



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**BEATRIZ CADILHA GONÇALVES**

***Insuficiência Ovária Prematura - do diagnóstico à terapêutica***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
FERNANDA PATRÍCIA ANTUNES DOS SANTOS

MARÇO 2024



# INSUFICIÊNCIA OVÁRICA PREMATURA - DO DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA

Artigo de Revisão Narrativa

Autor: Beatriz Cadilha Gonçalves<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Email: beatrizcadilhag@gmail.com

Orientadora: Fernanda Patrícia Antunes dos Santos<sup>2,3</sup>

<sup>2</sup> Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 3004-561 Coimbra, Portugal

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Email: fernada.patricia.a.santos@gmail.com

Trabalho final do 6º ano médico com vista à obtenção do grau de Mestre no âmbito do curso de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Área Científica: Ginecologia

Março 2024 - Coimbra

***“A vida tem um fim. Mas o Amor não.”***

*- Mitch Albom*

## ÍNDICE

<b>1. ABREVIATURAS</b> .....	<b>5</b>
<b>2. RESUMO</b> .....	<b>7</b>
<b>3. ABSTRACT</b> .....	<b>8</b>
<b>4. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>5. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>10</b>
<b>6. ETIOLOGIA</b> .....	<b>11</b>
<b>7. CAUSAS</b> .....	<b>11</b>
7.1. AUTOIMUNES.....	11
7.2. GENÉTICAS.....	13
7.3. INFECIOSAS.....	17
7.4. IATROGÉNICAS.....	18
7.5. FATORES AMBIENTAIS.....	18
<b>8. DIAGNÓSTICO</b> .....	<b>19</b>
8.1. ANAMNESE.....	20
8.2. MÉTODOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO.....	20
8.3. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.....	21
<b>9. MANIFESTAÇÕES E COMPLICAÇÕES</b> .....	<b>21</b>
9.1. FERTILIDADE.....	22
9.2. PATOLOGIA CARDIOVASCULAR.....	22
9.3. PATOLOGIA ÓSSEA.....	23
9.4. PATOLOGIA UROGENITAL E IMPACTO NA VIDA SEXUAL.....	23
9.5. IMPACTO PSICOSSOCIAL.....	23
9.6. IMPACTO COGNITIVO.....	24
<b>10. TRATAMENTO</b> .....	<b>25</b>
10.1. TERAPÊUTICA HORMONAL.....	25

10.2.	TRATAMENTO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS.....	27
10.3.	ETAPAS E MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO.....	29
<b>11.</b>	<b>PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE.....</b>	<b>29</b>
11.1.	CRIOPRESERVAÇÃO DE OVÓCITOS.....	29
11.2.	CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVÁRICO .....	30
<b>12.</b>	<b>NOVAS TERAPÊUTICAS .....</b>	<b>30</b>
12.1.	ATIVÇÃO DE FOLÍCULOS QUIESCENTES .....	30
12.2.	CÉLULAS ESTAMINAIS.....	31
<b>13.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>32</b>
<b>14.</b>	<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>33</b>
<b>15.</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>34</b>

## 1. ABREVIATURAS

**21OH-Ab** - Anticorpos anti-21-hidroxilase

**AAO** - Anticorpos anti-ovários

**ACA** - Anticorpos anti-córtex adrenal

**ACE** - Anticorpos anti-células produtoras de esteroides

**Anti-TPO** - Anticorpos anti-peroxidase

**ATM** - *Ataxia telangiectasia mutated*

**BMP15** - *Bone morphogenetic protein 15*

**BPES** - Blefarofimose-ptose-epicanto inverso

**CG** - Células da granulosa

**CMV** - Citomegalovírus

**CT** - Colesterol total

**DA** - Doença de Addison

**DCV** - Doença cardiovascular

**DMO** - Densidade mineral óssea

**ESHRE** - Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (*European Society of Human Reproduction and Embryology*)

**FMR1** - *Fragile X mental retardation 1*

**FMRP** - *Fragile X mental retardation protein*

**FOXL2** - *Forkhead transcription factor L2*

**FSH** - Hormona folículo-estimulante (*Follicle-stimulating hormone*)

**GALT** - *Galactose-1-fosfatase uridil transferase*

**HAM** - Hormona anti-mülleriana

**HDL** - *High-density lipoprotein*

**HIV** - Vírus da imunodeficiência humana (*Human immunodeficiency virus*)

**IOP** - Insuficiência ovária prematura

**iPSCs** - Células estaminais pluripotentes induzidas (*Induced pluripotent stem cells*)

**LDL** - *Low-density lipoprotein*

**MSCs** - Células estaminais mesenquimatosas (*Mesenchymal stem cells*)

**NK** - Células *natural killer*

**PGRMC1** - *Progesterone receptor membrane component 1*

**SPA** - Síndrome poliglandular autoimune

**ST** - Síndrome de Turner

**TH** - Terapia hormonal

**TSH** - Hormona estimulante da tiroide (*Thyroid-stimulating hormone*)

**TEV** - Tromboembolismo venoso



## 2. RESUMO

A Insuficiência Ovária Prematura (IOP) trata-se de uma patologia que afeta mulheres com menos de 40 anos e tem uma prevalência de aproximadamente 1%. Esta resulta da perda de função ovária consequente a diversos mecanismos. A sua sintomatologia deve-se sobretudo ao déficit de estrogénios que predispõem a alterações cardiovasculares, ósseas e sexuais, com elevado impacto psicológico.

Pelo facto de ser uma patologia associada a inúmeras alterações na vida das doentes é fundamental saber reconhecê-la e estar atento à sua sintomatologia e possíveis causas associadas, bem como orientar o seu diagnóstico e terapêutica.

Sabe-se que a IOP pode resultar de alterações genéticas, autoimunes, quadros infecciosos, iatrogenia ou fatores ambientais. Contudo, em cerca de 74 a 90% dos casos não é possível estabelecer uma causa. O seu diagnóstico é realizado perante valores de FSH (hormona folículo-estimulante) superiores a 25 IU/L em dois doseamentos com intervalo de 4 a 6 semanas.

A terapêutica hormonal é o tratamento atualmente preconizado. Este permite diminuir a sintomatologia e prevenir complicações. Contudo, existem algumas populações especiais que exigem maior cuidado, nomeadamente mulheres com Síndrome de Turner (ST), antecedentes de cancro da mama ou ovário e durante a amamentação.

Para muitas mulheres, o maior impacto da doença tem relação com o elevado risco de infertilidade. Deste modo, naquelas em que a IOP ainda não está estabelecida, mas apresentam elevado risco de a vir a desenvolver, estão disponíveis métodos de preservação da fertilidade que devem ser oferecidos. A criopreservação de ovócitos e de tecido ovário são duas técnicas que podem ser utilizadas, já o recurso a folículos quiescentes e células estaminais são técnicas promissoras.

**Palavras-Chave:** insuficiência ovária prematura, etiologia, diagnóstico, tratamento, consequências e menopausa.

### 3. ABSTRACT

Premature Ovarian Insufficiency is a pathologic condition affecting women under the age of 40, exhibiting a prevalence of approximately 1%. This disorder results from loss of ovarian function due to various mechanisms. Its symptoms are mainly due to a lack of oestrogen, which predisposes to cardiovascular, bone and sexual alterations and has a high psychological impact.

Given the manifold alterations associated with this condition, it is essential to know how to recognize it and be aware of its symptoms and possible associated causes, as well as guide its diagnosis and treatment.

It is known that Premature Ovarian Insufficiency can result from genetic alterations, autoimmune disorders, infections, iatrogenesis or environmental factors. However, a specific etiology remains elusive in about 74 to 90% of cases. The diagnosis is made by measuring FSH levels, with values exceeding 25 IU/L across two assessments spaced 4 to 6 weeks apart.

Hormone therapy is the currently recommended treatment. It helps to reduce symptoms and prevent complications. However, there are some special populations that require greater caution, namely women with Turner's Syndrome, history of breast or ovarian cancer and those who are breastfeeding.

For many women, the greatest impact of the disease is related to the high risk of infertility. Therefore, for those women whose Premature Ovarian Insufficiency has not yet been established, but who are at high risk of developing it, fertility preservation methods are available and should be offered. Cryopreservation of oocytes and ovarian tissue emerges as viable techniques, while quiescent follicles and stem cells holds promise within this context.

