

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Insuficiência Ovariana Prematura: foco no tratamento hormonal

Número 2 – Agosto 2020

A Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave

- A Insuficiência Ovariana Prematura (IOP) é caracterizada pela perda de função ovariana antes dos 40 anos de idade;
- O diagnóstico é firmado por duas dosagens de FSH >25 mUI/mL com intervalo entre as coletas de pelo menos 4 semanas;
- Suspeita-se de IOP na presença de ciclos menstruais irregulares ou amenorreia secundária, em mulheres com menos de 40 anos, ou ainda na amenorreia primária;
- Sintomas de hipoestrogenismo podem estar presentes, mas não são obrigatórios;
- A maioria dos casos de IOP é idiopática, porém pode ser decorrente de doenças autoimunes, causas genéticas, ooforectomia, quimioterapia, radioterapia, e outras causas menos frequentes;
- A IOP é de causa genética em cerca de 10% dos casos, sendo mais comum em mulheres com amenorreia primária;
- Cariótipo está indicado para os casos de IOP não iatrogênica. Na presença de material do cromossomo Y, a gonadectomia se impõe;
- Embora associada à infertilidade, a gestação espontânea pode ocorrer em 5% a 10% das mulheres com IOP;
- Orientações para hábitos de vida saudáveis, avaliação e orientação sexual e psicológica fazem parte das boas práticas terapêuticas;
- O tratamento hormonal é mandatório para todas as mulheres com IOP que não tenham contraindicação ao seu uso, e mantido ao menos até a idade habitual da menopausa.

Recomendações

- Na suspeita de IOP, qualquer tratamento hormonal deve ser suspenso por 60 dias antes da dosagem de FSH. O diagnóstico somente pode ser confirmado após 2 dosagens de FSH com intervalo mínimo de 4 semanas;
- Solicite cariótipo para todas as mulheres com IOP não iatrogênica, preferencialmente em pacientes com menos de 30 anos;
- A avaliação da massa óssea com DXA no início do tratamento está indicada e auxilia nas orientações;
- Estimular um estilo de vida saudável, com atividades físicas e manutenção do peso corporal adequado, bem como orientar dieta que inclua ingestão adequada de cálcio, orientar evitar o tabagismo, auxiliam na prevenção de doenças cardiovasculares e osteometabólicas;
- Salvo contraindicação ao uso de estrogênios, há recomendação formal de reposição estrogênica com doses adequadas para menarca para melhora dos sintomas vasomotores, geniturinários, manter a saúde óssea, prevenir a osteoporose e o risco de fraturas ósseas, mantida até a idade fisiológica da menopausa, em torno dos 50 anos;
- Mulheres com útero intacto devem usar obrigatoriamente algum progestagênio associado ao estrogênio, em esquema cíclico ou contínuo para proteção endometrial. Não há evidências que sustentem, até o momento, o uso de androgênios para todas as mulheres com IOP;
- Em mulheres com IOP que ainda possam ovular e que não desejam correr risco de gravidez, há necessidade do uso de método contraceptivo;
- Na infertilidade, a recomendação preferencial é optar-se por técnicas de reprodução assistida com oócitos doados;
- Avaliação de função sexual, distúrbios psicológicos, qualidade do sono e qualidade de vida devem ser incorporadas à prática clínica;
- Recomenda-se acompanhamento clínico anual para verificar a adequação e aderência à terapia de reposição hormonal. Entretanto, os exames para rastreamento de câncer (colo do útero, mama, cólon) e de doenças metabólicas devem ser feitos com as mesmas indicações e periodicidade recomendados às mulheres da população em geral.

Contexto Clínico

Insuficiência ovariana prematura (IOP) é uma afecção decorrente da perda da atividade ovariana antes dos 40 anos de idade.⁽¹⁾ Caracteriza-se por menstruações irregulares com ciclos longos ou ausentes associadas à redução da capacidade ovariana de produzir esteroides sexuais, acompanhada por aumento de gonadotrofinas, ou seja, a um estado de hipogonadismo hipergonadotrófico.⁽¹⁾

Além da alteração menstrual por pelo menos quatro meses, o diagnóstico de IOP requer aumento dos níveis de FSH em duas dosagens com intervalo de ao menos um mês. O valor de corte atualmente aceito e recomendado pela Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (*European Society for Human Reproduction and Embryology*, ESHRE) é de FSH \geq 25 mUI/mL.^(1,2)

O termo “Insuficiência Ovariana Prematura” não é utilizado de forma universal. A condição já foi nomeada “menopausa precoce” ou “falência ovariana precoce” ou ainda “falência ovariana prematura”, mas sabe-se que a afecção pode ter evolução longa e variável, com ovulação irregular e imprevisível em 50% dos casos e gravidez em até 5% a 10%.^(3,4) Outra variação é “Insuficiência Ovariana Primária”.^(1,4,5) A Febrasgo sugere e adota como terminologia preferencial “Insuficiência Ovariana Prematura”.

