da tiróide e da supra-renal, bem como com hipoparatiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 e hipofisite (Nelson LM, *et al.*, 2005). Estão também descritas associações com doenças auto-ímmunes não endócrinas como candidíase muco-cutânea crónica, púrpura trombocitopénica idiopática, vitiligo, alopecia areata, anemia perniciososa, lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, hepatite crónica auto-ímmune, anemia auto-ímmune hemolítica, doença de Crohn, cirrose biliar primária e artrite reumatóide (Rebar RW, Cedars MI, 1992; Hoek A, *et al.*, 1997; Betterle C, *et al.*, 2002).

A associação mais frequentemente descrita é a associação com doenças auto-ímmunes da tiróide, ocorrendo em cerca de 20% dos casos de IOP (Nelson LM, *et al.*, 2005).

Cerca de 2 a 10% dos casos de IOP estão associados com auto-ímmunidade supra-renal (Bakalov VK, *et al.*, 2002), a qual pode ser clínica ou subclínica, precedendo por vezes a doença de Addison em 8 a 14 anos. A presença de ooforite ao exame histológico encontra-se praticamente restrita aos casos de auto-ímmunidade supra-renal, ocorrendo em menos de 3% das doentes na ausência de envolvimento da supra-renal (Betterle C, *et al.*, 2002). Os auto-anticorpos contra células esteróides são muito raros em doentes com IOP sem doença de Addison. A associação entre estes dois distúrbios endócrinos pode ser explicada pela partilha de auto-antígenos entre o ovário e a glândula supra-renal. Uma resposta auto-ímmune contra as enzimas esteroidogénicas e as células ováricas esteróides parece mediar a destruição da função ovárica nestes casos. Embora os dados

disponíveis na literatura sejam discordantes, a maioria afirma não haver evidência clara de que a terapêutica com imunossupressores como os corticosteróides seja eficaz em casos de suspeita de etiologia auto-imune, pelo que tal terapêutica não é recomendada (Goswami D, Conway GS, 2005).

A IOP pode também fazer parte de uma síndrome poliglandular auto-imune (APS) quando acompanhada por outras endocrinopatias (Quadro 3). É mais comum com os tipos I e III do que com o tipo II (Kauffman RP, Castracane VD, 2003).

Quadro 3 – Síndrome poliglandular auto-imune (APS) e IOP

Tipo	Hereditariedade	Envolvimento auto-imune	Grupo etário	Incidência de IOP
APS I	Autossômica recessiva (mutação no gene regulador auto-imune <i>AIRE</i> no cromossoma 21)	Candidíase mucocutânea crônica, falência supra-renal e paratiroideia	Crianças com 3-5 anos ou adolescência precoce	17-50% (Ahonen P, <i>et al.</i> , 1990)
APS II (mais comum)	Poligénica, transmissão dominante, associação a HLA DR3	Falência supra-renal primária (doença de Addison) com doença tiroideia auto-imune (síndrome de Schmidt) e/ou Diabetes tipo 1 (síndrome de Carpenter)	Adultos na 3ª ou 4ª décadas	3,6-10% (Betterle C, <i>et al.</i> , 2004)
APS III	(Exceptuando a ausência de falência supra-renal, não foram descritas diferenças clínicas entre os tipos II e III)	Falência ovárica e síndromes imunológicas com exceção de doença de Addison	Adultos	

(Adaptado de Goswami D, Conway GS, 2005)

Embora haja evidências para a existência de doença auto-imune do ovário, a falta de um marcador específico para diagnosticar auto-anticorpos ocorre devido aos diferentes tipos celulares que podem estar envolvidos, tais como as células do corpo amarelo, da zona pelúcida, do receptor de FSH e o próprio ovócito. Muitos auto-anticorpos para as gónadas têm sido detectados pelos métodos de ELISA e de imunofluorescência em doentes com IOP isolada ou associada com doenças auto-

imunes não-Addison, porém a sua especificidade e papel patogénico são questionáveis (Eisenbarth GS, 2004).

O meio de diagnóstico padrão para diagnosticar casos de falência ovárica auto-imune é a biópsia ovárica. Tal exame poderá fornecer o diagnóstico de ooforite auto-imune que se caracteriza pela infiltração linfocítica e de células plasmáticas ao nível das células hilares, teca interna dos folículos em crescimento e corpo lúteo. Na maioria dos casos, existe uma diminuição dos folículos ováricos e em alguns casos as glândulas parecem fibróticas (Sedmak DD, *et al.*, 1987). No entanto, uma vez que não há nenhum tratamento específico para a etiologia auto-imune considerado seguro e efectivo para restaurar a função ovárica, este procedimento não deve ser efectuado por rotina na prática clínica (Nelson LM, 2009).

Causas iatrogénicas

As causas iatrogénicas de IOP mais comuns são a radioterapia, a quimioterapia e a cirurgia pélvica.

