

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

Isabella Oliveira Pançardes
Lanúzia do Nascimento Moura
Maria Fernanda Saka Moreira Dornellas
Maria Victória Quintas de Almeida

Terapia de Reposição Hormonal na Insuficiência Ovariana Precoce

VOLTA REDONDA
2022

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

Terapia de Reposição Hormonal na Insuficiência Ovariana Precoce

Pesquisa apresentada ao Curso de Medicina do UniFOA como requisito parcial para a conclusão do Módulo VIII.

Alunas:

Isabella Oliveira Pançardes

Lanúzia do Nascimento Moura

Maria Fernanda Saka Moreira Dornellas

Maria Victória Quintas de Almeida

Orientadora:

Prof^a: Lara Danielle Nowak.

VOLTA REDONDA

2022

Dedicamos este trabalho primeiramente a Deus, que nos sustenta em nossa caminhada árdua para a realização do nosso sonho. Aos nossos familiares, que sempre nos apoiaram e, além disso, aos profissionais da saúde atuantes na área da ginecologia, que proporcionam às mulheres bem estar em sua própria pele, em especial a nossa orientadora Lara Nowak, que contribuiu para a realização do nosso trabalho.

Gostaríamos de agradecer a Deus por ter nos permitido ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho e que ilumina nossa trajetória rumo a formação médica, a nossa família que pacientemente nos apoiou durante todo o processo e a orientadora Lara Nowak pelo encorajamento durante o projeto e auxílio pedagógico para sua efetivação.

"Não existem coisas incuráveis, só existem coisas para as quais o homem não encontrou a cura."

Bernard Burach

RESUMO

A insuficiência ovariana primária (IOP) é definida como falência gonadal antes dos 40 anos de idade que reduz a fertilidade em mulheres na fase reprodutiva. Nesses casos, a terapia de reposição hormonal é indicada para melhora dos sintomas subjacentes. Essa condição gera grande preocupação nas mulheres devido às possíveis consequências vasomotoras, neurológicas, genitais, ósseas, cardiovasculares, endócrinas e o aumento da mortalidade a longo prazo. Dessa forma, é importante que as decisões terapêuticas sejam apresentadas pelos médicos às mulheres que sofrem com IOP, assim como informações a respeito dos riscos e benefícios individuais de seu tratamento para cada paciente, a fim de promover condições favoráveis para a mulher atravessar a transição menopáusicas com qualidade de vida. Estudos futuros, entretanto, são necessários para identificar novas indicações para o tratamento e diminuir os efeitos colaterais nas mulheres que o realizam. Nesse trabalho, portanto, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a temática, a fim de mensurar a influência que a reposição hormonal por mais de 5 anos pode provocar em mulheres jovens com insuficiência ovariana precoce.

Palavras-chave: Insuficiência Ovariana Primária. Terapia de reposição hormonal. Prevenção de doenças.

ABSTRACT

Primary Ovarian Insufficiency (POI) is defined as gonadal failure before 40 years of age and its consequent reduction in fertility that women of reproductive age may present. In these cases, hormone replacement therapy is indicated to improve their underlying symptoms. This condition is of great concern in women due to possible vasomotor, neurological, genital, bone, endocrine, cardiovascular consequences and increased long-term mortality. Thus, it is important that therapeutic decisions are presented by physicians to women who suffer from POI, as well as information about the individual risks and benefits of their treatment for each patient, promoting favorable conditions for the woman to go through the menopausal transition with quality of life. For better elucidation, future studies are needed to identify new indications for the treatment and reduce its effects in women subjected to it. In this work, therefore, a literature review was carried out on the subject to measure the influence that hormone replacement for more than 5 years can cause in Young women with early ovarian failure.

Keywords: Primary Ovarian Insufficiency. Hormone replacement therapy. Prevention of diseases.

LISTA DE SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
COC	Contraceptivo Oral Combinado
DE	Disruptores Endócrino
AMH	Hormônio Antimulleriano
IOP	Insuficiência Ovariana Precoce
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
SAF	Síndrome Poliglandular Autoimune
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
WHI	Women's Health Initiative

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1	Etiologia e Patogenia	11
2.1.1	Causas genéticas	11
2.1.2	Doenças Autoimunes	11
2.1.3	Causas idiopáticas de IOP	12
2.1.4	Causas iatrogênicas.....	12
2.1.5	Infecção.....	12
2.2	Sintomas e efeitos da insuficiência ovariana prematura.....	13
2.3	Diagnóstico	13
2.3.1	Avaliação da reserva ovariana	14
2.4	Tratamento	15
2.4.1	Terapia de Reposição Hormonal	15
3	METODOLOGIA.....	16
4	RESULTADOS	17
5	DISCUSSÃO	18
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
	REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

Em alguns casos a Insuficiência Ovariana Precoce (IOP) pode ser chamada de Falência Ovariana Precoce, no entanto, IOP é considerado o nome mais apropriado, já que nem sempre a mulher para de ovular nessa fase, ocorrendo primeiramente um período de baixa reserva ovariana, sem que haja uma parada completa da ovulação (DAVIES; CARTWRIGHT, 2012).

A IOP acontece quando a mulher passa por um período de aproximadamente um ano em amenorreia sem que tenha completado 40 anos, representando assim a perda progressiva da função ovariana, levando a infertilidade feminina. Possui manifestações clínicas amplas, amenorreia secundária hipoestrogênica e hipogonadismo hipergonadotrófico prematuro (FEBRASGO, 2015).

