

## Falência Ovariana Precoce

*Autoria: Sociedade Brasileira de  
Endocrinologia e Metabologia*

---

**Elaboração Final:** 18 de dezembro de 2006

**Participantes:** Pardini DP, Silva RC, Clapauch R

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram consultadas as bases de dados Pubmed, Medline e SciELO, com revisão bibliográfica dos artigos, além de referências anteriores que entraram em artigos e capítulos de livro, seguidas de avaliação crítica de seu conteúdo. As buscas foram realizadas entre janeiro e agosto de 2004. Foram utilizados os seguintes descritores: *premature ovarian failure, etiology, autoantibodies* e *autoimmune polyglandular syndrome, amenorrhea, premature menopause, ovarian reserve: diagnosis, causes, infertility ou hypergonadotrophic*. Foram selecionados artigos de revisão e estudos randomizados, acrescidos os filtros: *Female, Human*. Foram selecionados pelo título os artigos mais relevantes, que tiveram sua evidência científica classificada, segundo as normas da "Oxford Centre for Evidence Based Medicine".

## GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

## INTRODUÇÃO

A falência ovariana precoce (FOP) é definida como uma falência gonadal antes dos 40 anos de idade, afeta 1% das mulheres e apresenta-se clinicamente com amenorréia primária ou secundária e, laboratorialmente, com hipoestrogenismo e elevação das gonadotrofinas hipofisárias<sup>1</sup>(D).

## ETIOLOGIA

### DEPLEÇÃO FOLICULAR

#### Número Inicial de Folículos Deficiente

Resulta de alterações no mecanismo que regula a migração das células germinativas, a proliferação mitótica das oogônias e o início da meiose para formar os folículos primordiais. Exemplos: 1) disgenesia gonadal pura familiar 46,XX, 2) inativação da proteína óssea morfogenética 4 (BMP4), a qual leva à ausência de células germinativas e 3) aplasia ou hipoplasia tímica<sup>1-3</sup>(D).

Os pacientes com a forma afolicular da FOP não apresentam, necessariamente, amenorréia primária e ausência de caracteres sexuais secundários. Anormalidades leves na formação das células germinativas podem, inicialmente, suportar desenvolvimento puberal normal e, até mesmo fertilidade, mas eventualmente resultam em FOP devido à depleção prematura de folículos<sup>1</sup>(D).

#### Atresia Folicular Acelerada

- Alterações do cromossomo X

Os dois cromossomos X ativos e intactos são necessários para impedir a atresia folicular acelerada, durante a vida pré-natal tardia (após a vigésima semana de gestação). Na Síndrome de Turner (45,XO) e nos mosaicismos 45,XO, 45,XO/46,XX, 46,XX / 47,XXX, as células germinativas migram para a prega gonadal, mas os oócitos primários sofrem atresia acelerada, provavelmente devido à perda da dosagem diplóide de um ou mais genes vitais para o desenvolvimento gonadal<sup>1,4,5</sup>(D).

Os segmentos cromossômicos FOP 1 (Xq21.3-q27) e FOP 2 (Xq13.3-q21.1) são importantes para definir a função ovariana. Existe aumento da incidência familiar de FOP nas mulheres com pré-mutações da síndrome do X frágil, decorrente de alterações no gene FMR1, o qual se localiza no segmento cromossômico FOP 1. De interesse clínico, é o início mais precoce (entre 16 e 21 anos) da disfunção ovariana em pacientes com deleções na região FOP 2, quando comparadas àquelas com deleções na região FOP 1 (entre 24 e 29 anos)<sup>1,4</sup>(D).

O risco de ter um cariótipo anormal é tanto maior quanto menor a idade de instalação da falência ovariana. Análise cromossômica é sempre recomendada devido ao maior risco de desenvolvimento de tumor gonadal, associado à presença de fragmentos do cromossomo Y nessas pacientes<sup>6</sup>(D).

- Galactosemia

É uma doença autossômica recessiva rara causada pela deficiência da enzima galactose-1-fosfato uridil-transferase (GALT), com conseqüente acúmulo de galactose e seus metabólitos. Oitenta e um por cento das mulheres afetadas desenvolvem FOP, a maioria logo após a puberdade<sup>1</sup>(D).

- Quimioterapia, irradiação e toxinas ambientais

Inicialmente, a quimioterapia (QT) destrói as células da granulosa e teca em proliferação, as quais são os componentes primários dos folículos em desenvolvimento. Posteriormente, e em especial com os agentes alquilantes, há alteração do DNA das células dos folículos primordiais não proliferativos. A idade da paciente, a dose e o tipo

de droga são os principais fatores preditivos do desenvolvimento da disfunção ovariana após a QT. Pacientes na pré-puberdade são relativamente resistentes aos efeitos ovarianos dos agentes alquilantes<sup>1</sup>(D).