**Keywords:** premature ovarian insufficiency, etiology, diagnosis, treatment, consequences and menopause.

#### 4. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Ovárica Prematura (IOP) caracteriza-se por um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico e amenorreia resultantes da perda da função ovárica em mulheres com idade inferior a 40 anos.<sup>1-5</sup> Utiliza-se esta idade como referência, uma vez que representa dois desvios padrões abaixo da idade esperada para a menopausa fisiológica,<sup>4,5</sup> que aparece, em média, por volta dos 51 anos na população caucasiana.<sup>6</sup>

Estima-se que nesta idade, a sua prevalência seja aproximadamente de 1%.<sup>2,4,6</sup> Contudo, aos 30 anos esta diminui para 0.1%<sup>2,4</sup> e pode atingir valores ainda menores em idades mais precoces.<sup>4</sup> Esta prevalência varia também com a etnia, sendo de 0.1% em Japoneses, 0.5% em Chineses e 1.4% em Afro-Americanos e Hispânicos.<sup>3</sup>

Apesar da diversidade de terminologia, atualmente a designação “Insuficiência Ovárica Prematura” é a mais aceite, uma vez que engloba causas espontâneas e iatrogênicas e mantém a possibilidade de ainda existir função ovárica.<sup>4</sup>

De acordo com a histologia ovárica de mulheres com IOP, é possível dividi-la em dois tipos.<sup>3,7</sup> O tipo 1 ou afolicular<sup>7</sup> (ovários pequenos desprovidos de folículos)<sup>3</sup> e tipo 2 ou folicular<sup>7</sup> (ovários de tamanho normal com estrutura folicular preservada e função ovárica parcial).<sup>3,7</sup>

Associado ao déficit de estrogénio, muitas mulheres podem manifestar sintomatologia vasomotora, insónias, atrofia vaginal e secura da pele e mucosas. Para além disso, apresenta um forte impacto na vida sexual, psicológica e reprodutiva, assim como na saúde cardiovascular e óssea. Clínica com impacto inevitável ao nível da autoestima e confiança.<sup>1,4</sup>

A etiologia da IOP é vasta, existindo associações a causas genéticas, iatrogênicas, autoimunes, infecciosas e ambientais.<sup>1,4,6,8,9</sup> No entanto, na grande maioria a causa permanece desconhecida,<sup>1</sup> sendo classificada como idiopática em 74 a 90 % dos casos.<sup>6</sup>

Um diagnóstico correto e atempado, de forma a poder proporcionar um tratamento adequado, tem grande importância na vida destas mulheres e na sua família pelo enorme sofrimento em causa.<sup>1</sup> Na abordagem inicial, é essencial uma anamnese detalhada, complementada pela determinação dos valores da FSH, os quais deverão ser superiores a 25 IU/l em duas determinações com intervalo de 4 a 6 semanas.<sup>1,4</sup>

A terapia hormonal (TH) é a principal opção terapêutica. Visa melhorar a qualidade de vida das mulheres e diminuir potenciais comorbilidades.<sup>10,11</sup>

Face ao exposto, neste trabalho será efetuada uma revisão da literatura atual, com o intuito de descrever a etiologia, diagnóstico e tratamento, por forma a promover uma melhor abordagem destas doentes.

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

No presente trabalho, a revisão de literatura foi efetuada através de uma pesquisa na base de dados *PubMed*, com o recurso às palavras-chave “insuficiência ovária prematura”, “etiologia”, “diagnóstico”, “tratamento”, “consequências” e “menopausa”. Esta pesquisa restringiu-se aos artigos publicados em inglês entre janeiro 2016 e junho 2023.

Por forma a complementar o trabalho, foram consultadas de forma adicional orientações nacionais e internacionais sobre o tema e bibliografia de outros artigos, obtidos por pesquisa inicial.

A seleção dos artigos baseou-se na relevância da informação presente e na sua pertinência para a realização deste estudo.

## 6. ETIOLOGIA

O processo de foliculogênese é complexo e estruturado, permitindo a maturação completa e consequente ovulação.<sup>2</sup> Todas as mulheres nascem com um número exato de folículos que é determinado durante a vida fetal<sup>2,8</sup> e que sofre uma diminuição quer de quantidade quer de qualidade durante a sua vida reprodutiva até à menopausa.<sup>6,8</sup>

A IOP trata-se de uma patologia que tem por base três mecanismos principais: depleção do número de folículos primordiais, atresia folicular acelerada e alterações no processo da foliculogênese.<sup>4,7</sup>

## 7. CAUSAS

### 7.1. AUTOIMUNES

O reconhecimento dos ovários como um alvo para o sistema imunitário, pode estar na origem de 4 a 30% dos casos de IOP. Prevê-se ainda que em 10 a 55% possam coexistir diferentes doenças autoimunes.<sup>6,8</sup>

Patologias relacionadas com a tiroide, nomeadamente doença de Graves, tiroidite de Hashimoto e hipotiroidismo, apresentam-se em maior percentagem, seguindo-se os distúrbios da supra-renal, especificamente a doença de Addison (DA). A Síndrome Poliglandular Autoimune (SPA) deve-se a uma reação dirigida do sistema imunitário contra determinado órgão endócrino e é considerada também uma das causas autoimunes de IOP.<sup>6,8</sup> Foram também associados outros distúrbios endócrinos (hipofisite, diabetes mellitus) e não endócrinos (alopécia, candidíase crónica, vitiligo, cirrose biliar primária, hepatite crónica, doença de Crohn, anemia perniciosa, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoimune, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren).<sup>5,7,8</sup>

Foi possível verificar que nestes casos ocorrem alterações relacionadas com a imunidade celular e humoral. Parece haver uma diminuição dos linfócitos T CD8+/CD57+, assim como das células *natural killer* (NK) e células T reguladoras. Pelo contrário, constatou-se um aumento dos linfócitos T CD4+ (aumento do rácio CD4+/CD8+) e CD69+. As células dendríticas demonstram dificuldade no processo de agregação com os linfócitos T. Foram também identificados anticorpos anti-células produtoras de esteroides (ACE) e anticorpos anti-ováricos (AAO).<sup>8</sup>

Os ACE reagem contra células da teca interna, corpo lúteo, Leydig, córtex adrenal e trofoblastos placentários.<sup>8</sup> Estes têm uma prevalência de 87 a 100% em doentes com DA e IOP concomitante<sup>6,8</sup>, podendo ser usados para prever o risco de desenvolvimento de IOP<sup>6</sup>. Em doentes com outras doenças autoimunes ou IOP isolada, a prevalência é < 10%.<sup>8</sup>

Os AAO, normalmente detetados pelo método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), imunoprecipitação ou imunofluorescência indireta, podem reagir contra células da zona pelúcida e granulosa, citoplasma, 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase e recetores das gonadotrofinas.<sup>8</sup> Por vezes, a positividade destes anticorpos pode mesmo preceder a sintomatologia da doença.<sup>6,8</sup> Contudo, a sua especificidade é limitada,<sup>6,7</sup> muitas vezes associada a falsos positivos,<sup>6,8</sup> não sendo possível observar uma correlação exata entre o valor de anticorpos e a severidade da doença.<sup>7,8</sup>

A confirmação da origem autoimune pode ser feita pela presença de ooforite linfocítica em biópsia, doença autoimune ou AAO.<sup>6-8</sup>

A ooforite linfocítica caracteriza-se pela infiltração de células mononucleares (linfócitos B e T, NK, macrófagos e plasmócitos) na teca com especial tropismo para as células produtoras de esteroides dos folículos mais desenvolvidos e do corpo lúteo, poupando as células dos folículos com menor desenvolvimento (primário e primordial).<sup>6,7</sup> Apesar de ser o método utilizado para deteção de ooforite linfocítica, a biópsia não é recomendada frequentemente, devido aos riscos associados,<sup>6,8</sup> sendo apenas realizada em 10% dos casos.<sup>6</sup>

A Tiroidite de Hashimoto é a patologia autoimune mais associada ao desenvolvimento de IOP,<sup>2</sup> sendo identificada ao diagnóstico em 14 a 32.7% dos casos.<sup>6</sup> Apesar de, nos estudos realizados em mulheres com anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO) e anti-tiroglobulina positivos, não ter sido possível correlacioná-los com o marcador de reserva ovárica: hormona anti-mülleriana (HAM), foi possível estabelecer uma correlação entre os níveis de TSH (hormona estimulante da tiroide) e HAM. Na verdade, verificou-se que o aumento da TSH levaria a uma diminuição da reserva ovárica.<sup>6,8</sup> Deste modo, a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) recomenda que, perante a suspeita de autoimunidade ou causa idiopática, se deva proceder ao doseamento dos anti-TPO e, caso este seja positivo, realizar anualmente o doseamento da TSH.<sup>12</sup>

A patologia da supra-renal está muitas vezes correlacionada com esta patologia ovárica, sendo que na maioria a sintomatologia correspondente à IOP precede em alguns anos a clínica associada ao envolvimento adrenal.<sup>6,8</sup> Na DA, os sintomas de IOP podem anteceder 8 a 14 anos o diagnóstico.<sup>6</sup> De facto, verificou-se que, em mulheres com IOP, cerca de 2.5 a 20% das vezes coexistem sintomas de autoimunidade da supra-renal e, em mulheres diagnosticadas com DA, 10 a 20% apresentam IOP. Nestes casos, anticorpos obtidos por reação cruzada atacam as células produtoras de esteroides em diferentes locais.<sup>6,8</sup> Deste modo, a ESHRE, recomenda que em mulheres nas quais a causa de IOP não é conhecida ou exista uma suspeita de causa imune, devem ser testados os anticorpos anti-21-hidroxilase (21OH-Ab) ou anticorpos anti-cortéx adrenal (ACA). Ainda, se forem observados títulos

positivos destes anticorpos, deve haver referência para a endocrinologia para excluir DA.<sup>6,12</sup>