Os efeitos adversos da radiação ionizante sobre a função gonadal dependem da dose e da área de irradiação, bem como da idade aquando da irradiação. Uma dose de radiação ovárica superior ou igual a 600 cGy produz falência ovárica em virtualmente todas as doentes com mais de 40 anos, mas há diferenças individuais significativas na sensibilidade (Anasti JN, 1998; Kalantaridou SN, *et al.*, 1998). Existem evidências de que os ovários na pré-puberdade apresentam maior grau de resistência a este tipo de toxicidade (Beerendonk CC, Braat DD, 2005).

As diversas classes de fármacos utilizados na quimioterapia também comprometem as gónadas, principalmente a estrutura e a função das células da granulosa e os ovócitos, sendo este efeito droga, dose e idade dependente (Goswami D,

Conway GS, 2005). Inicialmente, a quimioterapia destrói as células da granulosa e da teca em proliferação, as quais são os componentes primários dos folículos em desenvolvimento. Posteriormente, e em especial com os agentes alquilantes, há alteração do ADN das células dos folículos primordiais não proliferativos (Anasti JN, 1998).

As cirurgias pélvicas também podem levar à IOP a partir do comprometimento do suprimento sanguíneo ou como sequela de processos inflamatórios. Cirurgias que envolvam órgãos mais distantes, como por exemplo o apêndice, não estão associadas a comprometimento da função ovárica (Conway GS, 2000). Mais recentemente, a embolização da artéria uterina para o tratamento dos leiomiomas uterinos tem sido associada à diminuição da fertilidade e a complicações durante a gravidez, assim como à diminuição da função ovárica e IOP em até 14% dos casos (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Clinical Practice Guidelines, 2004).

Toxinas e agentes virais

O fumo do tabaco, através do hidrocarboneto policíclico aromático encontrado no cigarro, causa a destruição dos ovócitos, levando à falência ovárica permanente em animais de laboratório (Matikainen T, *et al.*, 2001). Embora mulheres fumadoras apresentem a menopausa mais cedo em relação às não fumadoras, ainda faltam estudos que comprovem que essa condição se dá pelo efeito directo do tabaco (di Prospero, *et al.*, 2004).

Em relação ao comprometimento ovárico como consequência de toxinas, infecções virais, metais pesados e produtos químicos, ainda faltam estudos em humanos que sejam suficientemente esclarecedores.

Défices enzimáticos

A redução dos níveis de estrogénio devido a défices nas enzimas envolvidas na esteroidogénese ovárica causa atraso pubertário, amenorreia primária e níveis aumentados de gonadotrofinas, apesar da presença de folículos primordiais (Nelson LM, *et al.*, 2005). Trata-se, portanto, de um exemplo de IOP por disfunção folicular.

Exemplos de enzimas cujas deficiências estão envolvidas na redução da síntese de estradiol pelo ovário são a 17- α hidroxilase, a 17-20 desmolase, a colesterol-desmolase e a aromatase.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O desenvolvimento pós-pubertário da insuficiência ovárica, caracterizado por um quadro de amenorreia secundária geralmente precedido em meses ou anos por períodos de irregularidades menstruais, representa a grande maioria dos casos de IOP (Santoro N, 2003).

As formas mais severas de insuficiência ovárica hipergonadotrófica apresentam-se como ausência de desenvolvimento pubertário e amenorreia primária (Timmreck LS, Reindollar RH, 2003; Hickey M, Balen A, 2003). O quadro clínico é caracterizado por atraso pubertário com ausência de maturação sexual e velocidade de crescimento reduzida. Hirsutismo moderado pode estar presente devido à acção dos androgénios produzidos pela supra-renal. A amenorreia primária ocorre em cerca de 10% dos casos de IOP (Rebar RW, Connolly HV, 1990).

A prevalência de IOP em doentes com amenorreia primária é de 10-28%, sendo de 4-18% em doentes com amenorreia secundária (Anasti JN, 1998; Van Kasteren YM, Hundscheid RD, *et al.*, 1999).

Não há uma história menstrual característica de IOP (Nelson LM, *et al.*, 1996). Os sintomas podem variar consideravelmente de doente para doente e este distúrbio pode ocorrer de forma abrupta ou desenvolver-se gradualmente ao longo de vários anos. O início preciso da IOP é difícil de determinar na maioria dos casos porque a evolução é muitas vezes intermitente e imprevisível, com períodos de retorno à normalidade com ocorrência de ciclos menstruais ovulatórios. Esta variabilidade contribui para que o diagnóstico de IOP seja muitas vezes atrasado.

Tal como no caso da menopausa fisiológica, a IOP é caracterizada clinicamente pelo aparecimento de manifestações relacionadas com o hipoestrogenismo, como afrontamentos, suores nocturnos, intolerância ao calor, palpitações, irritabilidade, ansiedade, depressão, distúrbios do sono, diminuição da libido, alterações cutâneas e capilares, atrofia do tracto urogenital e fadiga. É de referir a existência de uma grande variabilidade individual no quadro clínico apresentado, constatando-se que nem todas as doentes têm sintomas de défice estrogénico, o que em parte poderá ser explicado pela presença de função ovárica intermitente.