A prevalência de IOP aos 35 anos é 0,5% e, aos 40 anos, aproximadamente 1%.⁽⁶⁾ A frequência parece variar com a etnia, sendo mais frequente em mulheres de origem hispânica e Afro-Americanas (1,4%) e menos em japonesas (0,5%).⁽⁷⁾ A IOP geralmente ocorre depois de uma puberdade normal e ciclos regulares, mas, em cerca de 10% dos casos, manifesta-se como amenorreia primária.⁽²⁾

Quais os mecanismos e as causas da IOP?

Os mecanismos envolvidos na IOP são depleção ou disfunção folicular. A depleção folicular é o mais comum e pode ser consequência de redução do número inicial de folículos primordiais, aumento da apoptose (atresia folicular acelerada) ou destruição folicular.⁽⁸⁾ Na disfunção folicular, há falha na resposta do folículo às gonadotrofinas. Esse mecanismo é mais raro e está associado preferencialmente a deficiências enzimáticas (17 α -hidroxilase, 17,20-desmolase, aromatase) e mutações em receptores (FSH, LH, proteína G).⁽²⁾ Independentemente de o mecanismo ser quantitativo ou qualitativo, as manifestações clínicas e os riscos associados à IOP são os mesmos. A maioria dos casos de IOP é considerada idiopática, ou seja, não tem causa determinada.^(1,2) No entanto, é importante investigar causas subjacentes e doenças associadas que possam ter repercussões na saúde global da mulher e, no caso de gestação ou aconselhamento familiar, a possibilidade de transmissão de doenças hereditárias.^(1,2) Os principais grupos etiológicos estão citados a seguir.

Causas genéticas

As causas genéticas mais frequentes são anomalias numéricas ou estruturais do cromossomo X, tais como síndrome

de Turner e deleções completas/parciais, translocações e outras alterações envolvendo o cromossomo X.^(2,5) Embora este perfil de alteração genética se apresente mais frequentemente na forma de amenorreia primária, há situações que cursam com amenorreia secundária.⁽⁹⁾

A síndrome do X-frágil (causa mais comum de retardo mental hereditários) é uma condição genética associada ao cromossoma X e causada pela mutação no gene FMR1. Mulheres que apresentem a pré-mutação do gene FMR1 apresentam risco aumentado de desenvolver IOP. Essa alteração, embora represente uma pequena porcentagem das causas genéticas de IOP, está presente em até 13% dos casos de IOP familiar. Não causa retardo mental na portadora (pré-mutação), mas pode levar, na geração seguinte, à mutação completa do gene com expressão completa da síndrome. Por esse motivo, a avaliação em mulheres com IOP destina-se também a aconselhamento genético da família.^(2,5)

As doenças autossômicas, ou seja, relacionadas a genes autossômicos, são síndromes raras associadas a IOP, não tendo indicação de investigação rotineira. Incluem, entre outras, galactosemia, mutações em receptores hormonais (LH, FSH), síndrome blefarofimose-ptose-epicanto invertido (BPES) e defeitos em proteínas e enzimas envolvidas na esteroidogênese.^(2,3,5)

Causas Autoimunes – Associação com doenças autoimunes/autoimunidade

Estima-se que 20% a 30% dos casos de IOP tenham associação com doenças autoimunes.⁽²⁾ O órgão mais frequentemente acometido é a tireoide com tireoidite de Hashimoto, afetando 14% a 27% das acometidas.⁽²⁾ Com prevalência bem menor, a insuficiência adrenal (doença de Addison) e o *diabetes mellitus* tipo 1 são outras afecções autoimunes associadas à IOP. Outras doenças descritas incluem ainda lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, anemia perniciosa, vitiligo e doença de Crohn.⁽⁸⁾