Falência ovariana induzida por radiação é dependente da idade da paciente e da dose recebida. Uma dose de radiação ovariana maior ou igual a 600 cGy produz falência ovariana em virtualmente todas as pacientes com mais de 40 anos, mas há diferenças significantes na sensibilidade entre os indivíduos<sup>1,5,6</sup>(D). Com relação às toxinas ambientais, sabe-se que mulheres fumantes apresentam menopausa mais precoce que as não fumantes<sup>1</sup>(D).

- Agentes infecciosos

Caxumba, infecção por *Shigella*, malária e varicela têm sido implicadas como causas raras de FOP<sup>5</sup>(D).

## DISFUNÇÃO FOLICULAR

Algumas pacientes com FOP têm oócitos e folículos de aparência normal, embora eles não funcionem adequadamente, mesmo na presença de níveis adequados de gonadotrofinas<sup>1</sup>(D). Nessas formas foliculares, há possibilidade de retorno da função ovariana de forma espontânea ou induzida<sup>5</sup>(D).

## Deficiências Enzimáticas

Deficiências do colesterol desmolase (scc), 17 $\alpha$ -hidroxilase (17OH), 17,20-liase e aromatase podem impedir a síntese de estrógeno, resultando em retardo puberal, amenorréia primária e aumento dos níveis de gonadotrofinas, apesar da existência de folículos primordiais aparentemente normais. Pacientes com a

forma clássica de deficiência de scc são incapazes de produzir qualquer esteróide biologicamente ativo e raramente sobrevivem até a vida adulta<sup>1,5</sup>(D). Pacientes com deficiência da 17OH desenvolvem hipertensão, hipocalcemia, amenorréia primária e ausência do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários<sup>7</sup>(D). A deficiência da aromatase se manifesta com retardo puberal, amenorréia hipergonadotrófica e múltiplos cistos ovarianos<sup>1</sup>(D).

A falta de retro-alimentação negativa do estrógeno sobre as gonadotrofinas pode resultar em crescimento folicular excessivo e desregulado, sendo que as pacientes podem apresentar ovários palpáveis ao exame físico, com risco de torção e infarto ovarianos<sup>1</sup>(D).

## Defeitos de Sinalização

Defeitos nas gonadotrofinas, seus receptores ou na proteína G (sinalização pós-receptor) podem resultar em falência ovariana<sup>1</sup>(D). Mutação dos genes da subunidade  $\beta$  do FSH, do gene *KAL* e do gene *DAX-1* alteram a síntese e secreção das gonadotrofinas. Mutação do gene da subunidade  $\beta$  do FSH foi descrita em uma paciente com amenorréia primária, desenvolvimento precário dos caracteres sexuais secundários e infertilidade. A síndrome de resistência ovariana (ou de Savage) é decorrente de alteração em nível de receptor ou pós-receptor das gonadotrofinas. Mutação do receptor de LH pode se manifestar com amenorréia primária ou secundária, sendo que as pacientes descritas atingiram os estádios puberais IV ou V de Tanner. As pacientes com mutação do receptor de FSH apresentam amenorréia primária hipergonadotrófica e desenvolvimento variável de características sexuais secundárias<sup>1,5</sup>(D). Resistência ovariana, devido a defeito no sistema de geração de AMP cíclico foi demonstrada em paciente

com pseudo-hipoparatiroidismo, a qual apresentava amenorréia secundária e hipostrogenismo hipergonadotrófico<sup>1</sup>(D).

## FOP de Causa Auto-Imune

Corresponde a cerca de 20% dos casos de FOP. Seu diagnóstico é relativamente difícil e baseado na exclusão de outras causas conhecidas de FOP, além da presença de um ou mais critérios para doenças auto-imunes<sup>8,9</sup>(D). As evidências que suportam um papel da auto-imunidade na patogênese da FOP são:

- Associação com outras doenças auto-imunes  
Em 2% a 10% dos casos, a FOP está associada à doença de Addison (DA), caracterizando as síndromes poliglandulares auto-imunes (SPAs)<sup>1,9</sup>(D). FOP está presente em 17% a 50% dos casos de SPA do tipo 1 e em 4% a 7% dos casos de SPA do tipo 2<sup>8</sup>(D). No entanto, a maioria das pacientes com FOP não apresenta DA associada. Nestas, a FOP pode se apresentar de forma isolada (1%) ou estar associada a outras doenças auto-imunes diferentes da doença de Addison (em até 57% dos casos)<sup>8,9</sup>(D). A auto-imunidade tireoidiana é a alteração auto-imune mais prevalente (14% a 27%) associada à FOP na ausência de envolvimento adrenal, seguida pela presença de anticorpos anti-células parietais (4%), diabetes mellitus do tipo 1 (2%) e miastenia gravis ou positividade para anticorpos anti-receptor de acetilcolina (2%)<sup>9</sup>(D).
- Auto-anticorpos circulantes
  - Anticorpos antiovário: são encontrados em até 67% das pacientes com FOP isolada, em 75% daquelas com FOP associada a outras doenças auto-imunes

e em 78% daquelas com antecedente de cirurgia pélvica<sup>1</sup>(D). Dessa forma, esses anticorpos são comuns na FOP, mas sua especificidade e importância patogênica são questionáveis. Ainda não está estabelecido se eles são simplesmente um epifenômeno secundário à liberação de antígenos após o dano celular<sup>8</sup>(D). Além disso, sua existência é transitória: eles estão presentes na fase inicial da destruição folicular, mas desaparecem nos estágios mais tardios da doença<sup>1</sup>(D).