A infertilidade feminina é uma consequência óbvia da IOP. O hipoestrogenismo prolongado associado à falência ovárica pode levar ao aparecimento precoce de osteopenia e osteoporose e suas consequências. Para além disso, o défice de hormonas sexuais representa um importante factor de risco para doenças neurológicas, metabólicas e cardiovasculares como a doença de Alzheimer, a hipercolesterolemia e a doença isquémica.

Foram associadas outras disfunções endócrinas à IOP, isoladamente ou como parte de poliendocrinopatias, nomeadamente nos casos de etiologia auto-imune (Quadro 4).

Quadro 4 – Falências endócrinas associadas a IOP

Hipotiroidismo
Insuficiência supra-renal
Diabetes Mellitus tipo 1
Hipoparatiroidismo
Hipopituitarismo

(Isoladamente ou como parte de síndrome poliglandular auto-imune)

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de IOP é baseado na história clínica, caracterizada essencialmente pela presença de irregularidades menstruais e/ou amenorreia, e pela demonstração de níveis baixos de hormonas ováricas e níveis elevados de gonadotrofinas (amenorreia hipergonadotrófica).

Não foram estabelecidos critérios diagnósticos consensuais de IOP. Uma definição frequentemente utilizada defende que deverão existir pelo menos 4 meses de amenorreia para que o diagnóstico de IOP seja considerado (Rebar RA, Connolly HV, 1990; Nelson LM, *et al.*, 1996). Contudo, dado que cerca de 50% das mulheres com IOP apresentam função ovárica intermitente com menstruações intermitentes e imprevisíveis, em vez de amenorreia completa, uma definição mais prática consiste no diagnóstico de IOP perante 4 meses ou mais de irregularidades menstruais (amenorreia, oligomenorreia, menorragias ou metrorragias) associado a níveis de FSH compatíveis com menopausa (níveis séricos de FSH superiores a 40UI/L, repetidos pelo menos duas vezes com pelo menos 1 mês de intervalo) (Nelson LM, 2009).

A história clínica deve excluir causas iatrogénicas, nomeadamente cirurgia(s) pélvica(s) prévia(s) e tratamentos de quimio ou radioterapia, bem como infeções (varicela, parotidite infecciosa ou infeção por citomegalovírus) ou doenças auto-imunes. Deve ser pesquisada história familiar de menopausa antes dos 40 anos ou entre

os 40 e os 45 anos e história familiar de doenças auto-imunes em geral. Deve ser averiguada a eventual presença de casos familiares de atraso mental em homens, que poderão apontar para a possibilidade destas doentes serem portadoras da pré-mutação responsável pela síndrome do X frágil.

Ao exame físico, deve prestar-se particular atenção à estatura da doente, bem como à presença de estigmas de síndrome de Turner ou sugestivos de outras etiologias específicas. A classificação do grau de desenvolvimento pubertário e o exame clínico da tiróide são igualmente fundamentais. O achado de ovários aumentados é sugestivo de ooforite linfocítica compatível com uma etiologia auto-imune ou de défices de enzimas da esteroidogénese.

Após exclusão da gravidez, a avaliação inicial de uma amenorreia deve incluir, no mínimo, o doseamento de prolactina, FSH e TSH (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004). Se os níveis de FSH forem compatíveis com menopausa, o doseamento de FSH deverá ser repetido pelo menos um mês depois juntamente com o doseamento de estradiol, o qual poderá ser dispensado perante sintomatologia vasomotora ou outros sinais evidentes de défice estrogénico. O teste do progestativo, inicialmente utilizado para diagnóstico da função ovárica, não é actualmente recomendado. Cerca de 50% das mulheres com IOP apresentam hemorragia de privação em resposta a este teste (apesar da presença de gonadotrofinas compatíveis com menopausa) pelo que confiar no seu resultado irá apenas contribuir para o atraso do diagnóstico (Rebar RW, Connolly HV, 1990).

Poderão igualmente ter um papel no diagnóstico, embora não sejam considerados essenciais, os doseamentos de inibina B e de hormona anti-mulleriana. Estas hormonas são produzidas pelas células granulosas dos folículos pré-antrais e pequenos folículos antrais e a sua diminuição está relacionada com uma diminuição da

reserva folicular (Santoro N, 2003). Na IOP são encontrados valores diminuídos de ambas estas hormonas compatíveis com pós-menopausa.

O diagnóstico diferencial deve incluir outras causas de amenorreia, nomeadamente por insuficiência ovárica secundária (hipogonadismo hipogonadotrófico) (Quadro 6).

Uma vez feito o diagnóstico, exames mais específicos serão solicitados para tentar esclarecer a etiologia, nomeadamente para exclusão de causas auto-imunes.