Causas iatrogênicas

Cirurgias pélvicas

Cirurgias pélvicas são a causa mais frequente de deficiência hormonal em mulheres na pré-menopausa.⁽¹⁰⁾ A IOP pode ser consequente à redução do tecido ovariano, como nas cistectomias ou ooforectomias, ou ainda, embora com dados controversos, consequente a alterações circulatórias com redução da irrigação sanguínea dos ovários (por exemplo, nas histerectomias ou nas laqueaduras tubárias) e/ou processos inflamatórios locais.⁽¹¹⁾

Quimioterapia

Muitos quimioterápicos são tóxicos para os oócitos e células da granulosa, podendo causar depleção dos folículos primordiais e/ou danos à maturação folicular.⁽¹²⁾ Os agentes alquilantes, que têm efeito citotóxico independentemente do estágio do ciclo celular, são as drogas mais associadas à disfunção gonadal.⁽¹³⁾ Acredita-se que o mecanismo de dano seja a destruição maciça da população dos folículos em de-

envolvimento. Como consequência ocorreriam a queda nos níveis estrogênicos e a elevação compensatório de FSH, recrutando nova população de folículos quiescentes, que serão rapidamente destruídos; este ciclo de ativação e queima rápida da população folicular tem sido chamada de “*burnout*”⁽¹⁴⁾ Nessa categoria estão ciclofosfamida, ifosfamida, dacarbazina, bussulfano, melfalano e clorambucil. A procarbazina (derivado da hidrazina com ação alquilante) também apresenta alta toxicidade gonadal.^(13,15) Esse fenômeno, que pode ser transitório, é influenciado pela idade da paciente, droga(s) utilizada(s) e dose; quanto mais jovem, maior a probabilidade de sobrevivência de alguns folículos.^(8,13)

Radioterapia

Os oócitos são muito sensíveis à radiação. Os danos ovarianos dependem do campo de tratamento, dose total e esquema de fracionamento.⁽¹³⁾ A depleção pós-radioterapia (RT) é proporcional à quantidade de oócitos existentes antes da irradiação; em outras palavras, a sensibilidade ovariana à radiação aumenta com a idade.^(13,16)

Outras causas

Outras causas atribuídas à IOP, mas sem evidências sólidas, são: fumo, infecções (caxumba, rubéola, varicela, tuberculose, malária), produtos químicos (por exemplo, bromopropano e vinilciclohexenodiepóxido), toxinas ambientais e metais pesados.^(11,17)

Como o diagnóstico de IOP pode ser investigado e confirmado?

O diagnóstico de IOP é baseado na história clínica e pela demonstração de níveis elevados de gonadotrofinas, níveis revisitos e estabelecido o diagnóstico de IOP quando FSH > 25 mUI/mL, em duas dosagens com intervalo superior a 4 semanas, em mulheres abaixo dos 40 anos de idade.^(1,2,8) Clinicamente, deve ter alteração menstrual tipo oligo/amenorreia por pelo menos 4 meses, não sendo obrigatório que apresente sintomas de hipogonadismo (como, por exemplo, fogachos).^(1,8)

O que deve ser avaliado no atendimento de uma mulher com IOP?

A avaliação da mulher com IOP requer anamnese e exame físico minuciosos, com objetivo de confirmar o diagnóstico e procurar uma possível causa. O histórico pessoal e familiar detalhado pode chamar a atenção para situações associadas a IOP, como doenças autoimunes e causas genéticas.^(2,3)

Nos casos de amenorreia primária, associada ou não à puberdade tardia, devem ser pesquisados sinais de anomalias genéticas (por exemplo, estigmas da síndrome de Turner tais como baixa estatura, pescoço alado, implantação baixa dos cabelos e cubitovalgo). Também é necessário avaliar o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, em especial da mama.^(2,8)

Após excluir a possibilidade de gravidez, as mulheres com ciclos menstruais irregulares (oligomenorreia) ou amenorreia secundária devem ser avaliadas para diagnósti-

co diferencial com outras alterações menstruais: síndrome dos ovários policísticos, hiperprolactinemia, amenorreia hipotalâmica ou hipofisária (hipogonadotrófica) e doenças tireoidianas.^(2,8)

A mulher pode relatar sintomas de deprivação estrogênica, como sintomas vasomotores (fogachos, ondas de calor) e geniturinários (secura vaginal, dispareunia, urgência e frequência urinária), entre outros. Os sintomas vasomotores são mais significativos quanto mais agudo for o quadro. Alterações do humor, da sexualidade e do padrão de sono podem estar presentes e interferem de forma negativa na qualidade de vida.^(1,2)

Que exames são relevantes na investigação da IOP?

