

BMJ Best Practice

Insuficiência ovariana prematura

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Mar 28, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	14
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	20
Opções de tratamento	21
Novidades	27
Acompanhamento	28
Recomendações	28
Complicações	28
Prognóstico	28
Diretrizes	30
Diretrizes de diagnóstico	30
Diretrizes de tratamento	30
Recursos online	31
Referências	32
Aviso legal	37

Resumo

- ◇ Cessação da menstruação por mais de 1 ano antes dos 40 anos de idade secundária à perda da função ovariana.
- ◇ Os sintomas incluem amenorreia e sintomas de hipoestrogenismo, como fogachos, perturbação do sono, irritabilidade e secura vaginal.
- ◇ Geralmente resulta em infertilidade, embora raramente possa ocorrer ovulação espontânea e gravidez após o diagnóstico.
- ◇ O diagnóstico diferencial inclui anormalidades genéticas/cromoss micas, doenças autoimunes, infecções e causas tóxicas e idiopáticas.
- ◇ é recomendado o rastreamento de doenças subjacentes (assim como a cariotipagem), principalmente em mulheres com menos de 30 anos de idade.
- ◇ é recomendada a terapia de reposição hormonal para o tratamento dos sintomas e para a prevenção de doenças, incluindo a osteoporose.

Definição

A insuficiência ovariana prematura (IOP) é a cessação da menstruação por mais de 1 ano antes dos 40 anos de idade, secundária à perda da função ovariana.[1]

Epidemiologia

Nos EUA, a IOP ocorre em aproximadamente 1 em 250 mulheres na idade de 35 anos e 1 em 100 mulheres antes dos 40 anos.[2] Um estudo sugeriu que nos EUA, o risco de insuficiência ovariana prematura (IOP) é mais baixo em mulheres de descendência asiática e africana e é mais alto em mulheres brancas.[3] Em mulheres com amenorreia secundária, a IOP será diagnosticada em 4% a 18%.[4] Ao contrário da média de idade da menarca, a média de idade da menopausa (51 anos) tem se mantido constante nos EUA no último século, sugerindo uma determinação genética para a cessação da função ovariana.[5]

Pelo menos 1 em 8 mulheres se submetem à remoção cirúrgica de ambos os ovários antes da menopausa natural, mais comumente durante a histerectomia.[6] A ooforectomia é realizada para indicações malignas e benignas, incluindo profilaxia de câncer de mama e de ovário. Um número crescente de mulheres em idade fértil é sobrevivente de câncer. Elas podem ter IOP como consequência de quimioterapia ou radioterapia. A probabilidade de insuficiência ovariana depende das doses e dos esquemas de tratamento usados.[7]

Etiologia

As causas da IOP incluem:

- distúrbios genéticos
- doenças autoimunes
- infecções
- causas tóxicas (incluindo quimioterapia ou radiação)
- galactosemia
- idiopática.

Aproximadamente 50% dos casos permanecem inexplicados. Uma história familiar de IOP é um fator de risco alto para a IOP idiopática, com risco elevado até 6 vezes para parentes de primeiro grau de mulheres com IOP.[8]

Fisiopatologia

Os sintomas da insuficiência ovariana prematura (IOP) são decorrentes da hipoestrogenemia secundária à cessação da função ovariana. Todas as pacientes com IOP têm hipoestrogenemia e gonadotrofinas séricas elevadas, incluindo o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH).

A hipoestrogenemia é geralmente resultado da depleção folicular ovariana. A secreção reduzida ovariana de estradiol, progesterona e inibina reduz o feedback negativo no hipotálamo e na hipófise, causando elevação do FSH e do LH. Raramente, apesar de um número normal de folículos remanescentes, a IOP pode ocorrer como resultado de anticorpos contra receptores foliculares que tornam o ovário não receptivo à estimulação hormonal apropriada. A depleção folicular ovariana pode ser idiopática (síndrome ovariana resistente) ou pode ser resultado de uma exposição a agentes tóxicos (por exemplo, quimioterápicos ou radiação),

interferência no suprimento de sangue ao ovário (por exemplo, durante a histerectomia ou embolização da artéria uterina) ou destruição folicular (por exemplo, ooforite autoimune ou causada por caxumba). Algumas síndromes genéticas (por exemplo, portadores de X frágil ou síndrome de Turner) podem resultar em número reduzido de folículos no momento da puberdade ou em uma renovação folicular anormalmente rápida durante os anos férteis.[9] [10]