As SPAs resultam da destruição do tecido endócrino mediada pelo sistema imune e estão associadas à IOP.<sup>6-8</sup> A SPA-I ou Poliendocrinopatia Autoimune-Candidíase-Distrofia Ectodérmica (APECED) é uma doença autossômica recessiva que resulta de uma mutação no gene regulador autoimune (AIRE)<sup>7</sup> e causa alterações da supra-renal e paratiroide<sup>8</sup>. A SPA-II ou Síndrome Schmidt-Carpenter (SSC) é uma doença autossômica dominante mais prevalente que a anterior.<sup>6</sup> Esta caracteriza-se pelo envolvimento da tireoide e da supra-renal, mais especificamente DA, e pela presença de diabetes mellitus tipo 1.<sup>6,8</sup> A SPA-III assemelha-se à SPA-II, contudo é frequente a sua associação com a anemia perniciosa e vitiligo. A deficiência da supra-renal não está presente nesta forma.<sup>7</sup>

## 7.2. GENÉTICAS

Estima-se que a componente genética possa representar 20 a 25% dos casos de IOP, podendo-se apresentar sob a forma de uma síndrome genética (sindrômico) ou de forma independente (não sindrômico).<sup>13,14</sup>

Novas metodologias têm sido muito úteis na identificação de múltiplos genes envolvidos. (Tabela 1) Contudo, uma vez que apenas um gene não consegue explicar por si só todos os mecanismos presentes, prevê-se que possa existir uma heterogeneidade genética na IOP.<sup>13</sup>

Alterações relacionadas com o cromossoma X são as mais comuns.<sup>9</sup> No braço longo deste cromossoma foi encontrada uma região crítica (Xq13-Xq21 a Xq23-Xq27) que parece estar relacionada com o fenótipo de IOP.<sup>14</sup>

### Trissomia do X

A trissomia do X, uma das patologias cromossômicas relacionada com a IOP, trata-se de uma aneuploidia dos cromossomas sexuais caracterizada pelo cariótipo 47,XXX.<sup>15,16</sup> Na população geral, esta patologia ocorre em 1 a cada 1000 mulheres. O fenótipo característico engloba uma estatura elevada, clinodactilia, dobra epicântica, obstipação e hipotonia na infância.<sup>16</sup>

Num estudo realizado em jovens adolescentes com Trissomia X, verificou-se que os níveis de HAM eram inferiores comparativamente àquelas sem patologia. A informação retirada deste estudo permitiu constatar que nas jovens afetadas há uma diminuição da reserva ovárica, condicionando um aumento do risco para IOP.<sup>16</sup>

### **Síndrome de Turner**

A ST, representando 4 a 5% de todos os casos de IOP, é considerada a principal causa genética. Apesar dos seus mecanismos de doença ainda não serem totalmente conhecidos, sabe-se que está associada a atresia dos folículos primordiais e redução da reserva ovária.<sup>15</sup>

Esta patologia resulta de deleções totais ou parciais do cromossoma X e pode ter diferentes apresentações.<sup>9,15</sup> A monossomia do X manifesta-se pela presença de amenorreia primária, ao contrário do genótipo 45X/46XX que se caracteriza pela presença de amenorreia secundária,<sup>14,15</sup> permitindo, numa fase inicial, o processo reprodutivo.<sup>15</sup> A variedade da sintomatologia pode ser explicada pela proporção de células 46,XX (normais) e 45,X (com deleção).<sup>14</sup>

### **FMR1**

A Síndrome do X Frágil, principal causa genética de autismo e atraso do desenvolvimento, decorrente de alterações na FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*), é resultado de uma expansão do segmento de repetições CGG na região 5' do gene FMR1<sup>14</sup> (*fragile x mental retardation 1*)<sup>9</sup> que condiciona hipermetilação do DNA e inibição da transcrição.<sup>14</sup> A FMRP está envolvida no crescimento e maturação dos ovócitos, uma vez que é expressa nas células da granulosa (CG). Assim, novas descobertas permitem verificar que, para além do seu envolvimento neuro-psiquiátrico, o gene FMR1 poderá estar envolvido na reserva ovária e recrutamento folicular.<sup>17</sup>

O número de repetições do trinucleótido (CGG) permite classificar esta mutação em quatro classes de alelos: normais (5 a 44 repetições), intermédios (45 a 54 repetições), pré-mutação (55 a 200 repetições) e mutação completa (>200 repetições).<sup>14</sup> Quando adquire a forma de pré-mutação e é transmitida entre gerações, torna-se instável e consegue expandir-se até à forma de mutação completa.<sup>9,14</sup> Mulheres portadoras da pré-mutação parecem iniciar a menopausa em idade mais precoce do que não portadores.<sup>17</sup> A pré-mutação está presente em 13% das formas familiares e 2 a 7% das formas esporádicas.<sup>18</sup>

Alguns estudos revelaram que doentes com 80 a 100 repetições CGG apresentam maior risco de desenvolver IOP<sup>9,14</sup> e de esta se apresentar em idades mais jovens.<sup>9</sup> Estima-se que cerca de 72% das mulheres afetadas apresentam este número de repetições.<sup>14</sup>

Quando avaliada a relação dos alelos intermediários com a IOP, não foi possível verificar nenhuma associação.<sup>14,18</sup>



### **BMP15**

O gene BMP15 (*bone morphogenetic protein 15*) situa-se no cromossoma X numa localização que contém informação relativa à ST e reserva ovária.<sup>9</sup>

Este gene atua unicamente ao nível dos ovócitos<sup>15</sup> de forma a promover o crescimento e maturação folicular, prevenção da apoptose das CG, regulação da sensibilidade folicular das CG à FSH e promoção do desenvolvimento ovocitário.<sup>9</sup>

Deste modo, a mutação do gene BMP15 pode predispor a quadros de amenorria primária ou secundária associada à IOP.<sup>9</sup>

### **PGRMC1**

O PGRMC1 (*progesterone receptor membrane component 1*) trata-se de um gene em provável associação à IOP, uma vez que as mutações associadas podem condicionar depleção precoce dos folículos ovários devido a alterações na ação antiapoptótica da progesterona. Em causa pode estar uma translocação encontrada na região crítica do cromossoma X ou uma substituição *missense* ao nível do terminal-C intracelular do gene.<sup>9</sup>

### **FOXL2**

A Blefarofimose-Ptose-Epicanto Inverso (BPES) trata-se de uma patologia autossómica dominante, resultante de uma mutação no gene FOXL2<sup>9,19</sup> (*forkhead transcription factor L2*)<sup>9</sup> que pode ser denominada de BPES tipo 1 quando associada à IOP ou BPES tipo 2 quando não relacionada com a mesma.<sup>9,19</sup>

O FOXL2 atua ao nível das CG, especificamente na sua diferenciação, e na manutenção pós-natal dos ovários.<sup>9,19</sup>

**Tabela 1 - Genes associados à IOP**

<b>NOME GENE</b>	<b>AÇÃO</b>
<b>FMR1</b>	Controlo da reserva ovária <sup>17</sup> Recrutamento folicular <sup>17</sup>
<b>BMP15</b>	Crescimento e maturação folicular <sup>9</sup> Prevenção da apoptose das CG <sup>9</sup> Sensibilidade das CG à FSH <sup>9</sup> Promoção do desenvolvimento ovocitário <sup>9</sup>
<b>PGRMC1</b>	Depleção precoce dos folículos ovários <sup>9</sup> (quando mutado)
<b>FOXL2</b>	Diferenciação das CG <sup>9,19</sup> Manutenção pós-natal dos ovários <sup>9,19</sup>
<b>GALT</b>	Aceleração da atresia folicular <sup>9,19</sup> (quando mutado)
<b>ATM</b>	Disgenesia ovária <sup>9</sup> Redução do <i>pool</i> de células germinativas <sup>9</sup> (quando mutado)
<b>FSHR e LHR</b>	Resistência às gonadotrofinas <sup>9</sup> (quando mutado)
<b>INHA</b>	Atua como fator parácrino ao nível dos folículos ovários <sup>9</sup> Modulador negativo da síntese hipofisária de FSH <sup>9</sup>
<b>GDF9</b>	Diferenciação e proliferação das CG <sup>14,15</sup> Maturação folicular <sup>15</sup>
<b>MCM8 e MCM9</b>	Desenvolvimento e funcionamento gonadal <sup>20</sup>
<b>NOBOX</b>	Aceleração da atresia <sup>9,19</sup> Inibição da transição folicular <sup>9,19</sup> (quando mutado)