Alguns exames têm indicação para confirmação do diagnóstico, enquanto outros são solicitados para investigar a causa da IOP ou para avaliar repercussões do hipogonadismo, conforme citado a seguir.

Dosagens hormonais^(1,3,8)

- FSH (obrigatório, duas dosagens com intervalo de pelo menos 4 semanas com valor > 25 mUI/mL confirmam o diagnóstico de IOP);

Para diagnóstico diferencial ou complementação, os exames abaixo devem ter sua necessidade avaliada de forma individualizada:

- Prolactina (diagnóstico diferencial);
- TSH (diagnóstico diferencial ou avaliar associação com doença tireoidiana autoimune);
- Hormônio Anti-mülleriano (AMH): não mandatário, é um marcador da reserva folicular; com indicação extremamente restrita.⁽⁵⁾

Pesquisa de causas genéticas – o que é preciso investigar?

- Cariótipo: solicitar para todas com IOP não iatrogênica, especialmente na IOP em mulheres abaixo dos 30 anos.⁽¹⁾ São encontradas anomalias cromossômicas em aproximadamente 10% dos casos, sendo mais frequentes nas mulheres com amenorreia primária.^(18,19) A presença de cromossomo Y indica gonadectomia pelo risco de tumor, em especial gonadoblastoma.⁽¹⁾
- Pesquisa da pré-mutação do gene FMR1 (síndrome do X frágil): indicada não apenas para diagnóstico etiológico, mas especialmente para aconselhamento genético familiar, porém deve ser solicitada após aconselhamento quanto às implicações do resultado.^(1,2,8)
- Não se recomenda pesquisa rotineira de anomalias genéticas autossômicas, exceto se houver suspeita de uma mutação específica.⁽¹⁾

Pesquisa de doenças autoimunes – quais exames são necessários?

- Anticorpos antitireoidianos (anti-TPO): exame indicado nos casos de IOP de causa desconhecida ou

na suspeita de doença autoimune. Caso o resultado seja positivo, recomenda-se dosagem anual do TSH, quando a doença tireoidiana ainda não estiver manifestada. Caso seja negativo, a avaliação da função tireoidiana deve ser a mesma da indicada à população feminina em geral.⁽¹⁾

- Anticorpos antiadrenal: algumas sociedades indicam que sejam pesquisados em pacientes com IOP de causa desconhecida ou na suspeita de doença autoimune, porém é preciso lembrar sua baixa frequência em mulheres com IOP e a dificuldade de interpretação. Embora seja um marcador indireto, a presença de anticorpos antiadrenal é usada para inferir sobre autoimunidade levando a lesão ovariana. Se identificados, a paciente deve realizar avaliação endocrinológica (possibilidade de doença de Addison na fase pré-clínica).^(1,8)

Vale ressaltar que a ausência de anticorpos positivos não exclui a origem autoimune da doença, uma vez que pode tratar-se de anticorpo não testado ou período de acalmia da doença. Além disso, o tratamento da IOP idiopática ou autoimune é semelhante, não implicando em mudança na abordagem terapêutica.

Exames de imagem estão indicados na investigação da IOP?

- Densitometria óssea: a IOP é causa importante de perda óssea e osteoporose. Recomenda-se avaliação inicial da massa óssea por meio de densitometria óssea. Exames subsequentes deverão ser realizados dependendo do resultado inicial (recomendando-se novas avaliações especialmente nos casos em que já exista perda óssea e osteoporose), da utilização de terapia hormonal e da resposta terapêutica nos casos de osteoporose.^(1,9,19)
- Ultrassonografia pélvica: para o diagnóstico diferencial com outras causas de amenorreia.⁽¹⁾

Tratamento – Quais são os objetivos?