- Anticorpos anti-receptor de gonadotrofinas: anticorpos bloqueadores do receptor de FSH foram primeiramente identificados em três pacientes com miastenia gravis e hipogonadismo hipergonadotrófico, sugerindo mecanismo imunológico comum<sup>1,8,9</sup>(D). Imunoglobulinas (IgGs) capazes de bloquear a síntese de DNA induzida por FSH nas células da granulosa foram demonstradas em 81% das pacientes com FOP, indicando interferência com a função pós-receptor. Entretanto, esses estudos utilizaram receptores de gonadotrofinas não humanos<sup>1,8,9</sup>(D).
- Anticorpos anti-zona pelúcida (ZP): interferem com a interação espermatozóide-oócito e com o desenvolvimento folicular, podendo ocasionar depleção folicular e amenorréia. Estão presentes em 5,6% das mulheres com infertilidade, 9% daquelas com FOP e em 50% das pacientes menopausadas, sugerindo que a reatividade contra proteínas ovarianas possa ser secundária ao dano folicular, mais que uma resposta auto-imune primária<sup>9</sup>(D).

- Anticorpos anti-células produtoras de esteróides (ACPE): são IgGs que se ligam às células produtoras de esteróides dos ovários (células da teca, hilares, da granulosa e corpo lúteo), testículos (células de Leydig), placenta (sinciciotrofoblastos) e córtex adrenal<sup>1,9,10</sup>(D). Estão presentes em 87% das mulheres com FOP associada à DA, mas são raramente encontrados (2% a 7%) no soro de pacientes com FOP na ausência de DA<sup>11</sup>(B)<sup>12</sup>(C)<sup>8,9</sup>(D). Uma vez que 40% das pacientes com DA e função ovariana normal, positivas para ACPE, desenvolvem falência gonadal após um período de 10 a 15 anos da detecção desses anticorpos, eles são considerados marcadores de falência ovariana<sup>1,10</sup>(D).

Os ACPE podem ser citotóxicos para as células da granulosa humanas em cultura<sup>13</sup>(B). Esses anticorpos são reativos predominantemente contra a scc e a 17OH<sup>14,15</sup>(C), mas também contra uma proteína de 51 KDa das células da granulosa e placenta e a 3 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase do tipo II (3 $\beta$ -HSD)<sup>16,17</sup>(B)<sup>10</sup>(D). Auto-anticorpos anti-3 $\beta$ -HSD, detectados por *immunoblot*, foram encontrados em 21% das pacientes com FOP<sup>18</sup>(B). Diferentemente, quando dosados através de imunoprecipitação, foram observados em apenas 2% a 12% dos casos de FOP, sugerindo que esses anticorpos tenham baixo significado como marcador diagnóstico de FOP<sup>11,19,20</sup>(B).

- Evidência histológica de ooforite  
Está presente em 11% das pacientes com FOP. Todas as pacientes positivas para ACPE têm ooforite linfocítica, mas esta é um achado excepcional (menos de 3%) nas pacientes com FOP isolada ou não associa-

da à DA. Mais da metade das pacientes com FOP, ooforite e ACPE têm cistos ovarianos. O aumento ovariano e a formação de cistos pode ser o resultado da produção local de linfocinas e da alteração da esteroidogênese folicular, com conseqüente aumento dos níveis de gonadotrofinas. Geralmente, há depleção folicular e, algumas vezes, no estágio final do processo auto-imune, as glândulas podem parecer fibróticas (ovários em fita) ou atrofiadas. Em 40% dos casos, alguns ou numerosos folículos ovarianos podem ser detectados. Em cerca de 10% dos casos, há grande número de folículos imaturos; estes casos provavelmente representam casos de síndrome de resistência ovariana<sup>1,9(D)</sup>.

Histologicamente, infiltrado mononuclear é concentrado ao redor dos folículos em desenvolvimento, poupando os folículos primordiais e o córtex ovariano. O infiltrado é intenso nas células da teca interna e externa, no início, preservando as células da granulosa, até que ocorra a luteinização do folículo. Folículos atresícos e, quando presentes, corpo lúteo ou albicans, também apresentam infiltrado. Este também pode ser observado na região medular e hilar dos ovários, assim como na região perivascular e perineural do hilo ovariano. Análise imunohistoquímica da ooforite revela que as células inflamatórias se constituem, principalmente, de linfócitos T (CD4+ e CD8+), poucas células B, macrófagos, células *natural killer* (NK) e um grande número de plasmócitos, que secretam IgG, IgM e IgA *in situ*. O significado da expressão inapropriada das moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de classe II nas células da teca e da granulosa

luteinizada ainda permanece obscuro, devido ao fato de poder ser induzida *in vitro* na presença de interferon- $\gamma$ <sup>1,9(D)</sup>. Cabe ressaltar que a ausência de ooforite linfocítica não pode ser considerada evidência conclusiva contra uma etiologia auto-imune<sup>8(D)</sup>.