Classificação

Por idade[1]

- Menopausa normal: após os 45 anos de idade (média de 51 anos de idade)
- Menopausa precoce: entre 40 e 45 anos de idade
- Menopausa prematura: antes dos 40 anos de idade

Prevenção primária

Em geral, a IOP não pode ser predita nem prevenida. Evitar fatores de risco, incluindo tabagismo, histerectomia e embolização da artéria uterina, pode reduzir o risco.[24] Em pacientes que precisam de irradiação pélvica para malignidade, o risco de IOP pode ser reduzido em 60% a 100% pela proteção dos ovários ou transposição cirúrgica dos ovários para fora do campo de radiação.[25] Para pacientes que precisam de quimioterapia, a efetividade do tratamento concomitante com agonista do hormônio liberador de gonadotrofina para reduzir o dano folicular ovariano permanece incerta, embora uma revisão Cochrane tenha demonstrado evidências de eficácia, apesar da heterogeneidade considerável dos resultados de diferentes estudos.[26] [27] [28] [29]

Rastreamento

Não é indicado o rastreamento de rotina para IOP na população em geral. Exames laboratoriais podem ser úteis em pacientes com sintomas de amenorreia ou hipoestrogenemia ou em mulheres que estão se submetendo a testes para infertilidade.[36]

Prevenção secundária

As pacientes com fatores genéticos para o desenvolvimento de IOP podem desejar informar os membros da família que possam se beneficiar de aconselhamento genético e/ou de testes para planejamento reprodutivo futuro.

Pode-se oferecer congelamento do embrião ou criopreservação de oócitos para mulheres que irão se submeter à quimioterapia ou à radioterapia potencialmente esterilizantes. Isso deve ser discutido cuidadosamente com o oncologista chefe e com um especialista em medicina reprodutiva. O atraso no início do tratamento pode reduzir as chances de sobrevivência em certas condições.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 35 anos de idade ainda não voltou a ter menstruação desde que parou de tomar contraceptivos orais há 1 ano. Ela relata puberdade normal e menstruação regular antes e durante o uso de contraceptivos orais. Ela teve uma gravidez normal com parto natural espontâneo 3 anos atrás. Ela não apresenta história médica significativa, exceto por hipotireoidismo leve. Ela observou episódios ocasionais de ressecamento vaginal e irritação, e ocasionalmente sente como se alguém tivesse aumentado a temperatura do ambiente. As relações sexuais se tornaram cada vez mais desconfortáveis. Um exame físico demonstra alterações atróficas na vagina. O teste de gravidez é negativo.

Outras apresentações

Algumas mulheres têm amenorreia antes dos 40 anos de idade como sintoma único de menopausa precoce. Outras mulheres têm sinais de função ovariana reduzida por meses ou anos antes da menstruação cessar, incluindo infertilidade, sangramento anovulatório irregular, fogacho, perturbações do sono e irritabilidade. Ressecamento e atrofia vaginal são sinais tardios de hipoestrogenemia.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Quando as mulheres apresentam infertilidade, amenorreia ou sintomas de hipoestrogenismo, o diagnóstico de IOP é feito pelo registro de níveis séricos persistentes de hormônio folículo-estimulante (FSH) na presença de níveis de estrogênio sérico baixos ou baixos-normais. Se for confirmado FSH elevado, a causa para a cessação precoce da função ovariana deverá ser investigada, tendo em mente que a maioria dos casos é idiopática. Afecções clínicas associadas devem ser rastreadas e tratadas quando presentes. Finalmente, o objetivo de outros testes deve ser monitorar e minimizar as complicações da menopausa prematura.

História

O sintoma manifesto mais comum é a amenorreia (primária ou secundária). Algumas mulheres têm amenorreia antes dos 40 anos de idade como sintoma único de menopausa precoce. A IOP precoce também pode se manifestar com sangramento uterino disfuncional ou padrões de sangramento irregulares. Deve-se perguntar às pacientes sobre seu ciclo menstrual, incluindo o último período menstrual espontâneo. A paciente pode descrever sintomas de hipoestrogenismo (fogacho, perturbação do sono, irritabilidade e ressecamento vaginal), embora muitas mulheres não relatem esses sintomas.