Dada a associação de IOP com doenças tiroideias auto-imunes, mais frequentemente tiroidite de Hashimoto, está recomendado o doseamento de TSH, de hormonas tiroideias e de anticorpos anti-tiróideus (Kim TJ, *et al.*, 1997)

Sugere-se igualmente a detecção de anticorpos supra-renais como meio de rastreio para detectar auto-imunidade supra-renal em mulheres jovens com IOP espontânea, dada a associação já descrita entre estas condições. Na teoria, são esperados anticorpos supra-renais positivos na avaliação inicial se o mecanismo responsável pela IOP for a auto-imunidade esteroidogénica. Existe um risco de cerca de 50% de desenvolvimento de insuficiência supra-renal em mulheres com auto-imunidade supra-renal (Betterle C, *et al.*, 1997). Doentes com anticorpos supra-renais positivos devem ser avaliadas anualmente através de um teste de estimulação com hormona adrenocorticotrófica (ACTH) (Nelson LM, 2009). Não existem dados suficientes para definir a correcta abordagem nas doentes com anticorpos supra-renais negativos na avaliação inicial. Se ambos os testes para a auto-imunidade supra-renal (imunofluorescência indirecta e imunoprecipitação de 21-hidroxilase) forem negativos na avaliação inicial, uma estratégia razoável seria a de não repetir os testes, excepto se for clinicamente indicado (Nelson LM, 2009), devendo as doentes ser educadas a

reconhecer os sintomas de falência supra-renal, avaliando-se a função da supra-renal sempre que a clínica o justifique.

Outras doenças auto-imunes estão associadas a IOP tais como miastenia gravis, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistémico. No entanto, estas associações são menos frequentes, pelo que não está indicada a sua pesquisa na abordagem inicial destas doentes, excepto nos casos em que existe clínica sugestiva.

A ecografia pélvica, preferencialmente realizada por via endovaginal, pode identificar a presença e determinar o volume dos folículos ováricos. Cerca de 25 a 40% das doentes com IOP apresentam folículos ováricos à ecografia pélvica (Nelson LM, *et al.*, 1994).

Todas as doentes com diagnóstico de IOP devem efectuar cariótipo, dada a frequência de anomalias cromossómicas detectadas nestas mulheres (Laml T, *et al.*, 2002). O aconselhamento genético e a detecção de pré-mutação *FMRI* devem ser oferecidos em caso de história familiar de IOP, atraso mental, demência, tremor ou ataxia ou outros sintomas similares aos descritos para a doença de Parkinson (Wittenberger MD, *et al.*, 2007).

O papel da biópsia ovárica no diagnóstico e prognóstico da IOP é controverso. Revela-se importante para a determinação de uma etiologia auto-imune, embora nenhum tratamento específico seguro e eficaz possa ser oferecido para esta etiologia. A biópsia ovárica com ausência de folículos pode representar apenas uma amostra inadequada de tecido, havendo relatos de gravidez em doentes com biópsia negativa (Laml T, *et al.*, 2002), assim como a presença deles não implica uma resposta positiva a tratamentos de indução de ovulação (Massin N, *et al.*, 2004). Assim sendo, a biópsia ovárica não deve ser um procedimento de rotina na avaliação diagnóstica de doentes com IOP.

Quadro 5 – Abordagem diagnóstica da IOP

História clínica	Data da última menstruação espontânea Antecedentes de cirurgia pélvica, irradiação pélvica ou quimioterapia Sintomas de insuficiência supra-renal (hipotensão ortostática, hiperpigmentação cutânea, fadiga inexplicada, desejo de sal, dor abdominal, anorexia) Sintomas de hipotireoidismo História familiar de IOP, atraso mental em homens (sugestivo de síndrome de X frágil) e distúrbios auto-imunes
Exame físico	Sinais de hipoestrogenismo Ovários aumentados Estigmas de síndrome de Turner ou de outras síndromes genéticas (baixa estatura, pescoço alado, baixa implantação das orelhas, baixa implantação posterior do cabelo, cubito valgus, peito em escudo, 4º e 5º metacarpos curtos) Sinais de doenças auto-imunes, doença de Addison e hipotireoidismo
Exames complementares de diagnóstico	Teste de gravidez FSH, LH, estradiol Glicémia em jejum, eletrólitos e creatinina Cariótipo Rastreamento de pré-mutação de FMR1 (síndrome de X frágil) TSH, T4 livre Anticorpos anti-tiróideus Anticorpos séricos anti-supra-renal Ecografia pélvica preferencialmente por via endovaginal Densitometria óssea

Quadro 6 – Diagnóstico diferencial de IOP

Causas de insuficiência ovárica secundária (hipogonadismo hipogonadotrófico)
Distúrbios alimentares, exercício, distúrbios psiquiátricos, doenças crônicas debilitantes
Fármacos
Tumores hipofisários (prolactinomas ou outros tumores que secretem hormonas hipofisárias como a síndrome de Cushing ou a acromegalia)
Necrose hipofisária (síndrome de Sheehan)
Tumores hipotalâmicos
Craniofaringioma
Síndrome de Kallman
Processos hipotalâmicos infiltrativos como a sarcoidose

TERAPÊUTICA

A abordagem terapêutica da doente com IOP envolve o apoio emocional, a terapêutica hormonal de substituição, o planeamento familiar (terapêutica contraceptiva/abordagem da infertilidade) e a prevenção e/ou tratamento de doenças associadas ou decorrentes do hipoestrogenismo.