- Infecções  
3,5% das pacientes com FOP de causa auto-imune têm antecedentes de varicela, malária ou infecções por *Shigella* ou citomegalovírus e 3% a 7% das pacientes que contraíram caxumba apresentaram ooforite<sup>1(D)</sup>
- Resposta imune mediada por células  
Há aumento das células B produtoras de anticorpos (CD5+ 19+) e baixo número de células T efectoras supressoras (CD8+ 57+), além da diminuição do número e/ou atividade das células NK<sup>8,9(D)</sup>. O número de linfócitos T ativados circulantes está aumentado em cerca de 35% das pacientes com FOP<sup>21(B)</sup><sup>1,9(D)</sup>. No entanto, mulheres na pós-menopausa também podem apresentar esta alteração. Possivelmente, o hipoestrogenismo hipergonadotrófico presente nas mulheres com FOP, e também naquelas pós-menopausa, seja o responsável pelo aumento do número de linfócitos T ativados circulantes<sup>1,8,9(D)</sup>.
- Recuperação da função ovariana após terapia imunossupressiva  
Os agentes mais empregados são os corticosteróides<sup>22,23(C)</sup>, embora plasmáfereze, timectomia ou terapia com imunoglobulinas iv também possa ser utilizada<sup>1(D)</sup>.

- **Marcadores imunogenéticos**  
Na FOP associada à DA, como parte da SPA do tipo 2, o haplotipo predominante é HLA-B8/DR3, mas o HLA-A9 também é comumente encontrado. Na FOP como parte da SPA do tipo 1, foi observada associação com o HLA-A3<sup>1,9</sup>(D). Na FOP isolada, foi demonstrada a presença do HLA-B35 em 37% dos casos (risco relativo de 2.99) e do HLA-DR3 em 53% dos casos (risco relativo de 4.3)<sup>24</sup>(B).

A tabela 1 sumariza as causas de FOP descritas no texto.

## DIAGNÓSTICO

Suspeita-se de falência ovariana prematura quando existe amenorréia primária ou secun-

dária antes de 40 anos de idade. O diagnóstico é confirmado ao se demonstrar hipogonadismo hipergonadotrófico com pelo menos duas dosagens de FSH > 40 mUI/L, em ocasiões separadas por pelo menos um mês de intervalo.

## HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

Algumas pacientes desenvolvem amenorréia abruptamente após ciclos regulares, ou mais comumente após interrupção do uso de contraceptivos orais ou após gravidez. Outras apresentam padrão menstrual irregular anos antes da amenorréia. Há ainda as que nunca chegaram a menstruar. Pela observação de 115 mulheres com FOP, foi possível descrever dois grandes grupos<sup>25</sup>(B): as com amenorréia primária (n= 18) que foram diagnosticadas mais jovens, eram assintomáticas, apresentavam em

Tabela 1

Etiologia e Classificação da FOP	
DEPLEÇÃO FOLICULAR	DISFUNÇÃO FOLICULAR
<b>Diminuição do número inicial de folículos</b> Disgenesia gonadal pura Aplasia ou hipoplasia tímica Idiopática <b>Atresia folicular acelerada</b> Relacionada ao cromossomo X Síndrome de Turner Mosaicos de X  Deleções de X Galactosemia Iatrogênica Agentes virais Auto-imunidade Defeito da regulação do ciclo celular oócito-específico Idiopática	<b>Deficiências enzimáticas</b> 17 $\alpha$ -hidroxilase 17,20-liase Colesterol desmolase Galactose-1-fosfato-uridil-transferase <b>Auto-imunidade</b> Ooforite linfocítica Imunoglobulinas bloqueadoras do receptor das gonadotrofinas Anticorpos anti-gonadotrofinas <b>Defeitos de sinalização</b> Gonadotrofina anormal Receptor de gonadotrofina alterado Proteína G anormal <b>Iatrogênica</b>  <b>Idiopática</b>

98,9% dos casos desenvolvimento sexual incompleto e grande prevalência de alterações do cromossoma X (55% dos casos).

As com amenorréia secundária (n= 97) referiam em 75,7% dos casos sintomas intermitentes de hipostrogenismo como fogachos, secura vaginal e pele seca, associados à história prévia de irregularidade menstrual que precedia por muitos anos a amenorréia. Mais de metade dessas pacientes pode passar por pelo menos três consultas médicas até chegar ao diagnóstico e, em 25% delas, o diagnóstico só é estabelecido cinco anos ou mais após as primeiras queixas<sup>26</sup>(B). A função ovariana pode se normalizar de forma intermitente e imprevisível no início do quadro clínico neste grupo de pacientes. Observaram-se 48% de resposta menstrual à progesterona<sup>25</sup>(B), 20% de evidência de ovulação e 5% de gravidez após o diagnóstico, ao contrário da amenorréia primária, indicando que a falência ovariana secundária possa não ser irreversível em pequeno número das pacientes.