Outro sintoma manifesto comum é a infertilidade, embora deva-se observar que função ovariana intermitente, ovulação e gravidez possam ocorrer. Deve-se determinar a história de cirurgia pélvica, embolização da artéria uterina, radiação ou quimioterapia, infecções virais ou exposição incomum a toxinas ambientais no ambiente de trabalho. Também é importante perguntar sobre história familiar de IOP, doenças autoimunes ou anormalidades cognitivas (sugerindo síndrome do cromossomo X frágil).

Finalmente, deve-se perguntar à paciente se ela tem algum sintoma de insuficiência adrenal (por exemplo, dor abdominal, anorexia) ou de hipotireoidismo (por exemplo, fadiga, constipação ou

intolerância ao frio), se há história familiar de menopausa de início precoce e a idade da mãe no início da menopausa.[30] [31]

Exame físico

Um exame pélvico pode mostrar atrofia vaginal, que é comum com deficiência de estrogênio de longa duração. Os ovários geralmente não são palpáveis, mas podem estar ocasionalmente aumentados em caso de ooforite autoimune.

A presença de estigmas físicos de síndromes genéticas, como a síndrome de Turner, deve ser observada. Eles incluem baixa estatura, pescoço alado, cúbito valgo (ângulo dos braços aumentado) e ausência de desenvolvimento sexual na puberdade.

Deve-se investigar sinais de insuficiência adrenal, como hipotensão ortostática, alterações no pigmento da pele e pelos axilares e púbicos reduzidos. Exoftalmia, bócio, lagoftalmia e pele áspera e ressecada são exemplos de sinais físicos na disfunção tireoidiana.

Os sinais de hiperprolactinemia podem incluir lactação à expressão da mama e hemianopsia bitemporal, se houver prolactinoma hipofisário em expansão. Ocasionalmente, a IOP pode ser um sintoma manifesto de pan-hipopituitarismo.

Exames iniciais

Um teste de gravidez deve sempre ser realizado em mulheres amenorreicas em idade reprodutiva. Quando há suspeita clínica de IOP, o diagnóstico é feito pela obtenção de níveis de FSH persistentemente na faixa de variação da menopausa (>40 unidades internacionais [UI]/L). O FSH é medido em duas ocasiões distintas (com intervalo de pelo menos 4 a 6 semanas), pois a função ovariana pode variar nos estágios precoces da IOP, e o diagnóstico pode ser devastador para uma paciente jovem. Um nível elevado de hormônio luteinizante (LH) sérico dá suporte ao diagnóstico, mas não é usado como indicador primário de IOP, pois rotineiramente o LH está elevado na metade do ciclo ("surto de LH") em mulheres com ciclo normal. Níveis de estradiol sérico geralmente não são detectáveis (<50 picomoles/L), mas podem estar no limite inferior da normalidade da faixa de variação em algumas mulheres como resultado da produção ovariana persistente ou da aromatização periférica de androgênios da glândula adrenal. A ultrassonografia transvaginal é frequentemente realizada e pode mostrar volumes ovarianos anormais e uma contagem de folículos antrais baixa ou inexistente. A biópsia ovariana laparoscópica às vezes é realizada, mas atualmente não é recomendada.

Outros exames laboratoriais que devem ser considerados incluem níveis séricos de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e prolactina para excluir outras causas comuns de amenorreia secundária em mulheres em idade fértil, como hipotireoidismo e hiperprolactinemia.

Cada vez mais, endocrinologistas especialistas em fertilidade também estão medindo as concentrações séricas do hormônio antimülleriano (HAM), o qual é secretado pela coorte em desenvolvimento de pequenos folículos antrais dentro dos ovários. Uma redução no HAM pode dar um aviso precoce de insuficiência ovariana incipiente e pode ter um papel quando o diagnóstico é inconclusivo.[32] [33]

Exames adicionais

Mulheres com IOP antes dos 35 anos de idade devem ter seu cariótipo avaliado para excluir síndrome de Turner ou mosaicismos, ou anormalidades no cromossomo X, como trissomias, deleções ou

translocações do cromossomo X. Pacientes com história familiar de IOP devem ser rastreadas para síndrome do cromossomo X frágil por meio de avaliações das mutações do gene FMR1.