Suporte emocional

A IOP, e especialmente a infertilidade a ela associada, é um diagnóstico muitas vezes inesperado e que interfere negativamente com o bem-estar físico e psíquico das mulheres afectadas. O efeito é ainda mais negativo se a causa da IOP for desconhecida. Timidez, ansiedade social, baixa auto-estima e percepção de baixo nível de apoio social são mais frequentes em mulheres com o diagnóstico de IOP espontânea do que em mulheres sem este tipo de diagnóstico (Schmidt PJ, *et al.*, 2006). Muitas mulheres referem experienciar problemas emocionais graves e pretendem auxílio para lidar com as sequelas emocionais, embora poucas o peçam. Assim sendo, as doentes com IOP devem ser informadas de forma clara sobre o diagnóstico e encorajadas a pedir apoio emocional de forma a diminuir o impacto pessoal e social associado.

Terapêutica hormonal de substituição

Ao contrário da terapêutica hormonal da mulher na pós-menopausa fisiológica, na IOP ainda não estão disponíveis estudos controlados a longo prazo que comparem a segurança e a eficácia dos vários compostos e tipos de terapêutica existentes e que avaliem os riscos concretos associados, tais como a ocorrência de eventos cardiovasculares e de cancro de mama. Considera-se não recomendada a utilização de

estudos realizados em mulheres menopáusicas como o *Women's Health Initiative* (WHI) para basear o tratamento destas mulheres mais jovens.

Independentemente da etiologia da IOP, todas as doentes com este diagnóstico devem receber terapêutica hormonal de substituição com estrogénio e/ou progestativo (Christin-Maitre S, 2008). A terapêutica hormonal na IOP prende-se com a necessidade de substituição das hormonas ováricas numa situação de evidente hipogonadismo precoce, de modo a evitar a sintomatologia associada (como sintomas vasomotores, alterações de humor, fadiga e disfunção sexual), bem como as consequências a curto e longo prazo (como as alterações cutâneas, a atrofia urogenital, a osteoporose e a doença cardiovascular). Este conceito também fundamenta o tempo de utilização da terapêutica hormonal, a qual deve ser continuada até aos 50 anos, idade média da menopausa, altura em que deverá ser reavaliada a necessidade de manutenção desta terapêutica (Nelson LM, *et al.*, 2005). Não existindo estudos que avaliem qual o melhor composto (estrogénio e progestativo) em termos de eficácia e segurança e respectivo regime de administração (sequencial ou contínuo), a abordagem terapêutica da IOP deverá ser individualizada.

Os estrogénios podem ser utilizados por via oral, transdérmica e vaginal. A via oral é a mais utilizada, possivelmente pelo menor custo e pelo maior conhecimento existente acerca desta forma de administração. A via transdérmica tem-se mostrado uma excelente opção por ser de fácil aplicação, rapidamente absorvida e metabolizada com a vantagem de evitar a primeira passagem hepática, estando associada a menor taxa de efeitos secundários (Henzl MR, Loomba PK, 2003). A via vaginal oferece uma absorção predominantemente local, a partir de cremes e comprimidos, e é geralmente utilizada como complemento das outras vias de administração. A dose de estrogénio a ser prescrita deve ser eficaz para tratar a sintomatologia associada ao hipoestrogenismo,

devendo alcançar níveis séricos de estradiol correspondentes aos de um ciclo menstrual normal, ou seja, próximo de 100pg/ml, o que na prática clínica corresponde a doses maiores do que aquelas normalmente utilizadas para o alívio dos sintomas vasomotores nas mulheres na pós-menopausa fisiológica. Assim, doses de 2mg de estradiol oral ou 100µg de estradiol transdérmico podem ser necessárias (Nelson LM, 2009).

Os progestativos são utilizados na terapêutica hormonal de substituição de doentes com IOP e presença de útero para contrapor o efeito proliferativo do estrogénio sobre o endométrio, evitando assim a hiperplasia endometrial. Estão disponíveis para uso por via oral, transdérmica e intra-uterina, estando as suas acções e efeitos adversos relacionados com as diferenças no seu metabolismo. No caso das vias de administração oral ou transdérmica, as doses necessárias de progestativo dependem do regime hormonal a ser administrado, ou seja, se sequencial (10 a 14 dias por mês) ou contínuo e do tipo de hormona disponível. A escolha do regime hormonal a ser usado dependerá do desejo da doente em ter ou não hemorragia de privação. A via intra-uterina revela-se vantajosa, sendo uma opção cada vez mais frequente.

Os estrogénios utilizados para o tratamento da IOP não suprimem a ovulação mesmo em regimes contínuos e conseqüentemente não têm efeito contraceptivo, uma vez que nem sempre normalizam os níveis de gonadotrofinas. Ao diminuírem a LH impedem a luteinização inadequada dos folículos restantes, podendo aumentar a probabilidade de gravidez. Assim, é preferível optar-se por esquemas sequenciais, pois perante um atraso menstrual deve-se suspender a terapêutica imediatamente até excluir uma gravidez.