Os objetivos do tratamento da IOP são reverter os sintomas e reduzir as repercussões do hipostrogenismo. Embora os sintomas vasomotores (fogachos, ondas de calor) sejam aparentemente o principal motivo de uso da TH, razões relacionadas a maior morbidade como perda óssea, por exemplo, devem ser orientadas e reforçadas às mulheres.⁽¹⁹⁾ Suporte psicossocial deve ser oferecido às pacientes, com cuidado especial em relação ao aspecto reprodutivo.⁽¹⁾

Reposição estrogênica é recomendada para manter a saúde óssea e prevenir osteoporose e redução do risco de fraturas.^(1,19) Da mesma forma, início precoce de terapia de reposição hormonal (TH) e manutenção até a idade habitual da menopausa tem efeito positivo no risco de doença cardiovascular (DCV).^(1,19) A TH tem ainda efeito benéfico na qualidade de vida e na função sexual (Quadro 1).^(18,20)

Quadro 1. Indicações de TH em mulheres com IOP

Indicação	Justificativa/observações
Sintomas vasomotores	Recomenda-se TH para tratamento dos sintomas e melhora da qualidade de vida
Sintomas geniturinários	Estrogênio sistêmico e, se necessário, local (vaginal) para tratamento de secura, irritação e atrofia vaginal, dispareunia e sintomas urinários
Saúde óssea	Manutenção da saúde óssea, prevenção de osteoporose e redução do risco de fratura
Saúde cardiovascular	Redução do risco de doença cardiovascular até a idade natural da menopausa
Sexualidade	Uso sistêmico e, se necessário, vaginal (dispareunia) colaboram para melhora da função sexual

Fonte: Adaptado de European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016;31(5):926-37. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. Hum Reprod Open. 2017;2017(2):hox007. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. Obstet Gynecol. 2017;129(5):e134-e141.^(1,19,22)

Quais orientações gerais devem fazer parte do atendimento A mulheres com IOP?

Considerando o risco aumentado de doenças associadas ao hipostrogenismo, as mulheres com IOP devem receber as seguintes orientações:

- Ter estilo de vida saudável, incluindo exercícios físicos resistidos (com peso), não fumar e manter peso corporal adequado;
- Ingestão adequada de cálcio e vitamina D (preferencialmente através de dieta, porém, sempre que necessário, usar suplementos);
- Avaliação do risco cardiovascular, incluindo aferição da pressão arterial pelo menos anualmente e perfil lipídico a cada 5 anos;
- Importância da TH, ajustando-se o esquema conforme a resposta clínica e com reavaliação anual.

Como a Terapia Hormonal estroprogestativa deve ser prescrita?

Dentre as opções de estrogênios, o estradiol é o mais fisiológico e tem efeito mais favorável cardiovascular do que o etinilestradiol presente nos contraceptivos hormonais combinados (CHCs).⁽¹⁹⁾ Os estrogênios equinos conjugados não são droga de escolha no consenso da ESRHE, no entanto o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) considera uma opção válida para TH em mulheres com IOP.⁽¹⁹⁻²²⁾

Os progestagênios mais usados para TH de mulheres com IOP são acetato de medroxiprogesterona (AMP), progesterona natural micronizada (P) e noretisterona. A dose depende do esquema (contínuo ou cíclico) e da dose do estrogênio utilizada. No uso cíclico, o progestagênio é usado por 12 a 14 dias consecutivos/mês e em doses maiores do que no uso contínuo. Com exceção dos primeiros anos de desenvolvimento puberal, não há benefício comprovado de um esquema em relação a outro, devendo-se consultar se a mulher deseja sangramento de privação periódico ou não.⁽¹⁹⁾ O dispositivo/sistema intrauterino liberador de levonorgestrel é uma alternativa aos progestagênios orais e, por ter ação contraceptiva, pode ser

atraente para mulheres que não desejam se expor ao risco de engravidar.⁽¹⁹⁻²²⁾ Mulheres hysterectomizadas não necessitam associar progestagênios à reposição estrogênica, exceção aos casos decorrentes de endometriose prévia.⁽¹⁹⁾

A administração do estrogênio por via transdérmica (adesivos ou gel) evita a primeira passagem hepática e está associada, em comparação à via oral, a menor risco de tromboembolismo venoso (TEV), além de associar-se a níveis hormonais séricos mais próximos do fisiológico para a idade.⁽¹⁹⁾ A via transdérmica é a preferencial para mulheres com comorbidades tais como hipertensão arterial, obesidade, e com fatores de risco para TEV (imobilização, cirurgia e trauma, entre outros).⁽¹⁹⁾ Mulheres com sintomas geniturinários em uso de TH sistêmica podem necessitar da associação de estrogênio vaginal para alívio de dispareunia e ressecamento vaginal.⁽¹⁹⁻²²⁾

Mulheres com endometriose que apresentem IOP secundária a ooforectomia podem receber TH. Nesta situação, recomenda-se terapia estroprogestativa contínua, mesmo nas hysterectomizadas.⁽¹⁹⁾