Apesar de não haver nenhum teste direto para a ooforite autoimune, as suspeitas podem ser baseadas na presença de outras doenças autoimunes, conforme evidenciado por anticorpos positivos contra a adrenal e a tireoide, ou pela aparência aumentada dos ovários na ultrassonografia.[34] A disfunção tireoidiana tem sido associada com até 30% dos casos de IOP.[34] Mulheres que têm anticorpos antiadrenais devem ser avaliadas para insuficiência adrenal com um teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH); até 3% têm insuficiência adrenal.[35]

Deve-se solicitar glicose sanguínea, perfil renal e eletrólitos, pois mulheres com IOP devem ser rastreadas para distúrbios endocrinológicos subjacentes, como diabetes do tipo 1 (glicemia de jejum elevada) e doença de Addison (hiponatremia). Cálcio e fósforo ajudarão a detectar o hipoparatiroidismo (cálcio baixo, fósforo elevado).

Ocorre redução na densidade óssea paralelamente às reduções na função ovariana; no momento em que a função ovariana cessa, a densidade óssea já pode estar significativamente afetada. Dentro de 18 meses do diagnóstico, 50% das mulheres exibem reduções significativas na densidade mineral óssea, e dois terços dessas mulheres apresentarão reduções tão significativas a ponto de estarem em alto risco de fraturas.[18] Uma densitometria óssea por meio de absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA) pode ser realizada se houver redução na densidade óssea, pois isso tem implicações terapêuticas.

Fatores de risco

Fortes

história familiar de IOP

- Em pacientes com menopausa prematura, 37.5% relataram frequência de história familiar de menopausa precoce.[8]

exposição à quimioterapia ou radiação

- Varia de acordo com o agente utilizado, a dose, a duração da exposição e a idade no momento da exposição. Aumento do risco com o avanço da idade: por exemplo, <20% nas mulheres com idade <30 anos versus a maior parte das mulheres com idade >40 anos.[11] O risco da quimioterapia é mais elevado com agentes alquilantes, com risco 9 vezes mais alto nessas terapias.[12] [13]

doença autoimune

- Aproximadamente 30% a 40% das mulheres com IOP e cariótipos normais serão diagnosticadas com uma doença autoimune.[14] [15]
- A doença autoimune mais comumente relatada associada à IOP é a doença tireoidiana, e 20% apresentarão anticorpos antitireoidianos.[15]
- Doenças autoimunes não endócrinas que foram associadas à IOP incluem púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), vitiligo, alopecia, anemia hemolítica autoimune, anemia perniciosa, lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide, doença de Crohn e síndrome de Sjögren.

história familiar de síndrome do cromossomo X frágil

- Até 28% das mulheres portadoras de permutação de X frágil desenvolvem IOP.[16]
- Em pacientes diagnosticadas com IOP, a permutação de X frágil foi documentada em 15% dos casos com histórico familiar de IOP e em 3% de casos esporádicos.[17]

galactosemia

- Pacientes com galactosemia têm uma deficiência enzimática associada ao retardo mental, cataratas e dano hepatorenal. Uma dieta com restrição de galactose pode ajudar a minimizar essas consequências, embora a maior parte das mulheres afetadas desenvolva a IOP.[18]

Fracos

histerectomia

- As mulheres que se submeteram à histerectomia sem remoção dos ovários sofrem de menopausa em média 4 anos antes que mulheres com menopausa espontânea.[19] Os mecanismos presumidos para essa observação são fluxo sanguíneo reduzido no ovário ou inflamação grave afetando o ovário.

embolização da artéria uterina

- A embolização da artéria uterina tem sido associada à IOP pela redução do fluxo sanguíneo no ovário.[20]

tabagismo

- Mulheres fumantes têm risco quase dobrado de evoluir para IOP.[21]

status socioeconômico mais baixo, nível educacional mais alto, nuliparidade

- Um estudo de base populacional observou associações fracas entre essas características, embora os mecanismos não tenham sido determinados.[22]

presença de variantes genéticas específicas

- Estudos começaram a identificar variantes genéticas que podem ser usadas para determinar quais mulheres podem estar em risco de menopausa precoce.[23] Isso permite que mulheres em risco possam planejar uma gravidez precoce ou criopreservar oócitos.

cirurgia ovariana

- Mulheres que se submeteram à cirurgia ovariana, por exemplo, para endometriose ou outras doenças císticas do ovário, têm risco elevado de IOP devido à depleção folicular após dano cirúrgico.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

idade <40 anos (comum)