Quanto aos androgénios, não existem estudos suficientes que justifiquem a reposição de rotina. Poderão estar indicados na presença de fadiga persistente ou diminuição da libido que não respondem a estrogénioterapia. Embora tenham sido

descritos níveis circulantes de androgénios inferiores em mulheres jovens com IOP em comparação com mulheres normais, os valores foram limítrofes ou discretamente abaixo dos limites inferiores da normalidade, pelo que o significado clínico deste dado não está ainda bem definido (Bachelot A, *et al.*, 2005).

Algumas doentes preferem utilizar o contraceptivo oral como terapêutica, por considerarem a sua utilização mais prática. No entanto, deve-se ter em conta que as doses de estrogénio e progestativos contidos nessas formulações são fixas, estão acima do necessário para uma reposição fisiológica e, na maioria das apresentações, deixam uma janela de uma semana sem estrogénios, o que é inadequado nestas doentes (Goswami D, Conway GS, 2005). Para além disso, o efeito contraceptivo é inferior ao que se verifica em mulheres sem esta condição. Assim sendo, a terapêutica com contraceptivos orais não deve ser uma opção de primeira linha.

Planeamento familiar

Terapêutica contraceptiva

A gravidez nas doentes com IOP ocorre como consequência da flutuação dos níveis hormonais, fazendo com que as células da granulosa se tornem sensíveis à FSH com conseqüente crescimento folicular e ovulação, mesmo em mulheres a utilizar contraceptivo oral (Check JH, *et al.*, 1989). A ineficácia da contracepção oral poderá também ser explicada pela falha do contraceptivo oral em suprimir os níveis elevados de FSH característicos desta patologia.

Deste modo, as doentes que pretendem evitar uma gravidez devem utilizar preferencialmente um método de barreira ou se possível um dispositivo intra-uterino.

Infertilidade

A infertilidade não deve ser considerada definitiva ou irreversível numa mulher com IOP, dado o carácter evolutivo intermitente e imprevisível que caracteriza esta patologia. No entanto, apenas cerca de 5 a 10% das mulheres com IOP têm uma gravidez (Van Kasteren YM, Schoemaker J, 1999). Estas gravidezes ocorrem quase exclusivamente em mulheres com amenorreia secundária, enquanto nas doentes com amenorreia primária a prevalência de gravidez é quase nula (Goswami D, Conway GS, 2005). A taxa de abortamento é semelhante à da população normal (Van Kasteren YM, Schoemaker J, 1999).

Existem múltiplas evidências de ineficácia do uso de terapêuticas indutoras da ovulação como o citrato de clomifeno ou as gonadotrofinas na restauração da função ovárica em doentes com IOP (Bidet M, *et al.*, 2008). A opção terapêutica mais válida para a infertilidade destas doentes é a fertilização *in vitro* (FIV) com ovócito de dadora, cujas taxas de gravidez chegam a 50% por ciclo (Paulson RJ, *et al.*, 1997). A criopreservação de ovócitos, tecido ovárico ou embriões representa uma alternativa promissora para mulheres que serão submetidas a tratamento de quimioterapia ou radioterapia da região pélvica. Existem igualmente evidências de protecção da função ovárica com terapêutica com análogos de GnRH concomitante à quimioterapia (Blumenfeld, *et al.*, 2002). A adopção constitui igualmente uma opção que deverá ser discutida com o casal.

Prevenção de osteoporose e doença cardiovascular

As doentes com IOP representam uma população com maior risco potencial para o desenvolvimento de osteoporose e consequentes fracturas associadas, sendo justificável o uso de medidas preventivas e terapêuticas. Apesar de não haver estudos

prospectivos que avaliem o impacto da estrogenerioterapia sobre fracturas em mulheres com IOP, evidências sugerem que a terapêutica hormonal de substituição aumenta a densidade mineral óssea independentemente da dose, via de administração ou regime terapêutico.

Para além da terapêutica hormonal, devem ser associadas medidas de prevenção que consistem em actividade física diária, dieta adequada em cálcio (dose diária recomendada de 1200mg) e vitamina D (valor sérico de 25-hidroxivitamina D mínimo de 30ng/ml ou 75nmol/l), assim como evicção de condições que promovam a perda óssea como o tabagismo e o abuso de bebidas alcoólicas (Eastell R, 2003). Em caso de deficiência poderá estar indicada a suplementação com cálcio e vitamina D (800-1200UI) (North American Menopause Society, 2006). A monitorização da densidade mineral óssea por densitometria pode ajudar a identificar as mulheres com osteoporose que poderão beneficiar de outro tipo de terapêutica dirigida. De referir que os bifosfonatos não são adequados se a gravidez for possível, uma vez que têm sobrevida óssea longa e não são conhecidos os seus efeitos no feto (Drake MT, *et al.*, 2008).

Estudos epidemiológicos sugerem igualmente que mulheres com IOP apresentam maior risco para mortalidade de causa cardiovascular, pela disfunção endotelial que apresentam comparativamente com as mulheres que têm uma função ovárica íntegra, sugerindo-se que a aterosclerose se inicia precocemente nestas mulheres (Kalantaridou SN, *et al.*, 2006). No entanto, existem evidências de que esta alteração pode ser reversível com terapêutica hormonal. São necessários mais estudos para esclarecer se esta recuperação endotelial significa ou não redução dos eventos cardiovasculares.