Além disso, possui início irregular com períodos de normalidade em que a mulher apresenta menstruação espontânea, mesmo que com anormalidades da função menstrual, em que pode vir a ter uma gravidez sem intercorrências (ASSUMPÇÃO, 2014). Sua incidência se apresenta de forma variável, com proporção de 1:1000 em mulheres geneticamente normais antes dos 30 anos, 1:250 antes dos 35 e 1:100 antes dos 40 anos (FEBRASGO, 2015).

Muitas vezes não é possível estabelecer o fenômeno desencadear da IOP, porém sabe-se que os múltiplos fatores causais são em geral sucedidos de uma redução da quantidade de folículos presentes nos ovários (ASSUMPÇÃO, 2014)

As causas para o desenvolvimento da IOP são múltiplas, como: disgenesias gonadais, doenças autoimunes, doenças infecciosas (como infecções virais, por exemplo) e iatrogenia, podendo estar relacionadas a fatores biológicos e individuais. As transições hormonais podem ocorrer de forma abrupta ou gradativa, resultando em redução do número de folículos e/ou defeitos nos mecanismos de estímulo ao desenvolvimento folicular, não havendo produção suficiente de estrogênio. (FEBRASGO, 2015).

O objetivo deste trabalho consiste em confirmar na literatura a efetividade da Terapia de Reposição Hormonal, mostrando que seus benefícios superam os riscos e se mostram seguros, oferecendo poucos riscos a longo prazo em mulheres diagnosticadas com Insuficiência Ovariana Precoce (IOP), entre eles, principalmente, o risco de câncer de mama e de endométrio. Com isso, a IOP e as implicações de seu tratamento na saúde da mulher jovem serão tratadas através de revisão bibliográfica,

a fim de embasar em evidências científicas as prescrições e os aconselhamentos para o tratamento com terapia de reposição hormonal. Dessa forma, faz-se necessário um estudo baseado em evidências científicas que comprove a efetividade da TRH e a negação dos possíveis riscos associados a terapêutica, o que justifica o presente estudo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Etiologia e Patogenia

A IOP é dividida entre primária e secundária. O mecanismo gerador da forma primária envolve mutações genéticas que resultam na redução da dosagem gênica e em efeitos não específicos que prejudicam a meiose, causando uma diminuição na quantidade de folículos primordiais, o que gera um aumento na atresia resultante da apoptose ou fracasso da maturação. Além disso, também na primária, há lesões autoimunes causadas por alterações nas células T, aumento de células B e baixa nos linfócitos efetores. Enquanto isso, a IOP secundária é causada por infecções, ooforectomia bilateral, quimioterapia e radioterapia (ASSUMPÇÃO, 2014).

2.1.1 Causas genéticas

Uma das causas genéticas conhecidas é a trissomia do cromossomo X, o cariótipo 47XXX, que se manifesta por sinais de IOP. Nos casos de mutações genéticas se faz necessária a investigação familiar, já que essa entidade pode estar presente em irmãos ou primas da paciente. Além disso, podem estar presentes alterações autossômicas em casos de IOP, como por exemplo a síndrome de blefarofimose-ptose e epicanto invertida (FEBRASGO, 2015; PARDINI, 2014).

2.1.2 Doenças Autoimunes

Como citado anteriormente, os processos autoimunes também podem ser causas de IOP. Nesse caso, a paciente irá desenvolver doenças concomitantes, como, por exemplo, a tireoidite autoimune (tireoidite de Hashimoto), insuficiência adrenal autoimune (doença de Addison), diabetes tipo 1, etc. Dessa forma, faz-se necessário verificar se a paciente não possui a síndrome poliglandular autoimune

(SAF), da qual a IOP pode fazer parte, levando em consideração que ela comprovadamente irá se desenvolver cerca de 8 a 14 anos antes da doença de Addison. Em casos de patogênese autoimune, é necessário levar em consideração os fatores genéticos e ambientais, sendo um processo de múltiplos estágios. (JANKOWSKA, 2017; PARDINI, 2014).

2.1.3 Causas idiopáticas de IOP

A IOP também pode ter como causa as infecções, doenças metabólicas, cirurgia extensa, drogas, produtos químicos tóxicos ou ainda deficiências enzimáticas. Embora o estilo de vida e hábitos não saudáveis, como tabagismo e consumo excessivo de álcool estejam relacionados ao surgimento da menopausa em uma idade mais jovem, não há uma relação direta com a IOP. O desregulador ou disruptor endócrino, também conhecido como DE, é um agente exógeno que afeta a síntese, liberação, transporte e o metabolismo de um organismo. O DE tem sido apontado como um agente tóxico quanto ao ovário, o que pode afetar não somente os níveis hormonais, como também o próprio desenvolvimento dos folículos ovarianos (LUISE et al., 2015; PARDINI, 2014).

2.1.4 Causas iatrogênicas

A idade do início do tratamento, assim como as questões terapêuticas, a combinação das drogas utilizadas pode gerar o desenvolvimento da IOP secundária à quimioterapia. Quanto mais jovem a paciente, maiores são as chances de risco de lesão ovariana, embora em apenas 3% dos casos de diagnóstico de câncer ocorram em mulheres com idade inferior a quarenta anos. A apoptose folicular pode ser um resultado direto do uso da radioterapia, a qual irá ser determinante na redução do pool total de oócitos. Todavia o risco de IOP pode ser reduzido, desde que a radioterapia não seja direta ao alvo pélvico (LUISE et al., 2015).