- Depois dos 40 anos de idade, a menopausa é considerada fisiologicamente normal.

história familiar de insuficiência ovariana primária (comum)

- Mulheres com parentes de primeiro grau com insuficiência ovariana prematura (IOP) têm risco significativamente mais alto de IOP. Deve-se perguntar à paciente se há história familiar de início prematuro da menopausa e a idade da mãe no início da menopausa.[30] [31]

irregularidades menstruais (comum)

- Podem se manifestar mais comumente com amenorreia (primária ou secundária), mas podem ocorrer com sangramento uterino disfuncional ou padrões de sangramento irregulares.

exposições tóxicas (incomum)

- Caxumba, quimioterapia, radiação, tabaco e outras toxinas.

Outros fatores de diagnóstico

fogacho (comum)

- Sintoma de deficiência de estrogênio, embora as pacientes possam ser assintomáticas.

perturbação do sono (comum)

- Sintoma de deficiência de estrogênio, embora as pacientes possam ser assintomáticas.

irritabilidade (comum)

- Sintoma de deficiência de estrogênio, embora as pacientes possam ser assintomáticas.

ressecamento vaginal (comum)

- Sintoma de deficiência de estrogênio, embora as pacientes possam ser assintomáticas.

infertilidade (comum)

- A função ovariana reduzida geralmente resulta em infertilidade; no entanto, função ovariana intermitente, ovulação e gravidez podem ocorrer.

atrofia vaginal (comum)

- Comum com deficiência de estrogênio de longa duração. Pode ser observado no exame físico.

útero pequeno com ovários não palpáveis (comum)

- Comum com deficiência de estrogênio de longa duração. Pode ser observado no exame físico.

anormalidades cognitivas (incomum)

- As portadoras da pré-mutação do X frágil podem exibir comprometimento comportamental ou cognitivo leve.

sinais de disfunção tireoidiana (incomum)

- Deve-se investigar a possibilidade de bócio, exoftalmia, lagofthalmia, frequência cardíaca anormal ou alterações na pele.

sinais de disfunção adrenal (incomum)

- Deve-se investigar evidências de insuficiência adrenal (doença de Addison), incluindo hipotensão ortostática, alterações no pigmento e pelos axilares ou púbicos reduzidos.

sinais de hiperprolactinemia (incomum)

- Os sinais podem incluir lactação à expressão da mama e hemianopsia bitemporal, se houver prolactinoma hipofisário em expansão.

sinais de síndromes genéticas (incomum)

- Incluem baixa estatura, pescoço alado, cúbito valgo (ângulo dos braços aumentado) e ausência de desenvolvimento sexual na puberdade (síndrome de Turner).

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
teste de gravidez <ul style="list-style-type: none"> A gravidez deve sempre ser descartada em mulheres amenorreicas em idade fértil. 	negativo
nível sérico de hormônio folículo-estimulante (FSH) <ul style="list-style-type: none"> Quando um nível de FSH elevado é detectado, o exame deve ser repetido após 4-6 semanas. A realização de outro teste de FSH em aproximadamente, mas não exatamente, 1 mês pode ajudar a evitar a interpretação errônea do ciclo. 	faixa de variação da menopausa (>40 unidades internacionais [UI]/L)
nível de hormônio luteinizante (LH) sérico <ul style="list-style-type: none"> O hipergonadotrofismo é a principal característica de insuficiência ovariana primária; no entanto, o FSH é mais útil que o LH como teste único. Em casos em que o LH está significativamente mais elevado que o FSH, deve-se suspeitar de ooforite autoimune. 	elevado
nível de estradiol sérico <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de estradiol frequentemente estarão baixos, mas nem sempre, com variações mais comuns no início da doença. Os níveis de estradiol sérico geralmente são indetectáveis (<50 picomoles/L). 	baixa
nível de hormônio antimülleriano (HAM) <ul style="list-style-type: none"> O HAM é reduzido quando as mulheres atingem a menopausa e não é detectável após a menopausa. A medição pode ser um sinal precoce de falha ovariana incipiente.^[33] 	baixa
testes da função tireoidiana <ul style="list-style-type: none"> Mulheres com IOP devem ser rastreadas para distúrbios endocrinológicos subjacentes. A disfunção tireoidiana tem sido associada com até 30% dos casos de IOP.^[34] 	T4 livre baixo, hormônio estimulante da tireoide (TSH) elevado se decorrente do hipotireoidismo autoimune
nível de prolactina sérica <ul style="list-style-type: none"> A hiperprolactinemia é uma causa comum de amenorreia secundária em mulheres em idade fértil, devendo ser excluída. 	normal