PROGNÓSTICO

As mulheres com o diagnóstico de IOP apresentam morbidade e mortalidade mais elevada relativamente às mulheres que desenvolvem menopausa após os 40 anos (Snowdon DA, *et al.*, 1989).

A morbidade e mortalidade presentes nestas doentes estão relacionadas com o maior risco de osteoporose e de doenças cardiovasculares e suas consequências. Para além disso, estas doentes muitas vezes apresentam outras doenças associadas como hipotireoidismo, doença de Addison, diabetes tipo 1, anemia perniciosa ou lúpus. O diagnóstico desta patologia tem um impacto negativo contribuindo igualmente para a grande taxa de depressão registada.

Metade das mulheres com o diagnóstico de IOP apresentam função ovárica, quando esta é definida por níveis de estradiol superiores a 50 pg/ml, e aproximadamente 20% delas ovulam, se considerados níveis de progesterona iguais ou superiores a 3 ng/ml. Em 5 a 10% dos casos ocorre gravidez (Nelson LM, *et al.*, 2005). Alguns factores estão associados a uma probabilidade maior de gravidez tais como a presença de doseamentos flutuantes de FSH, a identificação de folículos ováricos na ecografia e a associação com auto-imunidade ou quimioterapia (Conway GS, 2000). Na maioria dos casos, as remissões da IOP são temporárias e a probabilidade destas ocorrerem diminui com o aumento do tempo de duração do diagnóstico (Nelson LM, *et al.*, 2009).

Referências bibliográficas

Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, Kaskikari R, Sankila EM, Leivaslaiho H, Engel AR, Nieschlag E, Huhtaniemi I, de la Chapelle A (1995) Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 82:959-68.

Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J (1990) Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 322:1829-36.

Anasti JN (1998) Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 70(1):1-15.

Bachelot A, Meduri G, Massin N, Misrahi M, Kuttann F, Touraine P (2005) Ovarian steroidogenesis and serum androgen levels in patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 90(4):2391-6.

Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM (2002) Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod* 17:2096-100.

Beerendonk CC, Braat DD (2005) Present and future options for the preservation of fertility in female adolescents with cancer. *Endocr Dev* 8:166-75.

Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 23(3):327-64.

Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F (2004) Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 137:225-33.

Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, *et al.* (1997) Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 82:932-8.

Bidet M, Bachelot A, Touraine P (2008) Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agents. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 20:416-20.

Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, Epelbaum R, Rowe JM (2002) Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 13 (Suppl 1):138-47.

Check JH, Chase JS, Spence M (1989) Pregnancy in premature ovarian failure after therapy with oral contraceptives despite resistance to previous human menopausal gonadotropin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 160(1):114-5.

Christin-Maitre S (2008) The role of hormone replacement therapy in the management of premature ovarian failure. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism* 4:60-1.

Conway GS (1996) Clinical manifestations of genetic defects affecting gonadotrophins and their receptors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45(6):657-63.

Conway GS (2000) Premature ovarian failure. *British Medical Bulletin* 56(3):643-9.

Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF (1986) Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 67:604-6.

di Pasquale E, Rossetti R, Marozzi A, Bodega B, Borgato S, Cavallo L, *et al.* (2006) Identification of new variants of human BMP15 gene in a large cohort of women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 91(5):1976-9.

di Prospero F, Luzi S and Iacopini Z (2004) Cigarette smoking damages women's reproductive life. *Reprod Biomed Online* 8:246-7.

Drake MT, Clarke BL, Khosla S (2008) Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 83:1032-45.

Dube JL, Wang P, Elvin J, Lyons KM, Celeste AJ, Matzuk MM (1998) The bone morphogenetic protein 15 gene is X-linked and expressed in oocytes. *Mol Endocrinol* 12(12):1809-17.

Eastell R (2003) Management of osteoporosis due to ovarian failure. *Med Pediatr Oncol* 41(3):222-7.

Eisenbarth GS (2004) Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 350:2068-79.

Fonte Kohek MB, Batista MC, Russell AJ, Vass K, Giacaglia LR, Mendonça BB, *et al.* (1998) No evidence of the inactivating mutation (C566T) in the follicle-stimulation hormone receptor gene in Brazilian women with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 70(3):565-7.

Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bene MC (2003) Premature ovarian failure in galactosaemia: pathophysiology and clinical management. *Pathol Biol (Paris)* 51:47-56.

Goswami D, Conway GS (2005) Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 11(4):391-410.

Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V (2003) Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril* 80(4):1052-4.

Henzl MR, Loomba PK (2003) Transdermal delivery of sex steroids for hormone replacement therapy and contraception. A review of principles and practice. *J Reprod Med* 48(7):525-40.

Hickey M, Balen A (2003) Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update* 9:493-504.

Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA (1997) Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 18:107-34.

Hundscheid RD, Sistermans EA, Thomas CM, Braat DD, Straatman H, Kiemeny LA (2000) Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X premutations. *Am J Hum Genet* 66(2):413-8.

Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM (1998) Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:989-1006.

Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, Makrigiannakis A, Michalis L, Chrousos GP (2006) Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen-progesterone replacement. *Trends Endocrinol Metab* 17(3):101-9.