Nas mulheres com amenorréia secundária, um dado mais precoce até que a irregularidade menstrual ocorra, pode ser a história pregressa de infertilidade e abortamento de repetição. Alguns autores denominaram de falência ovariana oculta ou baixa reserva ovariana às mulheres com ciclos regulares, porém com FSH alto, infertilidade e má resposta à indução de ovulação, ou abortos. Foram descritas<sup>27</sup>(C) 12 mulheres inicialmente diagnosticadas como portadoras de infertilidade sem causa aparente ou anovulação, que apresentavam perfil hormonal, inclusive FSH normal. Todas eram classificadas como “más respondedoras”, por não terem respondido adequadamente à dose alta de HMG (gonadotrofinas menopausais humanas, cinco amps/dia durante 5 a 8 dias), tanto por não ter

havido desenvolvimento folicular quanto pelos baixos níveis de estradiol alcançados. Todas estas pacientes desenvolveram FOP em um período curto: o FSH na fase folicular precoce subiu de uma média de 5,4 para 53,5 mUI/L, cerca de nove meses após as tentativas de gravidez.

A história patológica pregressa deve excluir causas iatrogênicas, detalhando se houve cirurgia pélvica prévia, quimio ou radioterapia, infecções, especialmente varicela, ou doenças auto-imunes. Deve-se pesquisar história familiar de menopausa precoce (antes dos 40 anos) ou cedo (entre 40 e 45 anos) e doenças auto-imunes em geral. Nas com amenorréia secundária, deve-se questionar também se há casos na família de debilidade mental em homens, que apontam para a possibilidade desses pacientes serem portadores da Síndrome do X frágil.

Ao exame físico, deve-se prestar particular atenção à estatura da paciente, verificando se estão de acordo com o padrão familiar, e aos demais estigmas de Síndrome de Turner, melhor descritos em capítulo específico. Baixa estatura e estigmas podem ou não estar presentes nas alterações de X, dependendo da região afetada. Entre os estigmas mais conhecidos temos: hipertelorismo mamário e ocular, implantação baixa de cabelos na nuca, orelhas rodadas e com implantação baixa, queixo pequeno, pregas oculares internas, palato estreito e alto nevos pigmentados, quarto metacarpiano curto, pescoço alado, anormalidades cardíacas e renais. A classificação do grau de desenvolvimento puberal e o exame clínico da tireóide são fundamentais.

## LABORATÓRIO

Em mulheres abaixo dos 40 anos, amenorréia de pelo menos quatro meses acom-

panhada de duas dosagens de FSH igual ou acima de 40 mUI/ml com pelo menos um mês de intervalo têm sido considerados o selo diagnóstico de FOP<sup>1</sup>(D).

No entanto, em termos evolutivos, dosagens seriadas de FSH apresentam pouca sensibilidade e especificidade na predição de fertilidade e função ovariana futura<sup>28</sup>(B). Foram descritas flutuações de estradiol plasmático > 50 pg/ml em mulheres com FOP e, confirmando os achados, foram seguidas 65 mulheres com FOP estabelecida e cariótipo normal<sup>29</sup>(B) por meio de dosagem hormonal semanal, durante quatro meses, onde 50% demonstraram algum grau de desenvolvimento folicular (estradiol > 50 pg/ml) e 16% apresentaram níveis de progesterona compatíveis com ovulação (> 3 ng/ml).

Recentemente, tem-se preconizado a dosagem de inibina, especialmente a B, para o diagnóstico de FOP. Em 73 pacientes, a manutenção de níveis baixos de inibinas A e B após quimioterapia correlacionaram-se positivamente com o desenvolvimento de falência ovariana<sup>30</sup>(B).

Para avaliação da reserva ovariana pré estímulo à ovulação em mulheres selecionadas, testes de estímulo com clomifene ou GnRH têm sido mais informativos que valores isolados no 3º dia do ciclo de FSH > 10 mUI/ml ou que a inibina B < 45 pg/ml. A dosagem da inibina isolada não se correlacionou com pior prognóstico reprodutivo em 106 mulheres estudadas pré-indução de ovulação<sup>31</sup>(B). O teste de estímulo com clomifene é realizado pela administração de 3 mg de citrato de clomifene/ kg/ dia até no máximo 150 mg/dia durante cinco dias (usualmente do 5º ao 9º dia do ciclo). Dosa-se E2, LH, FSH basais e pós-clomifene. O normal é o LH dobrar o valor basal e o FSH aumentar menos

que o LH. Na baixa reserva ovariana ocorre maior liberação de FSH e pequeno aumento do E2. A soma do FSH basal e do final superior a 26 correlacionou-se com mau prognóstico para fertilidade<sup>32</sup>(B). Este tipo de testes dinâmicos pode, contudo, apresentar variabilidade interciclos considerável, devido às flutuações do FSH.