2.1.5 Infecção

Diversas infecções como caxumba, varicela, malária, tuberculose e vírus herpes simples estão sendo associadas a IOP, embora não haja causas diretas estabelecidas na maioria dos casos. Identificou-se que, após a ocorrência de ooforite

por caxumba, 2 a 8% das pacientes tiveram insuficiência ovariana, ainda que na maior parte dos casos de modo transitório. Dados mais recentes indicam que a infecção pelo vírus do HIV pode estar relacionada com a redução de reserva ovariana. Todavia, há divergência entre os dados que conectam os portadores de HIV e a idade da menopausa. Tais divergências entre estudos não permite conclusões definitivas pelos pesquisadores sobre o assunto, os quais indicaram a existência de limitações metodológicas nos dados disponíveis (MACLARAN; PANAY, 2015).

2.2 Sintomas e efeitos da insuficiência ovariana prematura

Os primeiros sintomas apresentados são ondas de calor, sudorese excessiva, nervosismo, diminuição da libido, fraqueza, secura da pele e das mucosas, causadas pela deficiência de estrogênio. Esse fator também leva a uma menor densidade mineral óssea, manifestada como osteopenia ou osteoporose (DAVIES; CARTWRIGHT, 2012).

A diminuição da densidade óssea pode ocorrer até mesmo em pacientes jovens que apresentam IOP, o que torna indispensável a realização do teste de densitometria óssea, levando em consideração que mulheres com osteoporose causada pela IOP possuem maior chance de fraturas ósseas do que as com osteoporose não causada pela IOP. Além da densitometria óssea, também é necessária a avaliação dos níveis de vitamina 25OHD3 para evitar possível perda de massa óssea. Ademais, os baixos níveis de estrogênio também poderão levar a distúrbios metabólicos, doenças cardiovasculares e atrofia urogenital. Porém, as consequências mais preocupantes para as pacientes jovens são a baixa fertilidade e possível infertilidade (DAVIES; CARTWRIGHT, 2012; MACLARAN; PANAY, 2015).

Além disso, a dosagem de TSH, T4 livre, antitireoideperoxidase e anticorpos antitireoglobulina é altamente recomendada, já que a doença autoimune mais comumente associada a IOP é o hipotireoidismo autoimune, em conjunto com a doença celíaca. Em contrapartida, a autoimunidade adrenal foi demonstrada em 2 à 10% dos casos (DAVIES; CARTWRIGHT, 2012).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico da IOP ocorre a partir da ocorrência de alguns sintomas como amenorreia secundária e irregularidade menstrual, podendo ter ou não sintomas da

deficiência de estrogênio. Cerca de um quarto das mulheres não apresentaram sintomas clássicos da menopausa como suor noturno, distúrbio de humor, baixa libido, fadiga, dores nas articulações e ondas de calor. (MACLARAN; PANAY, 2015).

Pacientes femininas com oligomenorreia precisam passar por uma história e exames completos a fim de se identificar causas alternativas. Usualmente, recomenda-se a testagem dos níveis de gonadotrofina após 3 ou 4 meses de amenorreia ou da irregularidade menstrual. Caso os níveis estejam elevados, deve-se realizar a repetição das estimativas após um mês para a confirmação. Tais exames devem ser acompanhados da dosagem de estradiol para a confirmação de hipogonadismo. Para a exclusão de patologias alternativas, também é recomendado realizar a avaliação da função tireoidiana e da prolactina. A ultrassonografia transvaginal permite não somente a avaliação da contagem de folículos antrais como também a exclusão de outras patologias. É preciso medir a densidade óssea da paciente e caso apresente osteoporose ou osteopenia, o exame deve ser repetido para avaliar a resposta ao tratamento (BOARDMAN et al., 2015)

2.3.1 Avaliação da reserva ovariana

O hormônio antimulleriano (AMH) é outra ferramenta utilizada para diagnóstico que teve um grande destaque na última década. Compreende-se que o AMH é a medida atual mais confiável para a identificação da redução da reserva ovariana, tendo em vista que é produzido pelo desenvolvimento de folículos antrais e, portanto, sua mensuração pode ser feita em qualquer etapa do ciclo menstrual. Quando há incerteza no diagnóstico, esta tem sido uma ferramenta útil para a identificação das pacientes com IOP devido a redução dos níveis hormonais, antecedendo a ocorrência de irregularidades menstruais (MACLARAN; PANAY, 2015; COSTA, 2014).

Os níveis de AMH se reduzem a um nível indetectável dentro de um prazo de cinco anos da ocorrência da menopausa. Deste modo, seu papel tem se destacado por prever a idade da menopausa, além de diversas aplicações clínicas potenciais em assuntos relacionados à reprodução feminina e à própria menopausa, não permitindo a exata previsão de seu início (MACLARAN; PANAY, 2015).