As doses utilizadas são em níveis fisiológicos para simular a produção hormonal ovariana. Mulheres com útero intacto devem acrescentar, obrigatoriamente, um progestagênio para proteção endometrial em esquema contínuo ou cíclico/sequencial.⁽²³⁾ As doses preconizadas para reposição hormonal na IOP estão listadas na tabela 1, lembrando que, enquanto jovens, as formulações devem conter doses estrogênicas maiores (ver dose adulta na tabela 2), podendo ser reduzida para mulheres com IOP mais velhas. Embora as evidências da literatura sejam escassas e muitas vezes não consensuais, esta comissão sugere a manutenção, em mulheres jovens, de TH contendo estradiol na dose de 2 mg/dia (VO) ou 100 mcg/dia (transdérmico), combinado a um progestagênio conforme considerações anteriores, podendo ser aumentada até 4 mg de estradiol oral ou 200 mcg transdérmico de acordo com sintomatologia e resposta sobre massa óssea.

Tabela 1. Esquemas para reposição hormonal na IOP

Fármaco	Posologia	
Estrogênio	Uso contínuo	
Estradiol (17β-estradiol)	100 – 200 mcg/dia TD (adesivo, gel percutâneo)	
Estradiol micronizado	1-4 mg/dia VO	
Valerato de estradiol*		
Estrogênios equinos conjugados*	0,625-1,25 mg/dia VO	
Progestagênio	Uso contínuo	Uso cíclico/sequencial
Acetato de medroxiprogesterona	2,5-5,0 mg/dia VO	10 mg/dia
Noretisterona	0,5-1 mg/dia VO	-
Progesterona micronizada	100 mg/dia	200 mg/dia
Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG)	Duração depende da dose de LNG	-

Fonte: Adaptada de Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2017;129(5):e134-e141. Steingold KA, Matt DW, DeZiegler D, Sealey JE, Fratkin M, Reznikov S. Comparison of transdermal to oral estradiol administration on hormonal and hepatic parameters in women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(2):275-80. Popat VB, Vanderhoof VH, Calis KA, Troendle JF, Nelson LM. Normalization of serum luteinizing hormone levels in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2008;89(2):429-33.^(22,24,25) TD - via transdérmica; VO - via oral; *Não preconizados pela ESRHE

A TH, em geral, não tem ação contraceptiva. Mulheres sem desejo de gravidez em que a perda da função gonadal não seja definitiva e irreversível devem usar um método anticoncepcional adicional (por exemplo, métodos de barreira ou dispositivos intrauterinos) ou substituir a TH por contraceptivos hormonais combinados (CHCs), com recentes evidências de boa ação sobre massa óssea, devendo ser usado em esquema contínuo.^(1,19,26,27) Há relatos de melhor aceitação de contraceptivos por mulheres com IOP, talvez podendo melhorar a aderência ao tratamento hormonal que deve ser prolongado, porém é indicado observar se não há contraindicações ao uso de CHCs usando critérios de elegibilidade (por exemplo, da Organização Mundial da Saúde – OMS).

Como deve ser a monitorização e acompanhamento de mulheres com IOP?

Mulheres em uso de TH devem ser acompanhadas periodicamente, dando particular atenção à aderência ao tratamento.⁽¹⁹⁾ Não há necessidade de dosagens hormonais periódicas para monitorização do tratamento.^(1,22)

Exames para rastreamento de câncer (colo do útero, mama, cólon) devem ser feitos com as mesmas indicações e periodicidade das mulheres sem IOP.⁽¹⁹⁾ Apesar de resultados controversos quanto ao aumento do risco de câncer de mama em usuárias de CHC, não se observou essa associação em mulheres com IOP em uso de TH até a idade da menopausa natural.^(19,22)

Até quando a TH deve ser mantida?

Recomenda-se que a TH seja mantida até a idade habitual da menopausa, ou seja, por volta dos 50 anos. A continuação do uso deve ser discutida com a mulher, levando-se em consideração suas condições clínicas, presença ou não de sintomas e relação risco-benefício.^(19,22)

Quais as evidências em relação à reposição androgênica na IOP?