O teste de avaliação da reserva ovariana pode ser realizado por meio do incremento do estradiol e da inibina B, 24 horas após a administração exógena de FSH. Em 85 mulheres menstruando regularmente, de 18 a 39 anos, correlacionou-se melhor com a resposta à indução de ovulação e foi mais reprodutível que valores basais de FSH ou que o teste da clomifene realizados em 1 a 4 ciclos seguidos<sup>33</sup>(A).

## IMAGEM

O ultra-som pélvico ou transvaginal é um método não-invasivo que pode trazer subsídios ao diagnóstico. Os ovários podem apresentar-se pequenos e em fita, com diminuição do volume uterino na amenorréia primária. Na amenorréia secundária com cariótipo normal, o ultra-som pélvico ou transvaginal demonstra, em 50% dos casos, folículos ovarianos que funcionam intermitentemente.

Da mesma forma do que se observa em relação à variação do FSH, seguindo 65 mulheres com FOP com ultra-som transvaginal semanal por quatro meses, observou-se que 40% desenvolveu folículos antrais ao ultra-som<sup>29</sup>(B). Foram descritos folículos ao ultra-som até seis anos após a amenorréia estabelecida e a gravidez ocorreu até 16 anos após o diagnóstico de FOP<sup>5</sup>(D).

Nas mulheres com a chamada baixa reserva ovariana, apesar de 40% demonstrar atividade folicular espontânea, há uma correlação pobre

entre diâmetro folicular visualizado ao ultra-som e níveis de E2 plasmático<sup>29</sup>(B), mostrando que os folículos não devem estar “saudáveis”. Com o advento das técnicas de fertilização *in vitro* pôde-se constatar que muitos dos folículos induzidos nestas pacientes apresentavam-se “vazios”, isto é, sem óocitos, ou que estes são de má qualidade, não se obtendo fertilização.

Recentemente, foi descrito que o volume ovariano, ao ultra-som transvaginal, pode, por si só, ao longo das décadas, refletir o número de folículos ovarianos remanescentes e determinar a reserva ovariana<sup>34</sup>(B).

## BIÓPSIA DE OVÁRIO

Foram observadas alterações como infiltrado linfocítico na ooforite auto-imune, folículos escassos na amenorréia secundária e praticamente ausência de folículos na amenorréia primária.

Estudos mostrando ampla variação no número e distribuição de folículos ovarianos no mesmo ovário e na mesma paciente demonstraram que a avaliação da reserva ovariana por meio da biópsia de ovário é difícil e inaccurada. Utilizaram-se ovários de pacientes em idade reprodutiva, removidos em cirurgias por doenças não ovarianas, para contar o número e tipo de folículos em biópsias múltiplas e no ovário total<sup>35</sup>(C). Os resultados mostraram que valores de folículos estimados por biópsias foram extremamente variáveis devido à ampla variação na distribuição de folículos na superfície ovariana. Este procedimento, portanto, não é recomendado atualmente para avaliar potencial reprodutivo. Além do mais, a biópsia ovariana mesmo que através do ultra-som transvaginal, é um método invasivo que pode levar à formação de aderências<sup>36</sup>(D).

## TRATAMENTO

Apesar da heterogeneidade de causas que acarretam a falência ovariana prematura, os princípios fundamentais do tratamento são os mesmos: a terapia de reposição hormonal e a gravidez na mulher jovem.

Os conceitos de tratamento envolvem restauração, preservação e substituição da função ovariana<sup>37</sup>(D). Até o momento, não existe um tratamento efetivo que restaure a função ovariana. A preservação da função usando criopreservação e auto ou xenotransplante podem vir a ser possíveis em um futuro próximo. E o desenvolvimento das pesquisas referentes aos receptores estrogênicos pode mudar os antigos conceitos da terapia de reposição hormonal (TRH).

## REPOSIÇÃO HORMONAL

O principal objetivo da reposição hormonal nas pacientes portadoras de FOP refere-se ao alívio dos sintomas provenientes da deficiência estrogênica e a manutenção da massa óssea.

A FOP não tem conseqüências quando a mulher já completou sua vida reprodutiva, comparada àquelas que desejam engravidar. Se elevados níveis de FSH indicam depleção de folículos primordiais, mulheres com FOP deveriam ser estéreis. Entretanto, existem relatos de gestações em mulheres afetadas que ocorreram durante estrógeno-terapia, levando à hipótese que o estrógeno pode ter efeito saudável na foliculogênese e concepção<sup>38</sup>(D).

Outros estudos têm associado corticosteróides ao estrógeno para promover ovulação induzida por hMG. Em estudo mais recente, o corticóide não influenciou a resposta ovariana às gonadotrofinas<sup>39</sup>(A). Diversos são os esque-

mas possíveis para TRH, e seus prós e contras devem ser absolutamente individualizados, quanto à dose e ao tipo de estrógeno, via de administração e a associação com progestágenos.