**Legenda:** FSHR - *follicle-stimulating hormone receptor*; LHR - *luteinizing hormone receptor*; INHA - *inhibin A*; GDF9 - *growth differentiation factor 9*; MCM8 - *minichromosome maintenance complex component 8*; MCM9 - *minichromosome maintenance complex component 9*; NOBOX - *newborn ovary homeobox*

## **GALT**

A galactosemia é uma patologia hereditária autossômica recessiva,<sup>19</sup> na qual ocorre uma mutação no gene GALT, que conduz a alterações na enzima *galactose-1-fosfatase uridil transferase* (GALT), envolvida no metabolismo da galactose.<sup>9</sup>

Aproximadamente 80 a 90% das doentes com mutação desenvolvem IOP.<sup>9,19</sup> O mecanismo subjacente conduz a uma aceleração da atresia folicular, conseqüente dos elevados níveis de galactose no ovário,<sup>9,19</sup> podendo ainda ter impacto noutros órgãos como o fígado, coração e rim.<sup>9</sup>

## **ATM**

A Ataxia-Telangiectasia é uma patologia autossômica recessiva resultante da mutação do gene ATM (*ataxia telangiectasia mutated*)<sup>9</sup> essencial na resposta celular a danos do DNA.<sup>9,19</sup> Doentes com esta mutação podem apresentar disfunção oculomotora, degeneração cerebelar, aumento da sensibilidade à radiação, imunodeficiência, instabilidade cromossômica e aumento da probabilidade de desenvolvimento de cancro.<sup>9</sup>

Quando ocorre no sexo feminino pode condicionar disgenesia ovárica e redução do *pool* de células germinativas.<sup>9</sup>

## **7.3. INFECIOSAS**

Embora possa estar associada a determinadas causas virais ou até mesmo bacterianas, a etiologia infecciosa raramente é associada a IOP.<sup>1</sup> Sabe-se que na base desta patologia podem estar infeções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus (CMV), parotidite, varicela, malária e tuberculose.<sup>4</sup> Contudo, o rastreio por rotina é desaconselhado.<sup>5</sup>

Após a pandemia por COVID-19, foram relatados casos de IOP em mulheres com infeção. Doentes com níveis superiores de IgG para a COVID-19 apresentavam perda de ovócitos maduros relativamente às que não desenvolveram anticorpos. Percebeu-se que este vírus interfere com o ovário através do recetor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) e da enzima TMPRSS2 (protéase transmembranar serina 2), usados para entrar dentro das CG. Assim, ocorre um aumento dos níveis de testosterona e prolactina e diminuição dos níveis de HAM. Pensa-se que em conseqüência da infeção se possa desenvolver ooforite autoimune transitória, com presença de AAO, conduzindo a uma IOP. Para além disso, interferências no ciclo menstrual causadas por alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário-endométrio foram também associadas aos tratamentos realizados e às vacinas administradas. Contudo, ainda não foi possível afirmar a correlação entre todas estas variáveis e o desenvolvimento de IOP.<sup>21</sup>

#### 7.4. IATROGÉNICAS

Com o aumento do número de doentes com doença maligna, têm-se verificado concomitantemente um aumento do número de jovens mulheres com IOP iatrogénica.<sup>1</sup> Tal decorre dos diferentes tipos de terapêuticas instituídas, tais como radioterapia, quimioterapia ou cirurgia. Sabe-se que o efeito da quimioterapia no tecido ovárico está dependente da idade, reserva ovárica, tipo e dose do citostático.<sup>1,4,5</sup> A utilização de análogos da GnRH, com o objetivo de suprimir a função ovárica durante a quimioterapia, parece demonstrar resultados favoráveis relativamente à preservação da função ovárica e risco de IOP.<sup>5</sup>

Cirurgias pélvicas realizadas para tratamento de endometriomas, torções, quistos ováricos e tumores pélvicos, bem como embolização da artéria uterina podem estar na base deste quadro.<sup>4</sup>

Vários estudos realizados em jovens adolescentes e mulheres adultas tentaram correlacionar o aparecimento de IOP meses após a toma da vacina contra o HPV (*human papillomavirus*), uma vez que esta gerou uma certa preocupação. Contudo, nenhum estudo permitiu estabelecer esta interligação.<sup>22</sup>

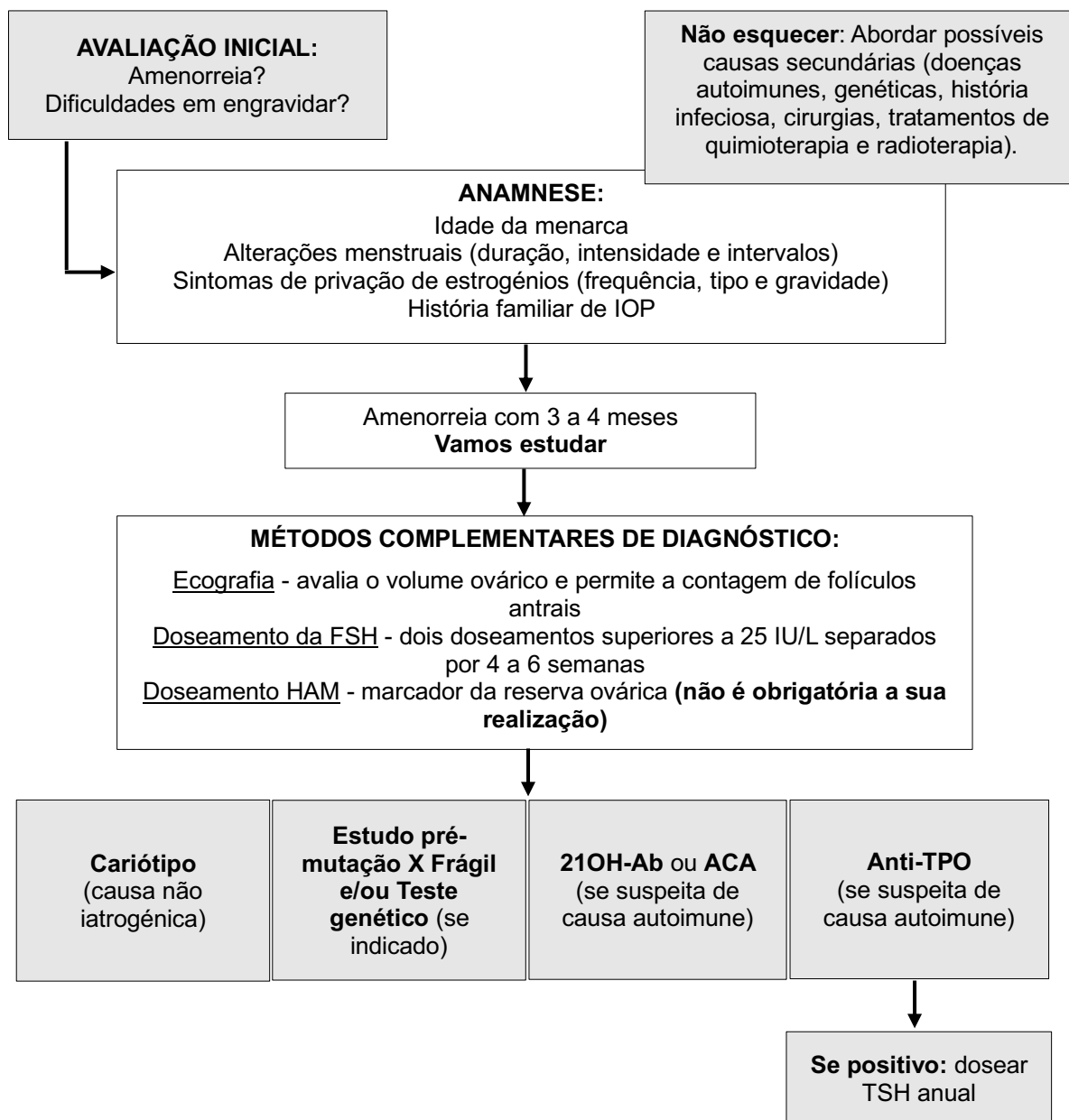
#### 7.5. FATORES AMBIENTAIS

Quer durante o desenvolvimento fetal, quer durante a vida adulta, os poluentes ambientais parecem ter impacto na reserva ovárica e no desenvolvimento de IOP. O contacto com determinados poluentes pode resultar em stress oxidativo com libertação de espécies reativas de oxigénio envolvidas na apoptose dos folículos antrais, alteração da função endócrina e modificações na metilação do DNA, com conseqüente alteração da função ovárica, que pode ser passada entre gerações, uma vez afetada a linha germinativa.<sup>23</sup>

De entre vários produtos envolvidos, dá-se destaque aos ftalatos utilizados no fabrico de plásticos; o bisfenol A presente nas embalagens dos alimentos, revestimentos de recipientes metálicos e latas de bebida e papéis de recibos; pesticidas usados na agricultura; fumo do tabaco que contém hidrocarbonetos aromáticos policíclicos resultantes da combustão incompleta de materiais orgânicos fósseis e não fósseis; fitoestrogénios, derivados naturais das plantas, como a isoflavona da soja, que se comportam de forma idêntica aos estrogénios ao nível dos seus recetores.<sup>23</sup>