2.4 Tratamento

2.4.1 Terapia de Reposição Hormonal

Ainda que existam dados limitados em relação a regimes específicos de TRH, o seu uso se mostra necessário para aliviar os sintomas de deficiência de estrogênio, minimizando efeitos a longo prazo e ajudando na indução de características sexuais secundárias, em casos de adolescentes. A reposição hormonal também é possível por uso de contraceptivo oral combinado (BOARDMAN et al., 2015; MACLARAN; PANAY, 2015).

O uso da via transdérmica na reposição hormonal tem como vantagem evitar o metabolismo hepático de primeira passagem e o efeito sobre os fatores de coagulação, o que garante uma redução no risco de tromboembolismo, além de comprovadamente restaurar a normalidade da densidade óssea ao longo de 3 anos. Por isso, é importante que os médicos saibam da valia de demonstrar os benefícios da terapia transdérmica ao aconselhar as pacientes sobre o tratamento (BRICAIRE et al., 2013; BOARDMAN et al., 2015)

Em mulheres em que a proteção endometrial se faz necessária, deve ser realizada uma terapia combinada de estrogênio com progestágeno. No entanto, os dados que apoiam o uso do regime combinado nos casos de IOP são escassos e, além disso, é necessário levar em consideração o possível sangramento de escape não programado em tratamentos combinados contínuos (MACLARAN; PANAY, 2015; LUCENA; SENA; QUEIROZ, 2019).

Apesar da recomendação da continuação da TRH até, pelo menos, os 52 anos de idade (período comum de ocorrência da menopausa), as taxas de descontinuação se mostram altas, deixando clara a necessidade de aconselhamento cuidadoso sobre os riscos e benefícios da TRH, além de assegurar as pacientes que não há nenhuma comprovação da associação do tratamento com o câncer de mama (BOARDMAN et al., 2015; MACLARAN; PANAY, 2015).

Pacientes portadoras de IOP geralmente consideram o tratamento por contraceptivo oral combinado (COC) mais simples, porém existem algumas preocupações acerca do ressurgimento dos sintomas e dos efeitos a longo prazo em relação aos níveis baixos de estrogênio durante o tempo sem pílula, além dos efeitos prejudiciais na cascata de coagulação e risco de tromboembolismo (MACLARAN; PANAY, 2015; COSTA, 2014).

A reposição hormonal fisiológica comparada com o padrão demonstrou que ambos os regimes possuem uma supressão semelhante de FSH com alívio sintomático, porém apenas a TRH fisiológica apresenta efeito benéfico sobre a pressão arterial e nos níveis séricos de creatinina e aldosterona. Além disso, foi relatado maior benefício da TRH na saúde óssea, com aumento dos marcadores de formação, diminuição da absorção e melhora da densidade mineral da coluna lombar (BOARDMAN et al., 2015; MACLARAN; PANAY, 2015).

3 METODOLOGIA

Esse estudo resulta de uma revisão bibliográfica descritiva, que segundo Fonseca (2012) é executada a partir de referências teóricas anteriormente analisadas, que foram publicadas através de páginas da Web, livros e artigos científicos. A realização da revisão teve como objetivo identificar e reafirmar a efetividade da terapia de reposição hormonal assim como os riscos, através da análise de produções científicas em periódicos nacionais como Rotinas em Ginecologia de Fernando Freitas e internacionais como The Lancet. Para tanto, foi utilizado os bancos de dados bibliográficos online indexados: Scielo, PubMed e Google Acadêmico. Para a realização da pesquisa, os descritores encontrados no DeCS/MeSH foram: Insuficiência Ovariana Primária, Terapia de Reposição de Estrógenos, terapia de reposição hormonal pós-menopausa, além de seus correspondentes em inglês.

Após a leitura dos títulos, resumo e introdução dos artigos, notou-se que alguns deles se repetiram nos diferentes bancos de dados bibliográficos e outros não preenchiam os critérios deste estudo. Foram selecionados 29 artigos, até o presente momento para a realização da revisão. Os artigos que completaram os requisitos dos estudos foram publicados entre os anos de 2010 e 2020.

Inicialmente, fez-se a leitura dos resumos e introduções dos artigos para identificação da pertinência destes na construção da revisão, posteriormente fez-se a busca pelos artigos selecionados na íntegra, os quais foram lidos e analisados, para então retenção das informações mais pertinentes e, em seguida, interpretação das evidências oriundas dos artigos.

4 RESULTADOS

No período estudado, foram publicados diversos estudos focados na insuficiência ovariana primária com realce no diagnóstico e tratamento da patologia. Entretanto, apenas 28 artigos foram publicados com enfoque nos riscos da utilização da terapia de reposição hormonal. Os artigos considerados para o desenvolvimento da pesquisa foram publicados entre os anos de 2010 e 2021.

Em suma, três foram os principais artigos utilizados para a pesquisa. Em primeiro lugar, para as pesquisas primárias a respeito da insuficiência ovariana prematura (IOP), bem como sua etiologia, manifestações clínicas e complicações, foi utilizado o Manual de Ginecologia Endócrina do ano de 2010 publicado pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), destinado a profissionais da área da saúde e estudantes.

Uma vez identificada e explanada a patologia base do trabalho, identificou-se a problemática alvo: se a terapia de reposição hormonal necessária para a diminuição da sintomatologia do climatério proporcionaria efeitos colaterais que desaconselhariam o seu uso. Além disso, questionamentos como: se feita corretamente, a terapia hormonal atuaria na manutenção da densidade óssea e melhoraria a qualidade de vida dessas mulheres? Os sintomas pela IOP seriam tratados ou amenizados e diminuiria os índices de morbidade e mortalidade?