A reposição androgênica também deve ser considerada naquelas mulheres que referem fadiga persistente, perda ou diminuição da libido, além da reposição de estrógenos.

A utilização de bifosfonatos orais também tem sido proposta na prevenção da osteoporose, sem entretanto atuar na sintomatologia decorrente do hipostrogenismo<sup>40</sup>(B).

## RESTAURAÇÃO DA FUNÇÃO OVARIANA

O tratamento para restaurar a função ovariana na FOP envolve três hipóteses. A primeira seria a supressão dos elevados níveis de gonadotrofinas, melhorando a resposta ovariana às gonadotrofinas endógenas ou exógenas<sup>41</sup>(A)<sup>42</sup>(B); a segunda seria um efeito rebote, após a supressão das gonadotrofinas, aumentando a possibilidade de ovulação espontânea ou induzida<sup>43-45</sup>(B); e a terceira seria a imunossupressão, aumentando a responsividade às gonadotrofinas endógenas ou exógenas<sup>39</sup>(A)<sup>46</sup>(B). Esse conceito terapêutico baseia-se na etiologia auto-imune da FOP. Uma das mais importantes questões é se os poucos óocitos remanescentes nos ovários da mulher com FOP são de qualidade, e uma vez atingido o crescimento folicular *in vivo* ou *in vitro*, se manteriam sua capacidade reprodutiva.

## PRESERVAÇÃO DA FUNÇÃO OVARIANA

Em um futuro próximo, a preservação do potencial reprodutivo poderá ser oferecida para as pacientes com elevado risco de desenvolver

FOP, tais como as que recebem quimioterapia ou radioterapia e as com história familiar de FOP, através da criopreservação e auto ou xenotransplante. Ambas as técnicas já utilizadas em animais ainda precisam de refinamento para uso em humanos<sup>47</sup>(B).

## DOAÇÃO DE OÓCITOS

A doação de óocitos é uma opção viável para engravidar usando GIFT, intra-uterino ou transferência tubária, tem sido descrita como melhor que fertilização *in vitro*. A taxa de gravidez na transferência tubária tem sido de 40% a 50%, enquanto a intra-uterina de 20% a 30%. Novos métodos de concepção assistida tais como canulação tubária com histeroscópio ou ultrasonografia podem evitar a necessidade de laparoscopia e anestesia<sup>48</sup>(D).

A chance de concepção espontânea na mulher cariotipicamente normal com FOP é de, aproximadamente, 10% a 15%<sup>1,5</sup>(D). Portanto, naquelas que não desejam conceber deve ser utilizado anticoncepção oral em baixas doses.

## APOIO PSICOLÓGICO

A paciente jovem, portadora de FOP, necessita ser muito bem orientada quanto à natureza e ao prognóstico da doença. A grande maioria delas deverá receber TRH por longo período, fato que dificulta a aderência, além da fertilidade que, muitas vezes, está comprometida de forma irreversível.

Em resumo, na mulher jovem portadora de FOP, necessita-se identificar a causa primária da doença, receber reposição adequada de estrógeno e progesterona, e caso queira engravidar, introduzi-la num programa de fertilização assistida.

## REFERÊNCIAS

1. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998;70:1-15.
2. Shimasaki S, Moore RK, Otsuka F, Erickson GF. The bone morphogenetic protein system in mammalian reproduction. *Endocr Rev* 2004;25:72-101.
3. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004;350:367-78.
4. Hassum Filho PA, Silva IDC, Vereschi ITN. O espectro das falências ovarianas ligadas ao cromossomo X. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45:339-42.
5. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:989-1006.
6. Bulun SE, Adashi EY. The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Saunders;2003. p.587-664.
7. Kater CE. Hiperplasia adrenal congênita. In: Borges DR, Rothschild HA, eds. *Atualização terapêutica*. 21<sup>a</sup> ed. São Paulo:Artes Médicas;2003. p.377-81.
8. Betterle C, Volpato M. Adrenal and ovarian autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 1998;138:16-25.
9. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107-34.
10. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23:327-64.
11. Falorni A, Laureti S, Candeloro P, Perrino S, Coronella C, Bizzarro A, et al. Steroid cell autoantibodies are preferentially expressed in women with premature ovarian failure who have adrenal autoimmunity. *Fertil Steril* 2002;78:270-9.
12. Chen S, Sawicka J, Betterle C, Powell M, Prentice L, Volpato M, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1871-6.
13. McNatty KP, Short RV, Barnes EW, Irvine WJ. The cytotoxic effect of serum from patients with Addison's disease and autoimmune ovarian failure on human granulosa cells in culture. *Clin Exp Immunol* 1975;22:378-84.
14. Krohn K, Uibo R, Aavik E, Peterson P, Savilahti K. Identification by molecular cloning of an autoantigen associated with Addison's disease as steroid 17 alpha-hydroxylase. *Lancet* 1992;339:770-3.