## 8. DIAGNÓSTICO

Muitas vezes, a suspeita de IOP surge perante quadros de amenorreia secundária ou infertilidade. Nestes é útil proceder a uma avaliação dos seus antecedentes médicos e sintomas associados.<sup>2</sup> A análise da história familiar, bem como o recurso a métodos complementares de diagnóstico devem ser aplicados, de forma a permitir a identificação desta patologia.<sup>1</sup>



**Figura 1 - Diagnóstico IOP**

**Legenda:** Clínica e parâmetros relevantes na abordagem, diagnóstico e orientação de uma mulher com IOP.

## 8.1. ANAMNESE

No processo de recolha de informação deve ser questionada a idade da menarca, uma vez que o seu aparecimento em idades mais precoces parece estar relacionado com o desenvolvimento de IOP. Devem também ser questionadas alterações menstruais relativamente à duração, intensidade e intervalos. A abordagem dos sintomas de privação de estrogénios é fundamental, assim como avaliar a sua frequência, tipo e gravidade.<sup>1</sup>(figura 1)

A obtenção de informação relativa a outros familiares é de extrema relevância, uma vez que se prevê que a incidência de IOP espontânea seja de 10 a 15% em familiares de primeiro grau. Neste ponto, é fundamental questionar sobre casos de parentes com menopausa precoce (<45 anos) ou diagnóstico de IOP, pois podemos estar perante uma doença genética.<sup>1</sup>

Na entrevista, devem ainda ser abordadas possíveis causas secundárias de IOP, nomeadamente, patologia autoimune ou genética, história infecciosa, cirurgias prévias ou tratamentos de quimioterapia e radioterapia.<sup>1</sup>

## 8.2. MÉTODOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

### Ecografia Pélvica

A ecografia pélvica por via transvaginal<sup>4</sup> pode ser usada como método auxiliar de diagnóstico dada a sua capacidade em avaliar o volume ovárico e permitir a contagem de folículos antrais.<sup>1,4</sup> Nestes casos, podem-se observar ovários de tamanho reduzido e com poucos ou nenhuns folículos presentes.<sup>1</sup>

### Doseamento FSH

O diagnóstico de IOP é estabelecido com base na presença de amenorreia ou oligomenorreia durante cerca de 4 meses, associado a um aumento dos níveis de FSH,<sup>12</sup> sendo mais comumente utilizados na prática clínica valores superiores a 40 IU/L.<sup>1</sup> Contudo, segundo a ESHRE, devem ser considerados como *cut-off* valores acima de 25 IU/L<sup>12</sup>, dado algumas mulheres apresentarem valores inferiores de FSH, consequentes a outras patologias.<sup>1</sup>

Devido a alterações fisiológicas nos níveis de FSH, o doseamento destes valores deve ser feito, pelo menos, duas vezes separadas por um intervalo de 4 a 6 semanas.<sup>1</sup>

De forma a garantir que os níveis de FSH não são afetados pelo mecanismo de feedback negativo, em situações em que ainda se verifique a ocorrência esporádica de menstruação, a sua análise só deverá ocorrer no 2º ou 3º dia do ciclo.<sup>1</sup>

### **Doseamento Hormona Anti-Mülleriana**

A HAM é considerada um dos marcadores mais fidedignos da reserva ovária, uma vez que é produzida pelos folículos antrais.<sup>1,4</sup> Contudo, a sua utilização não é contemplada no algoritmo de diagnóstico de IOP,<sup>1</sup> dado que nenhum valor de corte foi estabelecido para o mesmo.<sup>4</sup> O seu doseamento poderá ser realizado quando existam dúvidas no diagnóstico e este possa ser útil na orientação da doente.<sup>1</sup>

Uma vez que pode ser detetado previamente à FSH, assume principal interesse em doentes com risco da doença.<sup>5</sup>

### **8.3. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO**

Quando o desenvolvimento de IOP não se deve a uma causa iatrogénica, é recomendada a realização do cariótipo.<sup>12</sup>

O estudo da pré-mutação do X-frágil está recomendado,<sup>1,12</sup> sendo que previamente à sua realização, todas as implicações envolvidas deverão ser discutidas com a doente.<sup>12</sup> Se existirem alterações sugestivas de uma determinada mutação, deve-se proceder à elaboração de um teste genético, caso contrário, este não está recomendado.<sup>12</sup> Nestes casos, é importante o encaminhamento para uma consulta de aconselhamento genético.<sup>1</sup>

Em casos onde é detetada a presença de cromossoma Y, a gonadectomia está preconizada,<sup>1,12</sup> devido à possibilidade de desenvolvimento de um tumor gonadal.<sup>1</sup>

Caso o diagnóstico de IOP pareça estar relacionado com uma causa autoimune ou mesmo em situações em que a causa não é conhecida, devem ser doseados os 21OH-Ab ou os ACA e, na presença de um resultado confirmatório, orientar para consulta de endocrinologia. Nestas situações, devem também ser doseados os anti-TPO e, se estes forem positivos, realizar um controlo anual através do doseamento da TSH.<sup>12</sup>

## **9. MANIFESTAÇÕES E COMPLICAÇÕES**

A sintomatologia da IOP pode ser variável, contudo, na maioria das vezes, o quadro de apresentação é amenorreia secundária ou oligomenorreia, associada a sintomas de privação de estrogénios e alterações da fertilidade.<sup>4</sup> (Figura 2)

Sintomas resultantes da diminuição de estrogénio, como suores noturnos, afrontamentos, cefaleias, podem estar presentes desde início. A longo prazo podem ser evidentes alterações osteoporóticas e urogenitais, patologia cardiovascular, infertilidade e risco aumentado de morte em idade precoce. Para além disso, são comuns alterações neurológicas, psicológicas, perturbações do sono e impacto na vida sexual.<sup>24</sup>

Em comparação com mulheres em idade natural da menopausa, jovens com IOP experienciam sintomas mais intensos.<sup>4</sup>

### 9.1. FERTILIDADE

A infertilidade é uma das situações mais impactantes na vida das jovens com diagnóstico de IOP,<sup>2</sup> uma vez que apenas 25% das mulheres com este diagnóstico apresentam atividade ovária<sup>1</sup> e apenas 4 a 10% consegue uma gravidez espontânea.<sup>24</sup> Para além disso, os avanços nesta área ainda não permitiram melhorar as técnicas de reprodução com os gametas das próprias.<sup>24</sup>

Em comparação com a restante população, não parece existir um aumento das taxas de aneuploidia, aborto, complicações ou riscos durante a gravidez e no período neonatal.<sup>1</sup>

A mulheres portadores de doenças genéticas ou que irão ser submetidas a terapêutica imunossupressora, citostática, radioterapia ou cirurgia pélvica, devem ser oferecidas previamente técnicas de preservação da fertilidade.<sup>5</sup>

### 9.2. PATOLOGIA CARDIOVASCULAR

O desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) em doentes com IOP está muitas vezes relacionado com alterações do perfil lipídico e da ação da insulina, síndrome metabólica e disfunção autonómica e endotelial, sendo o principal fator para a redução da esperança de vida destas mulheres. Assim, comparativamente a mulheres em idade natural da menopausa, este grupo apresenta um aumento do risco de morte por doença cardíaca isquémica de 80%.<sup>24</sup>

Em estudos realizados neste âmbito, foi possível observar que nos casos de IOP há aumento do colesterol total (CT) e LDL (*low-density lipoprotein*), bem como do HDL (*high-density lipoprotein*). Apesar de apresentarem um IMC mais baixo, verifica-se que estas mulheres revelam um perímetro abdominal superior, dado que na menopausa há maior tendência à deposição de gordura central e visceral. As mesmas apresentam também risco aumentado para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV).<sup>25</sup>

Em situações normais, os estrogénios permitem melhorar a secreção de insulina, bem como a sua sensibilidade. Para além disso, têm ação ao nível do metabolismo da glicose, aumentando o gasto energético, promovendo a oxidação dos lípidos e diminuindo a deposição de gordura abdominal. As informações relativas ao metabolismo da glicose nesta população são imprecisas, contudo, alguns estudos afirmam existir um aumento dos seus níveis e uma diminuição da sensibilidade à insulina. Além disso, estas mulheres desenvolvem diabetes em fases mais tardias da sua vida. Podem apresentar um quadro de diabetes tipo 2 devido à



diminuição dos estrogénios ou, pela coexistência de doença autoimune, uma diabetes tipo 1.<sup>25</sup>

Deste modo, verificou-se uma relação entre a IOP e o desenvolvimento de DCV, estimando-se um aumento do risco para o seu aparecimento de 50 a 60%.<sup>25</sup>