Exame	Resultado
ultrassonografia transvaginal <ul style="list-style-type: none"> • Útil na medição do volume ovariano, do fluxo sanguíneo e da contagem de folículos antrais (CFA). Mulheres com IOP terão CFA baixa, baixa perfusão e ovários pequenos. • Pode identificar gônadas anormais em disgenesia gonadal, que se manifesta com amenorreia primária. • Também pode revelar aderências intrauterinas consistentes com a síndrome de Asherman. 	ovários pequenos com atividade folicular mínima

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
anticorpos antitireoperoxidase <ul style="list-style-type: none"> • Mulheres com IOP devem ser rastreadas para distúrbios endocrinológicos subjacentes. A disfunção tireoidiana tem sido associada com até 30% dos casos de IOP.[34] 	elevado no hipotireoidismo autoimune
nível de glicose sérica em jejum <ul style="list-style-type: none"> • Mulheres com IOP devem ser rastreadas para distúrbios endocrinológicos subjacentes, como o diabetes do tipo 1. • A medição do nível de insulina em jejum tem valor apenas em um contexto de pesquisa e não é recomendada na prática clínica de rotina. 	elevada no diabetes
eletrólitos, ureia, creatinina <ul style="list-style-type: none"> • Mulheres com IOP devem ser rastreadas para distúrbios endocrinológicos subjacentes, como a doença de Addison. Esses distúrbios demonstrarão anormalidades metabólicas e eletrolíticas variáveis (por exemplo, hiponatremia na doença de Addison). • Cálcio e fósforo ajudarão a detectar o hipoparatiroidismo (cálcio baixo, fósforo elevado). 	anormalidades variáveis
cariótipo <ul style="list-style-type: none"> • Testes cromossômicos não revelarão anormalidades de um único gene ou translocações cromossômicas. Um cariótipo 46XX normal é encontrado na maioria dos casos de IOP. 	síndrome de Turner (45,XO), trissomia do X, síndrome de Swyer (disgenesia gonadal do XY) ou mosaicismo
pré-mutação do X frágil <ul style="list-style-type: none"> • A localização do gene do X frágil é Xq27.3.[5] Especialmente importante em casos com início na juventude, com história familiar forte ou história familiar de atraso cognitivo. O número de repetições de trinucleotídeo está correlacionado à gravidade da doença. 	mutação do gene FMR-1
teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) <ul style="list-style-type: none"> • As pacientes que têm anticorpos antiadrenais devem ser testadas para insuficiência adrenal com um teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico, e até 3% terão insuficiência adrenal.[35] 	normal

Exame	Resultado
anticorpos adrenais séricos <ul style="list-style-type: none"> A doença adrenal autoimune (insuficiência adrenal/doença de Addison) tem sido raramente associada à IOP. Se houver suspeita clínica, anticorpos adrenais devem ser medidos para rastreamento, seguido por um teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico quando o rastreamento for positivo. 	positivos nas doenças autoimunes
absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA) na linha basal <ul style="list-style-type: none"> Ocorre redução na densidade óssea paralelamente às reduções na função ovariana; no momento em que a função ovariana cessa, a densidade óssea já pode estar significativamente afetada. Dentro de 18 meses do diagnóstico, 50% das mulheres exibem reduções significativas na DMO, e dois terços dessas mulheres apresentarão reduções tão significativas a ponto de estarem em alto risco de fraturas.^[18] 	densidade mineral óssea (DMO) reduzida está frequentemente presente no momento do diagnóstico da IOP