15. Winqvist O, Gustafsson J, Rorsman F, Karlsson FA, Kämpe O. Two different cytochrome P450 enzymes are the adrenal antigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I and Addison's disease. *J Clin Invest* 1993;92:2377-85.
16. Winqvist O, Gebre-Medhin G, Gustafsson J, Ritzen EM, Lundkvist Ö, Karlsson FA, et al. Identification of the main gonadal autoantigens in patients with adrenal insufficiency and associated ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1717-23.
17. Arif S, Vallian S, Farzaneh F, Zanone MM, James SL, Pietropaolo M, et al. Identification of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase as a novel target of steroid cell autoantibodies: association of autoantibodies with endocrine autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4439-45.
18. Arif S, Underhill JA, Donaldson P, Conway GS, Peakman M. Human leukocyte antigen-DQB1\* genotypes encoding aspartate at position 57 are associated with 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase autoimmunity in premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1056-60.
19. Reimand K, Peterson P, Hyöty H, Uibo R, Cookie I, Weetman AP, et al. 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase autoantibodies are rare in premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2324-6.
20. Arif S, Varela-Calvino R, Conway GS, Peakman M. 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase autoantibodies in patients with idiopathic premature ovarian failure target N- and C-terminal epitopes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5892-7.
21. Rabinowe SL, Ravnikar VA, Dib SA, George KL, Dluhy RG. Premature menopause: monoclonal antibody defined T lymphocyte abnormalities and antiovarian antibodies. *Fertil Steril* 1989;51:450-4.
22. Corenblum B, Rowe T, Taylor PJ. High-dose, short-term glucocorticoids for the treatment of infertility resulting from premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1993;59:988-91.
23. Cowchock FS, McCabe JL, Montgomery BB. Pregnancy after corticosteroid administration in premature ovarian failure (polyglandular endocrinopathy syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:118-9.
24. Walfish PG, Gottesman IS, Shewchuk AB, Bain J, Hawe BS, Farid NR. Association of premature ovarian failure with HLA antigens. *Tissue Antigens* 1983;21:168-9.
25. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804-10.
26. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2002;99(5 Pt 1):720-5.

27. Farhi J, Homburg R, Ferber A, Orvieto R, Ben Rafael Z. Non-response to ovarian stimulation in normogonadotrophic, normogonadal women: a clinical sign of impending onset of ovarian failure pre-empting the rise in basal follicle stimulating hormone levels. *Hum Reprod* 1997;12:241-3.
28. Boyers SP, Luborsky JL, DeCherney AH. Usefulness of serial measurements of serum follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and estradiol in patients with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1988;50:408-12.
29. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1470-5.
30. Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. *Mol Cell Endocrinol* 2002;187:93-105.
31. Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR. Inhibin-B as a test of ovarian reserve for infertile women. *Hum Reprod* 1999;14:2818-21.
32. Loumaye E, Billion JM, Mine JM, Psalti I, Pensis M, Thomas K. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1990;53:295-301.
33. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB, Schoemaker J. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2004;19: 590-5.
34. Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod* 2004;19:1612-7.
35. Lambalk CB, de Koning CH, Flett A, Van Kasteren Y, Gosden R, Homburg R. Assessment of ovarian reserve. Ovarian biopsy is not a valid method for the prediction of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2004;19:1055-9.
36. Sharara FI, Scott RT. Assessment of ovarian reserve. Is there still a role for ovarian biopsy? First do no harm! *Hum Reprod* 2004;19:470-1.
37. van Kasteren Y. Treatment concepts for premature ovarian failure. *J Soc Gynecol Investig* 2001;8(1 Suppl Proceedings): S58-9.
38. Laml T, Schulz-Lobmeyr I, Obruca A, Huber JC, Hartmann BW. Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:292-302.
39. van Kasteren YM, Braat DD, Hemrika DJ, Lambalk CB, Rekers-Mombarg LT, von Blomberg BM, et al. Corticosteroids do not influence ovarian responsiveness to gonadotropins in patients with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 1999;71:90-5.

40. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
41. van Kasteren YM, Hoek A, Schoemaker J. Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1995;64:273-8.
42. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3615-21.
43. Surrey ES, Cedars MI. The effect of gonadotropin suppression on the induction of ovulation in premature ovarian failure patients. *Fertil Steril* 1989;52:36-41.
44. Nelson LM, Kimzey LM, White BJ, Merriam GR. Gonadotropin suppression for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure: a controlled trial. *Fertil Steril* 1992;57:50-5.
45. Rosen GF, Stone SC, Yee B. Ovulation induction in women with premature ovarian failure: a prospective, crossover study. *Fertil Steril* 1992;57:448-9.
46. Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, White B, Nelson LM. A controlled study of danazol for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1994;62:726-30.
47. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999;140:5789-96.
48. Davis SR. Premature ovarian failure. *Maturitas* 1996;23:1-8.