Apesar de resultados controversos na literatura, muitas mulheres com IOP podem apresentar níveis séricos de testosterona mais baixos do que mulheres da mesma idade não afetadas.^(24,25,27-31) Apesar da deficiência de testosterona poder contribuir no quadro da IOP, não há evidências suficientes para recomendar sua dosagem ou reposição de forma rotineira nessas pacientes.^(22,32)

Atualmente, testosterona pode ser prescrita para mulheres com IOP sem contraindicações ao seu uso que tenham diagnóstico de Transtorno do Desejo Sexual Hipoativo.^(33,34) Adesivos transdérmicos de testosterona liberando 300 mcg/d, de acordo com a literatura, associam-se a melhora da função sexual, porém não estão disponíveis em nosso país, sendo por vezes prescritos utilizando produtos de manipulação.⁽³⁵⁻³⁷⁾ Evidências sugerem que o hormônio deve ser usado por 3 a 6 meses com reavaliação clínica e laboratorial da testosterona sérica (para verificar se a dose não está sendo usada em

níveis suprafisiológicos).⁽³³⁾ Caso não haja resposta clínica após seis meses, a terapia deverá ser interrompida.⁽³³⁾ Se optar por manutenção do tratamento, recomenda-se reavaliação clínica (sinais de hiperandrogenismo) e laboratorial (dosagem de testosterona) semestral.⁽³³⁾ A paciente deve ser informada de que não há dados de segurança quanto ao uso de testosterona por mais de 24 meses, bem como de que não há formulações aprovadas disponíveis para comercialização no Brasil.^(1,33)

Qual é o esquema de terapia hormonal indicado na IOP sem desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários?⁽²⁴⁾

A indução da puberdade em pacientes com IOP é feita com estrogênio isolado em baixas doses com aumento gradual ao longo de dois a três anos. A associação de progestagênio deve ser feita quando ocorrer o primeiro sangramento ou dois anos após o início da terapia estrogênica, em esquema de uso cíclico.

A dose inicial de 17 β -estradiol é 12,5 mcg/d (adesivo TD) ou 0,5 mg/d (VO). Estrogênios conjugados equinos, na dose de 0,3 mg/d, podem ser usados como alternativa. A quantidade de estrogênio deve ser aumentada a cada 6-12 meses até alcançar a dose adulta (após 2 a 3 anos) (Tabela 2).⁽³⁸⁾

Tabela 2. Terapia hormonal para indução da puberdade e manutenção na vida adulta

Estrogênio			
Fármaco	Estradiol TD (mcg/d)	Estradiol VO (mg/d)	Estrogênios conjugados (mg/d)
Dose inicial	12,5	0,5	0,3
Aumento gradativo	25	0,5	0,625
(intervalo 6-12 meses)	50	1,0	
	100	1,5	
Dose adulta	100-200	2,0-4,0	1,25
Progestagênio			
Fármaco	Progesterona oral micronizada (mg/d)	Didrogesterona (mg/d)	Acetato de medroxi-progesterona (mg/d)
Dose (uso cíclico 12-14 dias/mês)	100-200	5-10	5-10

Adaptada de Sá e Benetti-Pinto.⁽³⁸⁾

Quando há desejo reprodutivo, o que está indicado?

O tratamento de eleição para mulheres com IOP confirmada e que desejam engravidar é a fertilização *in vitro*

(FIV) com ovodação (doação de oócitos).⁽⁸⁾ Mulheres com Síndrome de Turner devem ter uma avaliação cardiovascular prévia ao procedimento, uma vez que há contraindicação relativa à gravidez nessas pacientes (possibilidade de ruptura de aorta).^(8,39,40)

Considerações finais

Uma vez estabelecido o diagnóstico de IOP, orientações claras devem ser dadas em relação a todas as repercussões decorrentes do hipoestrogenismo precoce, incluindo orientações quanto ao comprometimento da fertilidade. A terapia hormonal estroprogestativa prolongada é o tratamento de eleição da IOP, devendo ser individualizada de acordo com idade, manifestações clínicas, alterações metabólicas, além de considerar a preferência da mulher. A terapia hormonal deve ser mantida ao menos até os 50 anos de idade, não havendo indicação de acompanhamento com dosagem de FSH. Evidências relativas à TH em mulheres com menopausa habitual não podem ser transcritas diretamente a mulheres com IOP. Orientações quanto a hábitos de vida saudáveis em relação a dieta, exercícios, evitar tabagismo devem fazer parte das orientações gerais. Mamografia e colpocitologia oncótica têm indicação de realização igual à população feminina em geral, enquanto a densitometria óssea deve ser considerada ao diagnóstico de IOP, com repetição discutida e individualizada. O tratamento adequado da IOP tem como objetivo final oferecer melhora geral à saúde física, mental e sexual, promovendo qualidade de vida.