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Gestação	<ul style="list-style-type: none"> História de relação sexual sem proteção. 	<ul style="list-style-type: none"> Gonadotrofina coriônica humana (hCG) sérica ou urinária: positiva.
Síndrome do ovário policístico	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas lentamente progressivos, obesidade, hirsutismo, acne, agravamento da voz, padrão masculino de crescimento ou perda de pelos, pele oleosa, ganho de peso, ciclos oligoanovulatórios a amenorreia (quando o início se dá no período peripuberal, pode apresentar menarca tardia), história de pubarca prematura, alopecia androgênica, acantose nigricans, razão cintura-quadril elevada e clitoromegalia. 	<ul style="list-style-type: none"> hCG sérico: negativo; FSH sérico: normal; estradiol sérico: normal a elevado; HAM sérico: elevado; TSH sérico: normal; prolactina sérica: normal; sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) sérico: elevado; testosterona sérica total: elevada, elevação acentuada sugere tumor ovariano/adrenal; ultrassonografia pélvica: ovários policísticos, faixa endometrial variável.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anorexia nervosa	<ul style="list-style-type: none"> Índice de massa corporal (IMC) baixo (peso corporal 10% abaixo do ideal), características sexuais secundárias normais, genitália interna e externa normal. 	<ul style="list-style-type: none"> hCG sérica: negativo; FSH sérico: baixa a normal (os testes de FSH têm amplos intervalos, dependendo não apenas do tempo de ciclo, mas também da idade do paciente); estradiol sérico: baixo; HAM sérico: baixa a normal; TSH sérico: normal; prolactina sérica: normal; ultrassonografia pélvica: fina faixa endometrial.
Exercício extenuante	<ul style="list-style-type: none"> Perda de peso, anorexia, perturbações do sono, pele seca, medicamentos vendidos sob prescrição médica, características sexuais secundárias normais e genitália interna e externa normais. 	<ul style="list-style-type: none"> IMC baixo (10% menor que o peso corporal ideal); soro hCG: negativo; FSH sérica: baixa a normal (os testes de FSH têm amplos intervalos, dependendo não apenas do tempo de ciclo, mas também da idade do paciente); estradiol no soro: baixo; TSH sérico: normal; prolactina sérica: normal; ultrassonografia pélvica: fina faixa endometrial.
Estresse emocional ou físico	<ul style="list-style-type: none"> Perda de peso, anorexia, perturbações do sono, pele seca, medicamentos vendidos sob prescrição médica, características sexuais secundárias normais e genitália interna e externa normais. 	<ul style="list-style-type: none"> IMC baixo (10% menor que o peso corporal ideal); soro hCG: negativo; FSH sérica: baixa a normal (os testes de FSH têm amplos intervalos, dependendo não apenas do tempo de ciclo, mas também da idade do paciente); estradiol no soro: baixo; TSH sérico: normal; prolactina sérica: normal; ultrassonografia pélvica: fina faixa endometrial.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Sheehan	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia obstétrica grave, hipotensão e choque com pan-hipopituitarismo pós-parto (após ressuscitação com reposição de volume e sangue), náuseas, vômitos, letargia, falha ao amamentar, função mental lenta, fadiga, perda de peso, sintomas tardios de hipotireoidismo, hipotensão postural, perda de pelos púbicos e axilares, crise adrenal (com despigmentação da pele), involução rápida das mamas e edema periorbital. 	<ul style="list-style-type: none"> hCG sérico: negativo; FSH sérico: baixo; estradiol sérico: baixo; TSH sérico: baixo; T4 sérico: baixo; prolactina sérica: baixa; hormônio do crescimento sérico: baixo; ACTH sérico: baixo a normal; sódio sérico: pode estar baixo; cortisol sérico (manhã): pode estar baixo; RNM cranioencefálica: sela vazia ou cheia de líquido cefalorraquidiano (LCR), a glândula hipófise pode ser pequena; ultrassonografia pélvica: faixa endometrial delgada a variável.
Tumor ovariano produtor de androgênios	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas com progressão rápida, obesidade, hirsutismo, acne, agravamento da voz, padrão masculino de crescimento ou perda de pelos, pele oleosa, ganho de peso, ciclos oligoanovulatórios a amenorreia; alopecia androgênica, clitoromegalia, padrão masculino de crescimento de pelos, massa muscular elevada. 	<ul style="list-style-type: none"> A RNM do abdome e da pelve mostraria uma massa ovariana; testosterona sérica livre: elevada; testosterona sérica total: elevada (<200 nanogramas/dL [<6.94 nanomol/L]); DHEA-S sérico: normal; FSH, LH, TSH e prolactina séricos: normal; estradiol sérico: normal a elevado.
Hiperprolactinemia	<ul style="list-style-type: none"> Galactorreia (algumas pacientes), cefaleia ou distúrbios visuais (prolactinoma); pode se manifestar com oligomenorreia quando os níveis de prolactina não estiverem extremamente elevados; déficit de campo visual (algumas pacientes). 	<ul style="list-style-type: none"> RNM cranioencefálica pode mostrar tumor hipofisário; prolactina sérica: elevada; >100 nanogramas/mL é altamente sugestivo de prolactinoma; FSH e LH séricos: baixos a normais; estradiol sérico: baixo.
Amenorreia induzida por medicamento	<ul style="list-style-type: none"> Sabe-se que os medicamentos antipsicóticos elevam o risco de hiperprolactinemia e irregularidades menstruais devido à inibição reduzida pela dopamina. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hiperplasia adrenal congênita (não clássica)	<ul style="list-style-type: none"> • Manifesta-se na terceira infância até o início da fase adulta; obesidade, hirsutismo, acne, ganho de peso, história de pubarca prematura; alopecia androgênica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em jejum >200 nanogramas/dL (>6.06 nanomoles/L); testosterona sérica total: elevada; testosterona sérica livre: elevada; DHEA-S sérico: elevado; FSH, LH, TSH e prolactina séricos: normal; estradiol sérico: normal a elevado.
Amenorreia primária	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de menstruação aos 15 anos de idade em pacientes com desenvolvimento adequado das características sexuais secundárias, ou ausência de menstruação aos 13 anos de idade em pacientes que não apresentam outros sinais de maturação puberal. 	<ul style="list-style-type: none"> • As avaliações se iniciam com características clínicas (avaliação do desenvolvimento da mama e padrões de pelos), teste de FSH e presença ou ausência de trato reprodutivo feminino normal na ultrassonografia. Em alguns casos, um cariótipo e/ou medições de testosterona sérica podem ser úteis.
Síndrome de Turner	<ul style="list-style-type: none"> • As características físicas incluem baixa estatura, pescoço alado, cúbito valgo (ângulo dos braços aumentado) e ausência de desenvolvimento sexual na puberdade. 	<ul style="list-style-type: none"> • O cariótipo da síndrome de Turner é 45,XO.
síndrome de Asherman	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorreia ou períodos menstruais regulares, porém leves. • Ausência de sinais de hipoenstrogenismo. • História de curetagem endometrial ou hemorragia pós-parto grave. 	<ul style="list-style-type: none"> • A ultrassonografia transvaginal, ultrassonografia com contraste salino ou histeroscopia mostra a formação de cicatriz.
Hipotireoidismo	<ul style="list-style-type: none"> • Início frequentemente insidioso de fadiga, bócio, exoftalmia, lagoftalmia, bradicardia ou alterações cutâneas. 	<ul style="list-style-type: none"> • T4 livre baixo, TSH elevado.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento deve tentar modificar as consequências físicas e psicológicas. O tratamento envolve terapia de reposição hormonal (TRH) e proteção da saúde óssea. Também é importante tratar as doenças autoimunes associadas. Deve-se discutir sobre fertilidade e maternidade, com ênfase na doação de oócitos ou adoção se desejado.