Kauffman RP, Castracane VD (2003) Premature ovarian failure associated with autoimmune polyglandular syndrome: pathophysiological mechanisms and future fertility. *J Womens Health (Larchmt)* 12:513-20.

Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM (1997) Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 89:777-9.

Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal E (2002) Genetic disorders in premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 8(4):483-91.

Laml T, Schulz-Lobmeyr I, Obruca A, Huber JC and Hartmann BW (2000) Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol* 14:292-302.

Loughlin SA, Redha A, McIver J, Boyd E, Carothers A, Connor JM (1991) Analysis of the origin of Turner's syndrome using polymorphic DNA probes. *J Med Genet* 28(3):156-8.

Massin N, Gougeon A, Meduri G, Thibaud E, Laborde K, Matuchansky C, *et al.* (2004) Significance of ovarian histology in the management of patients presenting a premature ovarian failure. *Hum Reprod* 19(11):2555-60.

Matikainen T, Perez GI, Jurisicova A, Pru JK, Schlezinger JJ, Ryu HY, *et al.* (2001) Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. *Nat Genet* 28(4):355-60.

Matthijs G, Schollen E, Pardon E, Veiga da Cunha M, Jaeken J, Cassiman J, *et al.* (1997) Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nat Genet* 16:88-92.

Meduri G, Touraine P, Beau I, Lahuna O, Desroches A, Vacher-Lavenu MC, Kuttent F, Misrahi M (2003) Delayed puberty and primary amenorrhea associated with a novel mutation of the human follicle-stimulating hormone receptor: clinical, histological, and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3491-8.

Nelson LM (2009) Primary Ovarian Insufficiency. *N Eng J Med* 360(6):606-14.

Nelson LM, Anasti JN, Flack MR (1996). Premature ovarian failure. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Philadelphia, Lippincott-Raven:1393-410.

Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, *et al.* (1994) Development of luteinized Graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1470-5.

Nelson LM, Covington SN, Rebar RW (2005) An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 83(5):1327-32.

North American Menopause Society (2006) The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 13:862-77.

Oley C, Baraitser M (1988) Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome (BPES syndrome). *J Med Genet* 25(1):47-51.

Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, Sauer MV (1997) Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum Reprod* 12(4):835-9.

Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Qian C, Nelson LM, *et al.* (1994) Molecular and cytogenetic studies of an X autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 52(1):19-26.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2004) Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 82 Suppl 1:S33-S39.

Rebar RW, Cedars MI (1992) Hypergonadotropic forms of amenorrhea in young women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:173-91.

Rebar RW, Connolly HV (1990) Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 53:804-10.

Rousseau-Merck MF, Atger M, Loosfelt H, Milgrom E, Berger R (1993) The chromosomal localization of the human follicle-stimulating hormone receptor gene (FSHR) on 2p21-p16 is similar to that of the luteinizing hormone receptor gene. *Genomics* 15(1):222-4.

Santoro N (2003) Mechanisms of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol* 64:87-92.

Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA (2006) Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA* 295:1374-6.

Sedmak DD, Hart WR, Tubbs RR (1987) Autoimmune oophoritis: a histopathologic study of involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate. *Int J Gynecol Pathol* 6(1):73-81.

Shelling AN, Burton KA, Chand AL, van Ee CC, France JT, Farquhar CM, *et al.* (2000) Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. *Hum Reprod* 15(12):2644-9.

- Shelling AN (2010) Premature ovarian failure. *Reproduction* 140:633-41.
- Simpson JL, Rajkovic A (1999) Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 89(4):186-200.
- Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, *et al.* (1989) Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health* 79(6):709-14.
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) Clinical Practice Guidelines (2005) Uterine fibroid embolization (UFE). Number 150, October 2004. *J Gynaecol Obstet* 89(3):305-18.
- Sundblad V, Chiauzzi VA, Escobar ME, Dain L, Charreau EH (2004) Screening of FSH receptor gene in Argentine women with premature ovarian failure (POF). *Mol Cell Endocrinol* 222(1/2):53-9.
- Sybert PV, McCauley E (2004) Turner's syndrome. *N Engl J Med* 351:1227-38.
- Therman E, Laxova R, Susman B (1990) The critical region on the human Xq. *Hum Genet* 85(5):455-61.
- Timmreck LS, Reindollar RH (2003) Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am* 30:287-302.
- Touraine P, Beau I, Gougeon A, Meduri G, Desroches A, Pichard C, Detoeuf M, Paniel B, Prieur M, Zorn JR, Milgrom E, Kuttann F, Misrahi M (1999) New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype. *Mol Endocrinol* 13:1844-54.
- Van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD (1999) Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 14:2455-9.
- Van Kasteren YM, Schoemaker J (1999) Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 5:483-92.
- Vilorde LC, Moretto M, Kohek MBF, Spritzer PM (2007) Falência ovariana prematura: Aspectos atuais. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51/6:921-9.
- Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN (1990) Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis* 13(6):802-18.
- Welt CK (2008) Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68:499-509.
- Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, *et al.* (2007) The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 87:456-65.