### **9.3. PATOLOGIA ÓSSEA**

Os estrogénios têm influência na densidade mineral óssea (DMO), o que significa que situações de hipoestrogenismo podem predispor ao aparecimento de osteoporose e, conseqüente aumento do risco de fratura.<sup>2,24</sup>

Na verdade, em doentes com IOP, a diminuição dos níveis de estrogénios em idades mais jovens pode afetar o pico de formação de massa óssea.<sup>5,24</sup> Neste âmbito, verificou-se que as mulheres afetadas apresentavam uma diminuição precoce da DMO,<sup>4,5,24</sup> especialmente ao nível da coluna vertebral e do colo do fémur.<sup>24</sup> Comparativamente a mulheres em idade natural da menopausa, verificou-se um aumento do risco de osteoporose, com um taxa de prevalência variável entre 8 a 27%.<sup>4</sup> Nelson et al., constatou que a osteopenia estava presente em cerca de 67% das doentes.<sup>24</sup>

Deste modo, aquando do diagnóstico todas as doentes devem realizar uma medição da DMO e caso se constate a presença de osteoporose e se inicie TH, deve-se repetir o estudo no prazo de 5 anos.<sup>5,12</sup>

### **9.4. PATOLOGIA UROGENITAL E IMPACTO NA VIDA SEXUAL**

As alterações dos níveis de estrogénios presentes na IOP, podem condicionar o aparecimento de patologia do trato urogenital e, conseqüentemente perturbações na vida sexual da mulher. Na verdade, a sua diminuição pode levar a atrofia urogenital e à presença de sintomas como irritação e prurido vaginal. Estas modificações podem ser acompanhadas de um pior desempenho sexual, resultante de uma menor lubrificação e aumento da intensidade da dor.<sup>24</sup> Poderá ainda condicionar um desejo sexual hipoativo.<sup>4,5</sup>

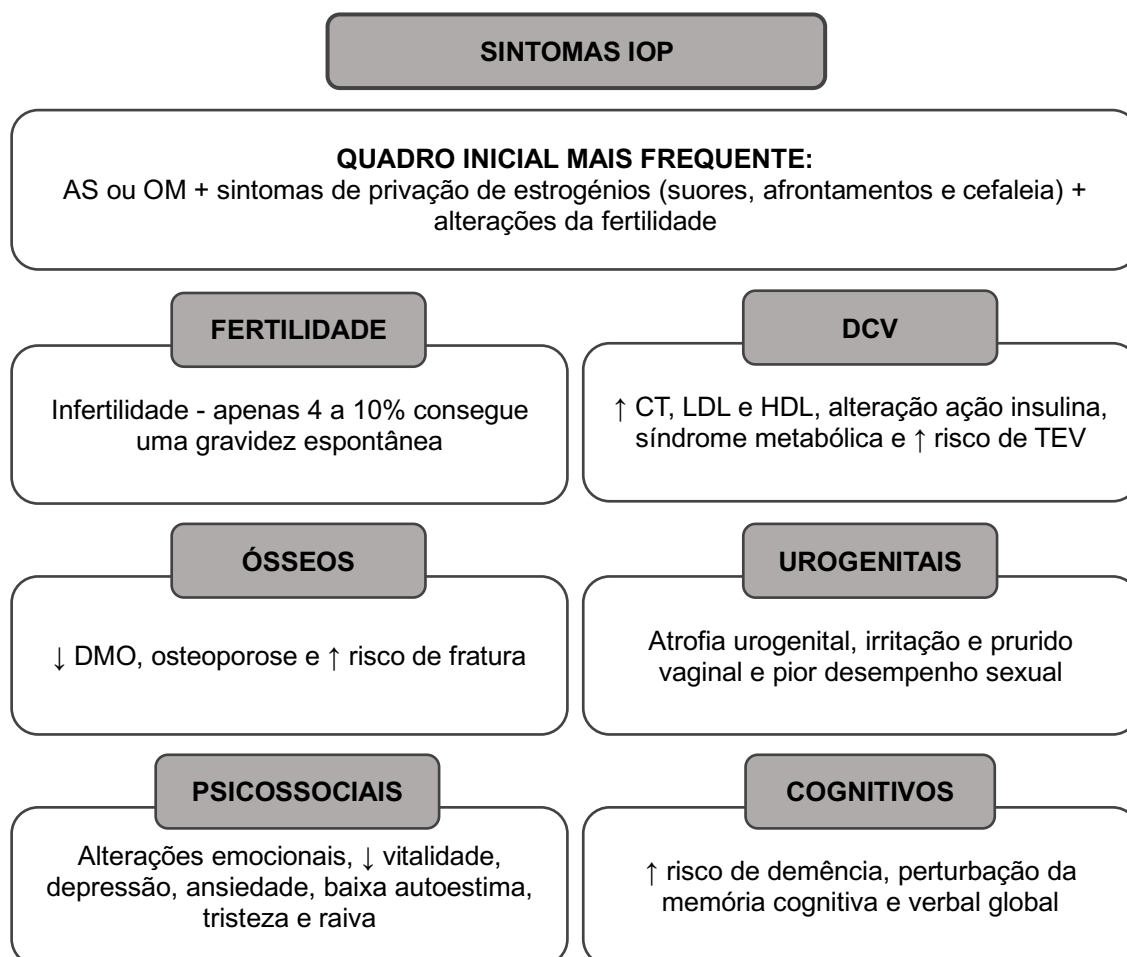
### **9.5. IMPACTO PSICOSSOCIAL**

Frequentemente, perante o diagnóstico de IOP há tendência à desvalorização do estado psicológico da mulher.<sup>24</sup> De facto, algumas relatam diminuição do desempenho psicossocial, associado a pior estado de saúde mental, alterações emocionais e menor vitalidade.<sup>4</sup> Para além do impacto associado ao reconhecimento da infertilidade, preocupações com o estado de saúde e interferência na vida sexual podem prejudicar o bem-estar psicológico da doente.<sup>24</sup>

Na verdade, muitas vezes são também identificados sintomas de depressão e ansiedade, bem como baixa autoestima, tristeza e raiva.<sup>24</sup>

## 9.6. IMPACTO COGNITIVO

Estudos realizados nesta área permitiram constatar alterações da função neurológica e aumento do risco de demência.<sup>4,24</sup> Estes distúrbios parecem ser mais prevalentes quando associados a uma causa cirúrgica, envolvendo predominantemente os domínios da memória cognitiva e verbal global. Os mesmos devem-se a um rápido declínio dos níveis de estrogénios após o procedimento, sendo este efeito idade-dependente, ou seja, em idades mais jovens o cérebro é mais sensível a estas modificações.<sup>24</sup>



**Figura 2 - Sintomas IOP**

**Legenda:** Sintomas mais frequentemente observados nos casos de IOP. Destaca-se o impacto desta patologia ao nível da fertilidade, componente cardiovascular, óssea, urogenital, psicossocial e cognitiva; AS - amenorreia secundária; OM - oligomenorreia

## 10. TRATAMENTO

### 10.1. TERAPÊUTICA HORMONAL

Dado a maioria das complicações inerentes à IOP estarem associadas a baixos níveis de estrogénios, a principal função do tratamento prende-se com o seu restabelecimento, equivalente aos valores fisiológicos pré-menopausa.<sup>10,11</sup> Deste modo, a TH com recurso a estrogénios e progestagénios é o tratamento padrão nestas doentes, de forma a diminuir as potenciais complicações.<sup>10,12</sup> Em jovens com o útero intacto é aconselhada a utilização de terapêutica combinada de estrogénios com progestagénios, uma vez que este último confere adicionalmente uma proteção endometrial.<sup>10-12</sup> Nos casos de realização prévia de histerectomia deve-se optar pela toma de estrogénios em monoterapia.<sup>11</sup>

Esta terapêutica deve ser mantida até à idade natural da menopausa, dado os elevados benefícios associados.<sup>5,11</sup>

A TH permite contribuir positivamente para os valores de DMO e reduz o risco de fraturas ósseas, melhora a função endotelial e aumenta a atividade cerebral relacionada com o processamento da memória. Os seus efeitos relativamente à componente cardiovascular não são completamente claros, sendo apenas possível verificar uma ação protetora em estudos realizados em mulheres na menopausa com idade mais avançada. Apesar de ser discutível o papel do défice de estrogénios no desenvolvimento de depressão associado à IOP, este tratamento parece reduzir este tipo de sintomas e até promover a sua remissão. A ação neuroprotetora dos estrogénios já foi comprovada em estudos animais, mais concretamente na redução da produção de proteína  $\beta$ -amilóide e no aumento da plasticidade sináptica. Contudo, não existem estudos que comprovem o desempenho neuronal dos estrogénios em mulheres com IOP, dado que estes estudos, por norma, são realizados em casos pós-menopausa.<sup>10</sup>