Os estudos realizados pelo WHI – Women’s Health Initiative são alguns dos principais com enfoque nesta problemática. O primeiro estudo teve início em 1992 e foi findado em 2005. O segundo estudo de extensão contou com 93.500 mulheres em 2010, sendo este concluído em 2020. Ambos os estudos foram financiados pelo National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Foram analisadas as controvérsias da terapia de reposição hormonal e a sua eficácia. O estudo randomizado foi feito através da análise de dados já conhecidos, dos benefícios da estrogênio-terapia na manutenção da massa óssea e da prevenção de fraturas.

Outro artigo publicado na *Obstetrics & Gynecology* em maio de 2017, intitulado “Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency” que foi amplamente utilizado para o desenvolvimento do trabalho corrobora a conclusão de que a terapia hormonal é positiva para mulheres em idade fértil que sofrem com IOP. As respostas quanto à ausência da correlação do câncer endometrial e da terapia hormonal, além do detalhamento da terapêutica correta e suas substâncias, foram

encontradas. Outrossim, muitas informações relacionadas aos sintomas do hipoestrogenismo e suas consequências na vida da mulher também foram retiradas do Guideline. Em suma, o artigo garante a prevalência de benefícios sobre os malefícios da terapia hormonal se feita de forma correta.

5 DISCUSSÃO

Cerca de 90% dos casos de insuficiência ovariana precoce primária são por causa idiopática, apesar dos motivos de desenvolvimento da IOP serem múltiplos. Além disso, existem outras causas que justificam a IOP, como os fatores genéticos. (RAFIQUE; STERLING; NELSON, 2012). As alterações nesses casos ocorrem por mosaicismos, trissomia do cromossomo X, aberrações estruturais, pré-mutação do X frágil em fatores associados a alterações cromossômicas e a síndrome de Turner (FREITAS, 2011, p. 713).

No caso das pacientes cromossomicamente normais, sem história de irradiação ou quimioterapias, 30% a 50% das IOPs estão relacionadas a doenças associadas a autoimunidade como tireoidite de Hashimoto, hipoparatiroidismo, doença de Addison e miastenia grave, indicando uma ooforite autoimune (CHLEBOWSKI et al., 2020).

É relevante citar também que mulheres jovens que precisam realizar quimioterapia ou radioterapia para o tratamento de câncer ou alguma outra patologia grave localizada na pelve, apresentam aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência ovariana primária, uma vez que os componentes desses tipos de tratamento geralmente são agressivos para o corpo humano e podem resultar, nesses casos, em rápida e profunda atresia folicular (FREITAS, 2011, p. 714).

O quadro clínico da insuficiência ovariana prematura se manifesta com sintomas típicos da menopausa em mulheres com menos de 40 anos de idade. Essas mulheres estarão em um período de transição entre a fase reprodutiva e não-reprodutiva, o que acarreta perda da função folicular ovariana antes do tempo padrão, além de sofrerem diversas modificações como alterações endócrinas, biológicas e clínicas. Os efeitos da carência estrogênica são diferentes para cada mulher, sendo que as necessidades preventivas ou terapêuticas podem se modificar ao longo do tempo, assim como as condições de saúde e de bem-estar individuais (FREITAS, 2011, p. 713).

Os sintomas vasomotores (conhecidos como fogachos) estão presentes na maioria das mulheres durante o período de menopausa. Esses fogachos, geralmente, são mais comuns à noite e são descritos como ondas de calor intenso, principalmente na região da face e nos membros superiores, tais como pescoço e braços. Em alguns casos, são acompanhados de palpitações, sudorese intensa, vertigens, fraqueza e ansiedade. Esses sintomas são mais frequentes a noite, podendo estar associados à maior cansaço, irritabilidade e redução da capacidade de concentração na mulher em seu dia a dia (ACOG, 2014).

Entre as alterações do trato urogenital, é importante ressaltar que a ausência de estrogênio também pode desencadear modificações. É muito comum entre essas pacientes o relato de perda de elasticidade da parede vaginal acompanhada de dor durante o ato sexual, além de sensação de “secura” e sangramento pós-coito ocasional. Isso se explica pela perda de colágeno e tecido adiposo devido à queda de estrogênio, tornando o aspecto da parede vaginal mais fina e plana, também apresentando redução de glândulas sebáceas. Além dos sintomas citados anteriormente, vulvovaginites, prurido, síndrome ureteral, incontinência urinária por esforços, corrimento vaginal, perda de libido, disúria, cistouretrite atrófica e infecções urinárias de repetição também são comuns (ACOG, 2017).

A falta de estrogênio também causa efeitos nos ossos, uma vez que a mulher hipogonádica sofre com o aumento do risco de fratura devido a essa falta. Esse hormônio é um fator protetor no sexo feminino por contribuir com a desaceleração da reabsorção óssea, favorecendo o fortalecimento do osso. Quando ocorre a queda do estrogênio, o organismo humano sofre com a perda de massa óssea e com as alterações na sua microestrutura. Conseqüentemente, os ossos tornam-se cada vez mais frágeis ao longo do tempo e ficam mais propensos a fraturas por traumas leves, desenvolvendo um quadro de osteopenia e osteoporose. Em suma, é preocupante que mulheres antes de 40 anos de idade já sofram com a osteoporose, por isso a reposição hormonal nesses casos é altamente recomendada para prevenir esse tipo de acidente e promover uma melhor qualidade de vida para a paciente. (ACOG, 2017).