Referências

- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926-37.
- Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(6):606-14.
- Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(4):499-509.
- van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*. 1999;5(5):483-92.
- Hamoda H; British Menopause Society and Women's Health Concern. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health*. 2017;23(1):22-35
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1986;67(4):604-6.
- Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod*. 2003;18(1):199-206.
- Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):193-7.
- Jiao X, Qin C, Li J, Qin Y, Gao X, Zhang B, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2012;27(7):2201-7.
- Sarrel PM, Sullivan SD, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1580-7.
- Jin M, Yu Y, Huang H. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci China Life Sci*. 2012;55(8):677-86.
- De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010;376(9744):911-21.
- Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005;6(4):209-18.
- Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal M, Ligumsky H, Paglin S, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med*. 2013;5(185):185ra62.
- Sonmez M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. 2004;10(3):251-66.
- Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):738-44.

17. Koh JM, Kim CH, Hong SK, Lee KU, Kim YT, Kim OJ, et al. Primary ovarian failure caused by a solvent containing 2-bromopropane. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(5):554-6.
18. Ayed W, Amouri A, Hammami W, Kilani O, Turki Z, Harzallah F, et al. Cytogenetic abnormalities in Tunisian women with premature ovarian failure. *C R Biol.* 2014;337(12):691-4.
19. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open.* 2017;2017(2):hox007.
20. Benetti-Pinto CL, de Almeida DM, Makuch MY. Quality of life in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(9):645-9.
21. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2011;18(3):262-6.
22. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2017;129(5):e134-e141.
23. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1588-99.
24. Steingold KA, Matt DW, DeZiegler D, Sealey JE, Fratkin M, Reznikov S. Comparison of transdermal to oral estradiol administration on hormonal and hepatic parameters in women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(2):275-80.
25. Popat VB, Vanderhoof VH, Calis KA, Troendle JF, Nelson LM. Normalization of serum luteinizing hormone levels in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2008;89(2):429-33.
26. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8):CD000402.
27. Gazarra LBC, Bonacordi CL, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Bone mass in women with premature ovarian insufficiency: a comparative study between hormone therapy and combined oral contraceptives. *Menopause.* 2020;10.1097/GME.0000000000001592.
28. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
29. Elias AN, Pandian MR, Rojas FJ. Serum levels of androstenedione, testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients with premature ovarian failure to age-matched menstruating controls. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;43(1):47-8.
30. Janse F, Tanahatoo SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(4):405-19.
31. Soman M, Huang LC, Cai WH, Xu JB, Chen JY, He RK, et al. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2019;26(1):78-93.
32. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015;18(4):483-91.
33. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3489-510.
34. Weiss RV, Hohl A, Athayde A, Pardini D, Gomes L, Oliveira M, et al. Testosterone therapy for women with low sexual desire: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(3):190-8.
35. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1582-9.
36. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):944-52.
37. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Cerdas Perez S, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women [published correction appears in *Climacteric.* 2019 Dec;22(6):637]. *Climacteric.* 2019;22(5):429-34.
38. Sá MF, Benetti-Pinto CL. Insuficiência ovariana prematura. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), São Paulo, 2018. (Protocolo Febrasgo de Ginecologia nº 43 da Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).
39. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70.
40. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2012;97(2):282-4.

Cristina Laguna Benetti-Pinto

Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

José Maria Soares Júnior

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Gustavo Arantes Maciel

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Andrea Prestes Nácül

Hospital Fêmina, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil.

Daniela Angerame Yela

Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Ana Carolina Japur Sá Rosa e Silva

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:

nada a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)

Presidente:

Cristina Laguna Benetti Pinto

Vice-Presidente:

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

Secretário:

José Maria Soares Júnior

Membros:

Andrea Prestes Nácül
Daniela Angerame Yela Gomes
Fernando Marcos dos Reis
Gabriela Pravatta Rezende
Gustavo Arantes Rosa Maciel
Gustavo Mafaldo Soares
Laura Olinda Rezende Bregieiro Costa
Lia Cruz Vaz da Costa Damásio
Maria Candida Pinheiro Baracat Rezende
Sebastião Freitas de Medeiros
Tecia Maria de Oliveira Maranhão
Vinicius Medina Lopes