Como complemento desta terapêutica, pode ser necessária a administração diária de vitamina D, bem como de cálcio, dada a sua importante ação no metabolismo ósseo. Estes devem ser sempre associados a estilos de vida saudáveis, controlo dos valores lipídicos e da tensão arterial.<sup>10</sup> Todas as mulheres devem ser informadas da importância da cessação tabágica, quando aplicada, manutenção de um peso adequado e realização de exercícios de carga.<sup>12</sup> Contudo, comprovou-se que uma grande parte das doentes com IOP nunca iniciaram TH e mesmo quando esta foi aplicada, já era numa fase tardia do diagnóstico e, por vezes, descontinuada antes dos 45 anos.<sup>10</sup>

### **Estrogénios**

O tratamento com estrogénios, mais especificamente com estradiol, na sua forma transdérmica ou vaginal surge como primeira linha no tratamento da IOP,<sup>10</sup> podendo também ser administrado por via oral.<sup>10,11</sup> Comparativamente a mulheres mais velhas a realizar esta terapêutica, mulheres com IOP necessitam de doses superiores às recomendadas.<sup>11</sup>

As formulações orais de estrogénios condicionam um aumento da produção de triglicédeos, HDL, globulina transportadora de hormonas sexuais e fatores de coagulação, uma vez que são submetidas ao efeito de primeira passagem no fígado.<sup>11</sup> Comparativamente à toma oral, quando administrados por via transdérmica há uma diminuição do risco de TEV,<sup>10</sup> uma vez que entram diretamente para a corrente sanguínea.<sup>11</sup> O risco tromboembólico da via oral é de 5 a 8 vezes superior, especificamente em mulheres obesas ou com alterações da coagulação.<sup>10</sup> Os estrogénios em baixa dose por via vaginal estão livres de efeitos sistémicos.<sup>11</sup> As formulações transdérmicas e vaginais permitem a libertação de uma quantidade equivalente de estradiol àquela que a mulher atinge durante o seu ciclo menstrual e permitem prevenir as complicações decorrentes do efeito de primeira passagem hepática.<sup>10</sup>

Segundo a ESHRE, o uso de 17- $\beta$  estradiol deve ser preferido relativamente aos estrogénios equinos conjugados ou etinilestradiol.<sup>12</sup> De facto, este assemelha-se mais a componentes fisiológicos e é mais seguro do ponto de visto farmacológico.<sup>5</sup>

### **Progestagénios**

Os progestagénios englobam a progesterona natural bem como os componentes sintéticos semelhantes quer à progesterona (medroxiprogesterona, didrogesterona) como à testosterona (levonorgestrel, norgestrel, drospirenona). Cada um destes desempenha um efeito diferente consoante o órgão onde atua. De facto, verificou-se uma melhoria do perfil de segurança relativamente a efeitos mamários e cardiovasculares, bem como do metabolismo glicémico perante a toma de didrogesterona e progesterona natural.<sup>11</sup>

Apesar de a maioria dos progestagénios ser administrada por via oral, existem formulações vaginais, intrauterinas e transdérmicas.<sup>11</sup>

## **10.2. TRATAMENTO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS (figura 3)**

### **Síndrome de Turner**

Mulheres com ST apresentam frequentemente, em fase precoce da vida, perda de função ovária, bem como baixos valores de DMO, em fases mais tardias.<sup>10</sup> Deste modo, é recomendada a administração de estrogénios durante toda a sua vida reprodutiva,<sup>12</sup> não se devendo atrasar o início da sua administração.<sup>10</sup>

Por volta dos 12 anos, se a puberdade não tiver ocorrido de forma espontânea, este tratamento deve ser iniciado com doses sucessivamente maiores até serem atingidos os valores fisiológicos esperados.<sup>10</sup>

Evidências sugerem que o melhor regime para mulheres adultas com esta patologia, passa pela utilização de estradiol transdérmico ou transvaginal numa dose de 100 µg por dia associado a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 12 dias por mês.<sup>10</sup>

### **Cancro da Mama e Ovário**

A administração de TH em mulheres com antecedentes pessoais de cancro da mama é contraindicada<sup>10,12</sup> e também não está recomendada em casos de cancro do ovário.<sup>10</sup>

Como medidas alternativas para melhorar a sintomatologia consequente da atrofia vulvovaginal pode ser aconselhado o uso de estrogénios vaginais em baixa dose ou de moduladores seletivos dos recetores de estrogénios; os suplementos de cálcio e vitamina D em complemento com exercícios de carga desempenham um papel importante na componente óssea; o recurso a antidepressivos e sessões de psicoterapia são eficazes no humor deprimido; as alterações do estilo de vida compatíveis com a redução do risco cardiometabólico são também fundamentais nestes casos.<sup>10</sup>

Mulheres portadoras do gene BRCA 1/2 com realização de salpingooforectomia profilática bilateral e sem antecedentes de neoplasia mamária, não apresentam contraindicações para a toma de TH.<sup>12</sup>

### **Amamentação**

Durante a amamentação, a toma de contraceptivos hormonais, bem como o recurso a estradiol na sua forma oral ou transdérmica estão desaconselhados dado a sua capacidade de transmissão ao recém-nascido. De facto, estes componentes podem condicionar o desenvolvimento de ginecomastia e icterícia na criança.<sup>10</sup>

Para além disso, percebeu-se que a qualidade e quantidade de leite materno podem ser alteradas pela toma de estrogénios.<sup>10</sup>



**Figura 3 - Tratamento populações especiais**

**Legenda:** Abordagem diferencial a doentes a amamentar, com síndrome de Turner ou antecedentes de cancro da mama.

### **Outros Grupos**

A TH combinada pode ser uma solução eficaz em mulheres com sintomatologia vasomotora consequente à realização de ooforectomia perante o diagnóstico de endometriose. Este tratamento pode ainda impedir a reativação da doença.<sup>12</sup>

A administração de estradiol por via transdérmica deve ser preferida em doentes com hipertensão, obesidade ou risco aumentado de TEV. Antecedentes de trombofilia e TEV exigem avaliação pelo hematologista antes de iniciar TH.<sup>12</sup>

Mulheres que sofrem de enxaqueca podem realizar TH, sendo que na presença de aura, a opção deverá ser a via transdérmica, por menor risco. Caso se verifique agudização clínica, recomenda-se a alteração da dose, via de administração ou regime instituído.<sup>12</sup>

### **10.3. ETAPAS E MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO**

No início do tratamento, alguns parâmetros devem ser tidos em conta de forma a propor à doente a estratégia terapêutica mais indicada à sua condição clínica. Deste modo, é necessário avaliar a frequência e gravidade dos sintomas, história de doença cardiovascular ou osteoporótica, antecedentes oncológicos pessoais e familiares e preferências relativamente ao tratamento.<sup>11</sup>

O risco de fratura, bem como a eficácia e adesão terapêutica podem ser obtidos através da avaliação da DMO.<sup>11</sup>

Dois a três meses após o início da terapêutica, deve-se proceder a uma avaliação da *compliance*, eficácia e possíveis efeitos adversos.<sup>11</sup> A monitorização deverá ser anual, sem necessidade de exames de rotina.<sup>12</sup> Nos casos de interrupção voluntária do tratamento, as doentes devem ser informadas do reaparecimento dos sintomas e possíveis consequências.<sup>11</sup>

## **11. PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE**

A possibilidade de preservação da fertilidade deve ser sempre abordada e disponibilizada a todas as mulheres com risco aumentado de desenvolver IOP.<sup>5</sup> Contudo, quando a IOP está estabelecida, os métodos de preservação da fertilidade já não podem ser aplicados<sup>5,12</sup> e, nestes casos, a solução passa, muitas vezes pelo recurso à doação de ovócitos e embriões, sendo a adoção uma opção igualmente disponível.<sup>5</sup>

Apesar da infertilidade estar presente em grande parte dos casos, as doentes devem ser informadas da possibilidade de gravidez espontânea devido à atividade ovária intermitente e, caso pretendam evitar uma gravidez indesejada, devem utilizar um método contraceutivo eficaz.<sup>5</sup>

Perante um diagnóstico oncológico, deve ser feita uma abordagem multidisciplinar para avaliar o prognóstico da fertilidade com o tratamento a realizar e informar a doente das opções disponíveis. Nestes casos, a HAM pode ser utilizada como preditora da reserva ovária após o tratamento.<sup>26</sup>

A criopreservação de ovócitos e tecido ovárico são duas técnicas praticadas para assegurar a fertilidade feminina e têm demonstrado resultados promissores no que confere a gravidez e taxa de nados vivos.<sup>26</sup>

### **11.1. CRIOPRESERVAÇÃO DE OVÓCITOS**

Apesar de ser uma terapêutica de eleição em jovens na pós-puberdade e permitir abordar algumas questões éticas em mulheres com antecedentes oncológicos, a tentativa de gravidez

após criopreservação de ovócitos apresenta ainda um número bastante limitado. Estima-se que este valor seja de aproximadamente 7%.<sup>26</sup>

Os avanços e desenvolvimento da técnica de vitrificação têm permitido melhorar as taxas de competência celular e sobrevivência quando o material é submetido ao processo de descongelamento.<sup>26</sup>