Na coorte geral do Women's Health Initiative Clinical Trial e em cada grupo de tratamento, mulheres na menopausa com menos de 40 anos tiveram um risco maior de qualquer fratura se comparado a mulheres que relataram menopausa no período padrão. Nenhuma das intervenções de tratamento mudou significativamente o

desfecho. Isso sugere que a idade precoce da menopausa contribui de forma independente para o risco de fratura pós-menopausa. (SULLIVAN et al., 2017).

A suspeita diagnóstica de IOP ocorre quando a paciente apresenta queixa de amenorreia primária ou secundária, sem nenhuma outra causa aparente, como gravidez. Seu diagnóstico é baseado em exames laboratoriais ao demonstrar hipogonadismo hipergonadotrófico e é confirmado através da dosagem de hormônios, com FSH > 40mUI/ml e estradiol < 20 pg/ml. Outrossim, também pode ser usada a dosagem de hormônio antimulleriano (AMH), que demonstra qual é a reserva folicular ovariana. Se o AMH estiver < 1,0 ng/ml, é possível interpretar que há uma resposta ovariana baixa ou muito baixa. Sendo assim, o diagnóstico laboratorial de IOP é baseado na história clínica e na constatação dos 9 níveis séricos elevados de gonadotrofinas dosadas em um intervalo de tempo de um mês, por pelo menos três vezes. (MANSON et al., 2017). Ademais, uma vez realizado o diagnóstico, deve-se iniciar uma investigação completa da causa etiológica, incluindo a pesquisa por doenças autoimunes.

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é recomendável para quadros de insuficiência ovariana prematura em mulheres jovens que poderiam estar em idade reprodutiva. A maioria das preparações utilizadas atualmente na hormonioterapia contêm uma associação de estrógeno e progestágeno. O estrógeno utilizado nessas preparações pode ser natural, sintético ou de conjugados equinos. A via de administração pode ser oral, transdérmica através de patches, percutânea por gel, subcutânea por pellets, nasal ou através do anel vaginal (VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2019). Como tratamento de primeira escolha, a reposição hormonal é a recomendada, mas em mulheres jovens que desejam métodos contraceptivos, o contraceptivo hormonal oral combinado também pode ser usado (ACOG, 2017).

Segundo o American College of Obstetrician and Gynecologists, embora a reposição de estrogênio exógeno seja recomendada para mulheres com insuficiência ovariana primária, faltam dados comparando vários regimes hormonais para prevenção de doenças, melhora dos sintomas e segurança nesta população (ACOG, 2017).

A TRH, por via oral ou transdérmica, é recomendada como abordagem de primeira linha. A reposição de estrogênio pode ser alcançada com as seguintes preparações de estradiol diariamente: 1–2 mg de 17 β -estradiol, 100 microgramas

transdérmicos de 17β -estradiol ou estrogênios equinos conjugados 0,625–1,25 mg (ACOG, 2017).

A escolha da terapia de estrogênio deve ser combinada com a terapia de progestogênio e dosada devidamente (administrada de forma contínua ou sequencialmente) para prevenir hiperplasia endometrial e câncer. Mulheres com insuficiência ovariana primária podem ovular espontaneamente de forma irregular e a ausência de sangramento pode induzir a paciente a realizar o teste de gravidez. (ACOG, 2017).

Outra abordagem comum é o uso dos anticoncepcionais hormonais combinados, podendo permitir facilidade de administração e um estigma menor da paciente se comparado a um regime de terapia hormonal. No entanto, a dose de estrogênio e progesterona desses medicamentos não é uma dosagem de reposição; essas preparações hormonais são significativamente mais potentes do que as opções de TRH mencionadas anteriormente (ACOG, 2017; LUCENA; SENA; QUEIROZ, 2019).

Ainda de acordo com o comitê da ACOG, até o momento, não existem bons estudos randomizados comparando TRH com os anticoncepcionais hormonais combinados em mulheres com insuficiência ovariana primária para determinar o risco cardiovascular (prevenção de doença arterial coronariana ou risco de tromboembolismo venoso), as medidas de qualidade de vida (por exemplo, sintomas vasomotores, perfil de sangramento, disfunção sexual, satisfação do paciente) ou de saúde óssea (ACOG, 2017).

As doses de reposição de estrogênio fornecidas na TRH são menos potentes do que o estrogênio nos anticoncepcionais hormonais combinados, fazendo com que a TRH possa ter um risco menor de tromboembolismo venoso. Para reduzir ainda mais esse risco de tromboembolismo venoso com TRH, alguns especialistas recomendam o tratamento por via transdérmica, eliminando o efeito de “primeira passagem” no fígado (ACOG, 2017).

Quanto ao tratamento, no que tange às mulheres que consideram a prevenção de gravidez uma prioridade, os anticoncepcionais hormonais combinados previnem a ovulação e a gravidez de maneira mais confiável do que a TRH, apesar de haver chances modestas de gravidez espontânea. Para mulheres que preferem a reposição de estrogênio não contraceptiva e desejam uma contracepção altamente eficaz, a inserção de um dispositivo intrauterino de levonorgestrel é preferível à terapia de

progesterona oral. Os métodos de barreira de contracepção também podem ser usados (ACOG, 2017).

A TRH deve ser feita até a faixa etária normal para a menopausa (aproximadamente 50 – 51 anos) ou após esse período se a mulher apresentar sintomas clínicos ou indicações, de forma a imitar a função ovariana normal dessas mulheres. Esse tratamento proporciona benefícios, como alívio dos sintomas em decorrência do hipoestrogenismo a curto, médio e longo prazo, por meio da utilização de esteroides exógenos, compensando a perda do estradiol (E2), progesterona e androgênios. Nos casos das mulheres com útero intacto, o estrogênio deverá ser administrado em combinação com um progestágeno de forma sequencial ou contínua. O progestágeno é um fator protetor se comparado ao estrogênio, podendo esse último ser um fator de risco para hiperplasia endometrial (10 a 50% por ano) e câncer, não sendo recomendado (ACOG, 2017; LUCENA; SENA; QUEIROZ, 2019).

A literatura atesta a eficácia da terapia hormonal na manutenção da massa óssea e na prevenção de fraturas osteoporóticas, embora o uso desta terapia como tratamento não esteja aprovado no Canadá e nos Estados Unidos. Alguns estudos apontam que mulheres pós-menopáusicas que realizam a terapia de reposição hormonal para a prevenção primária ou secundária por mais de 5 anos correm o risco de desenvolver câncer de mama, doenças cardiovasculares, assim como o aumento no risco de acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos venosos. Além disso, a administração de estrogênio oral sem combinação com a progesterona aumenta a produção de fatores de coagulação pelo fígado e esteatose hepática. O risco cardiovascular e o estímulo induzido ao endométrio aumentam o risco de câncer e hiperplasia endometrial, e o risco de acidente vascular cerebral (AVC) naturalmente aumenta de maneira exponencial com o avançar da idade e, associado ao uso de terapia hormonal, ocorre um aumento da incidência dessa complicação (PARDINI, 2014).

O câncer de mama é apontado como uma consequência possível após a TRH por mais de 5 anos na população feminina. Metade das mulheres na faixa etária dos 50-64 anos após o acompanhamento de 2.6 a 4.1 anos demonstraram maior propensão em desenvolver a malignidade. Entretanto, nas mulheres jovens acometidas pela IOP, aquelas em idade reprodutiva e jovens, o resultado se mostrou diferente no estudo de caso controle do Reino Unido, uma vez que o desenvolvimento do câncer de mama na população estudada em uso de contraceptivos hormonais

combinados, principalmente aqueles com doses baixas de estrogênio e com o efeito protetor da progesterona, não foi substancialmente maior e sua prevalência permaneceu similar (MATTEI et al., 2010). A metanálise de 15 estudos prospectivos sobre o uso de contracepção hormonal combinada e a associação com o câncer de mama na população feminina como um todo, não apenas especificando as mulheres jovens, foi possível observar que sobressaíram os benefícios do uso da contracepção hormonal e a sua não correlação com malignidade na mama em 10 dos estudos analisados (COSTA, 2014).

Ainda assim, é importante ressaltar que os dados são insuficientes para avaliação completa da associação do câncer de mama, da TRH e do uso de contraceptivos hormonais combinados nas mulheres jovens com IOP, mesmo com os estudos epidemiológicos já apresentados. Ademais, o tratamento deve ser individualizado de acordo com as necessidades de cada paciente, assim como cabe ao médico responsável pelos cuidados compartilhar com suas pacientes os processos de tomada de decisão ao tratá-las se baseando na discussão sobre os riscos e benefícios da TRH individualmente (ACOG, 2017).

A importância da TRH é reconhecida na melhoria da qualidade de vida das pacientes portadoras de IOP, através do alívio dos sintomas urogenitais e pós-menopáusicos, com diminuição das fraturas por osteoporose, manutenção da densidade óssea, e diminuição das consequências psíquicas das pacientes. (PARDINI, 2014). Porém, questiona-se a utilização da terapia de reposição hormonal para tratamento de insuficiência ovariana precoce acima de 5 anos, tendo em vista que, desde 1966, estudos clínicos vêm relatando um risco dois a quatro vezes maior de desenvolver trombose venosa em usuárias de reposição hormonal, conforme explana Vinogradova, Coupland e Hippisley-Cox (2019).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização da presente pesquisa permitiu identificar a importância da utilização da TRH na redução dos sintomas da IOP, contribuindo para a melhora da qualidade de vida das pacientes. A utilização da TRH para pacientes de IOP é de modo geral benéfica considerando que previne a ocorrência de outros distúrbios como osteoporose e dislipidemia, embora seja limitada, tendo em vista que a reposição realizada envolve apenas dois hormônios sintetizados na fase reprodutiva. A TRH é uma das melhores opções disponíveis atualmente para as pacientes de IOP, devendo ser indicada apenas a partir de uma avaliação adequada do perfil da paciente.

Entretanto, cumpre destacar que apenas a TRH não é suficiente para a melhora da qualidade de vida da paciente, sendo apenas um dos tratamentos disponíveis. Mulheres portadoras de IOP costumam ter diversas necessidades físicas e psicológicas. Por isso, é necessário métodos multidisciplinares, podendo incluir ginecologistas, endocrinologistas, especialistas em fertilidade, oncologistas, hematologistas, psicólogos, farmacêuticos, nutricionistas, além de terapia de apoio em grupo.