Para garantir uma melhor eficácia desta técnica, a recolha de ovócitos deve ser idealmente realizada em mulheres com menos de 35 anos e devem ser obtidos entre 10 a 15 ovócitos.<sup>26</sup>

### **11.2. CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVÁRICO**

A criopreservação de tecido ovárico é a estratégia aplicada principalmente em mulheres em que é impossível adiar o tratamento oncológico ou até mesmo quando este já foi iniciado. Para além disso, também é uma opção em jovens na pré-puberdade.<sup>26</sup>

A recolha do material é feita por laparoscopia, por onde são obtidas várias amostras de tecido ovárico e, posteriormente, submetidas a um processo lento de congelação.<sup>26</sup>

Os folículos primordiais constituem a maioria dos folículos presentes no material enxertado e, dada a sua baixa sensibilidade às lesões por criopreservação, são capazes de se adaptar e permitir a continuação da sua atividade após o transplante.<sup>26</sup>

Relativamente às taxas de gravidez e nados-vivos, estas parecem estar correlacionadas com a idade de realização do procedimento, sendo aproximadamente de 30%. Quando associadas à conceção por fertilização *in-vitro*, este valor é tendencialmente mais baixo e parece haver um aumento da taxa de aborto.<sup>26</sup>

A sua utilização dirigida a fins hormonais ainda é debatida, uma vez que não existem dados objetivos que comprovem a sua vantagem na componente endócrina.<sup>4</sup>

## **12. NOVAS TERAPÊUTICAS**

### **12.1. ATIVAÇÃO DE FOLÍCULOS QUIESCENTES**

A anovulação nos casos de IOP surge quando o número de folículos residuais é inferior a 1000, inibindo a ativação regular dos mesmos e o recrutamento dos folículos em desenvolvimento.<sup>27</sup>

A ativação de folículos quiescentes ou ativação *in-vitro* trata-se de uma técnica recente que permite aproveitar alguns dos folículos dos ovários das mulheres com IOP e conceder-lhes a oportunidade de uma gravidez com os seus próprios ovócitos. Esta técnica tem por base uma alteração farmacológica de funções das vias de sinalização intracelular.<sup>27</sup>



Contudo, a reprodutibilidade e segurança deste procedimento ainda requerem estudos mais robustos.<sup>4</sup>

## 12.2. CÉLULAS ESTAMINAIS

A utilização de células estaminais é considerada uma potencial terapêutica para IOP, dada a sua capacidade de autorrenovação e regeneração. De facto, existe uma grande variedade de subtipos destas células que podem ser utilizados: células estaminais mesenquimatosas (MSCs), células estaminais pluripotentes induzidas (iPSCs), células estaminais de tecidos extra-embrionários e células estaminais ovárias.<sup>28</sup> Foram já observadas gravidezes resultantes desta técnica.<sup>4</sup>

As MSCs tratam-se de células multipotentes com várias origens. Em estudos animais, o uso destas células obtidas através do cordão umbilical, medula óssea, tecido adiposo, endométrio e fluxo menstrual humano, permitiram concluir a utilidade em vários âmbitos da fertilidade.<sup>28</sup>

As células estaminais provenientes da camada externa do líquido amniótico são também células multipotentes e apresentam uma capacidade de proliferação mais rápida quando comparadas com as células estaminais mesenquimatosas. Um estudo realizado em murganhos concluiu que o seu transplante conseguia inibir a atresia folicular, mantendo o *pool* folicular.<sup>28</sup>

Outro estudo constatou que o recurso a iPSCs provenientes de células *granulosa-like* permitiam reduzir a atresia folicular, aumentar os níveis de estradiol e a expressão de marcadores celulares da granulosa.<sup>28</sup>

### 13. CONCLUSÃO

A Insuficiência Ovária Prematura é uma das principais causas de amenorreia em mulheres com idade inferior a 40 anos e com forte impacto na vida das mesmas. Apesar de maioritariamente idiopática, pode resultar de alterações autoimunes, genéticas, quadros infecciosos, iatrogenia ou fatores ambientais.

A clínica é variável, mas prevalecem sintomas e potenciais complicações que apresentam íntima relação com a depleção estrogénica. O diagnóstico implica recurso a exames complementares, como duas avaliações seriadas dos níveis de FSH ( $> 25\text{UI/L}$ ).

A terapêutica tem por base a reposição hormonal e visa diminuir as complicações associadas. Devem ser tidas em conta populações especiais que exigem tratamento adaptado.

Quando existe risco de desenvolver a doença devem ser propostas medidas de preservação da fertilidade. A criopreservação de tecido ovárico e ovócitos são recursos disponíveis. Novas terapêuticas têm vindo a ser desenvolvidas neste âmbito, apesar de necessitarem de estudos mais robustos até à sua implementação na prática clínica diária.

Em jeito de conclusão, a IOP permanece um desafio, no entanto, os avanços nesta área têm permitido mudar o paradigma da doença e acima de tudo, melhorar a qualidade de vida das doentes.

#### **14. AGRADECIMENTOS**

À Dr<sup>a</sup>. Fernanda Santos, minha orientadora, pela disponibilidade e apoio na realização deste trabalho.

À minha família, especialmente aos meus pais é à minha irmã, por estarem sempre presentes e nunca me deixarem desistir.

Ao meu avô Nica por olhar sempre por mim e ter permitido que todos os meus sonhos se tornassem realidade.

Ao Tiago por toda a paciência, amor e motivação.

## 15. REFERÊNCIAS

1. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, et al. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021 May 1;147:53–63.
2. Jankowska K. Premature ovarian failure. *Przegląd Menopauzalny*. 2017;16(2):51–6.
3. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol*. 2021 May 10;9:672890.
4. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020 Oct;23(5):426–46.
5. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Nacional sobre MENOPAUSA 2021. In 2021 [cited 2023 Sep 1]. p. 113–28. Available from: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf>
6. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, et al. Autoimmune diseases in patients with premature ovarian insufficiency—our current state of knowledge. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 5;22(5):1–11.
7. Domniz N, Meirow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019 Oct;60:42–55.
8. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity—an update appraisal. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Nov;36(11):2207–15.
9. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet*. 2017 Feb;91(2):183–98.
10. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1588–99.
11. Armeni E, Paschou SA, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Dec;35(6):101561.

12. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction*. 2016 May;31(5):926–37.
13. Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen ZJ. Molecular Genetics of Premature Ovarian Insufficiency. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2018 Nov;29(11):795–807.
14. Barros F, Carvalho F, Barros A, Dória S. Premature ovarian insufficiency: clinical orientations for genetic testing and genetic counseling. *Porto Biomed J*. 2020 Jun;5(3):e62.
15. Chen M, Jiang H, Zhang C. Selected Genetic Factors Associated with Primary Ovarian Insufficiency. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb;24(5):4423.
16. Davis SM, Soares K, Howell S, Cree-Green M, Buyers E, Johnson J, et al. Diminished Ovarian Reserve in Girls and Adolescents with Trisomy X Syndrome. *Reproductive Sciences*. 2020 Nov;27(11):1985–91.
17. Yang X, Yang L. Current understanding of the genomic abnormalities in premature ovarian failure: chance for early diagnosis and management. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun;10.
18. Huang J, Zhang W, Liu Y, Liu Y, Wang J, Jiang H. Association between the FMR1 CGG repeat lengths and the severity of idiopathic primary ovarian insufficiency: a meta analysis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019 Dec;47(1):3116–22.
19. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH. Premature Ovarian Insufficiency: New Perspectives On Genetic Cause And Phenotypic Spectrum. *Endocr Rev*. 2016 Dec;37(6):609–35.
20. Touraine P. Premature ovarian insufficiency: step-by-step genetics bring new insights. *Fertil Steril*. 2020 Apr;113(4):767–8.
21. Gorman CN, Abdalla TE, Sultan Y, Grabois SA, Wood EG. Transient Premature Ovarian Insufficiency Post-COVID-19 Infection. *Cureus*. 2023 Apr;15(4):e37379.
22. Christianson MS, Wodi P, Talaat K, Halsey N. Primary ovarian insufficiency and human papilloma virus vaccines: a review of the current evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Mar;222(3):239–44.

23. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: A narrative review of animal and human data. *Environ Health*. 2017 Apr;16(1):37.
24. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, Smolarczyk R, Katulski K, Czajkowski K, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest*. 2016 Sep;39(9):983–90.
25. Stevenson JC, Collins P, Hamoda H, Lambrinoudaki I, Maas AHEM, Maclaran K, et al. Cardiometabolic health in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2021 Oct;24(5):474–80.
26. Cacciottola L, Donnez J, Dolmans MM. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation prior to iatrogenic premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022 May;81:119–33.
27. Kawamura K, Kawamura N, Hsueh AJW. Activation of dormant follicles: A new treatment for premature ovarian failure? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Jun;28(3):217–22.
28. Sheikhsari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018 Jun;102:254–62.