Quanto ao objetivo de investigação de eventual risco a câncer de mama devido ao uso prolongado da TRH, os estudos analisados não apresentaram dados suficientes para estabelecer uma correlação entre o câncer e a terapia de reposição hormonal. Portanto, conclui-se que o mais importante é a decisão de realizar a terapia de reposição hormonal, independentemente da idade, de forma individualizada, baseada nos sintomas da mulher e na relação risco-benefício. Por fim, sabe-se que há melhora na qualidade de vida e na redução dos sintomas adjacentes a IOP, e a TRH é recomendada.

REFERÊNCIAS

ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. **Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 123, n. 202-216., ed. 1, janeiro 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24463691/>. Acesso em: 8 nov. 2021.

ASSUMPÇÃO, Carmen Regina Leal de. Falência ovariana precoce. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 132-143, 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302014000200132&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 22 out. 2020.

BOARDMAN, Henry M P et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. **The Cochrane Library**, [s. l.], v. 3, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754617/>. Acesso em: 20 out. 2020.

BRICAIRE, Léopoldine et al. Insuffisances ovariennes prématurées Premature ovarian failures, **La Presse Médicale**, [s. l.], v. 42, n. 1500-1507, ed. 11, novembro 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498213007343?via%3Dihub>. Acesso em: 16 out. 2021.

CHLEBOWSKI, Rowan T et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. **JAMA - The Journal of The American Medical Association**, [s. l.], v. 324, n. 4, p. 369-380, 28 jul. 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2768806>. Acesso em: 20 out. 2020.

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. **The Lancet**, [s. l.], v. 394, ed. 10204, 29 ago. 2019. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31709-X/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31709-X/fulltext#%20). Acesso em: 3 nov. 2020.

COMMITTEE Opinion No. 698: Parecer do Comitê nº 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. **Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], maio 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28426619/>. Acesso em: 8 nov. 2021.
DAVIES, Melanie; CARTWRIGHT, Beth. What is the best management strategy for a 20-year-old woman with premature ovarian failure?. **Clinical Endocrinology (Oxf)**, [s. l.], v. 77, n. 182-186, ed. 2, agosto 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22587818/>. Acesso em: 16 out 2021.

FEBRASGO - FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Manual de Ginecologia Endócrina**. [S. l.: s. n.], 2015. 80-86 p. ISBN 978-85-64319-37-0. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manuais_Novos/Manual_Ginecologia_Endocrina.pdf. Acesso em: 12 out. 2020.

FONSECA, Regina Célia Veiga da. **Metodologia do trabalho científico**. 2012.

FREITAS, Fernando. Amenorreia: Causas ovarianas. In: FREITAS, Fernando. Amenorreia: Causas ovarianas. 6. ed. [S. l.: s. n.], 2011. cap. 48, p. 662-671.

FREITAS, Fernando. Climatério: Menopausa precoce. In: CLIMATÉRIO: Menopausa precoce. 6. ed. [S. l.: s. n.], 2011. cap. 52, p. 700-721.

JANKOWSKA , Katarzyna. Premature ovarian failure. **Prz Menopauzalny.**, [s. l.], v. 16 (2): 51–56., 10 jul. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721130/>: Acesso em: 16 out. 2021.

LUISE, S et al. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. **Endocrinol Invest**, [s. l.], v. 38, n. 597-603, ed. 6, junho 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596661/> . Acesso em 04 nov. 2021.

M MONDUL, Alison et al. Age at natural menopause and cause-specific mortality. **American Journal Epidemiology**, [s. l.], v. 162, n. 1089-97, ed. 11, 1 dez. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16221806/>. Acesso em: 8 nov. 2021.

MACLARAN, Kate; PANAY, Nick. Current concepts in premature ovarian insufficiency. **Womens Health (Lond)**, [s. l.], v. 11, n. 162-82, ed. 2, 1 mar. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25776291/>. Acesso em: 16 out. 2021.

MANSON, JoAnn E et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. **JAMA - The Journal Of The American Medical Association**, [s. l.], v. 318, n. 10, p. 927-938, 12 set. 2017. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2653735>. Acesso em: 20 out. 2020.

PARDINI, Dolores. Terapia hormonal da menopausa. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 6, p. 938-942, ago. 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000600007. Acesso em: 3 nov. 2020.

Primary ovarian insufficiency in adolescents and Young women. Committee Opinion No. 605. American College of Obstetricians and Gynecologists. **Obstetrics & Gynecology**. 2014; 124:193-7 [PubMed] [Obstetrics Gynecology]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24945456/>. Acesso em: 11 nov.2021.

SULLIVAN, Shannon D et al. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. Menopause: **The Journal of The North American Menopause Society**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 371-378, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27801706/>. Acesso em: 3 nov. 2020.

VINOGRADOVA, Yana; COUPLAND, Carol; HIPPISEY-COX, Julia. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control

studies using the QResearch and CPRD data bases. **The BMJ**, Nottingham, v. 8182, 9 jan. 2019. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/364/bmj.k4810>. Acesso em: 22 out. 2020.

WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. **JAMA - The Journal Of The American Medical Association**, [s. l.], v. 288, n. 3, p. 321-333, 17 jul. 2002. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195120>. Acesso em: 20 out. 2020.