TRH

Essa é a base do tratamento, que é recomendado até a média de idade da menopausa natural (aproximadamente 50 anos). [37] [38] A TRH protege contra sintomas de deficiência de estrogênio, osteoporose, possíveis complicações cardiovasculares e disfunção sexual. A TRH padrão pode ser iniciada em doses baixas para melhorar a observância. Formulações orais ou transdérmicas estão disponíveis. Em pacientes com o útero intacto, progestogênios devem ser administrados para reduzir o risco de hiperplasia endometrial e/ou câncer.

Há quatro esquemas de combinações comuns da TRH:

- O esquema combinado contínuo é de estrogênio e progestogênio diariamente.
- O esquema cíclico combinado é de estrogênio e progestogênio nos dias 1 a 25 do mês, seguidos de sangramento por supressão nos dias 26 a 31.
- O esquema cíclico sequencial consiste de estrogênio diariamente por 21 dias no mês seguidos de um intervalo de 7 dias sem estrogênio. Progestogênios são adicionados nos dias 7 a 21 e depois interrompidos juntamente com o estrogênio. Uma mulher terá sangramento por supressão nos dias 22 a 30.
- O esquema cíclico consiste de estrogênio diariamente. O progestogênio é acrescentado nos dias 1 a 14, e a mulher terá sangramento por supressão na metade do mês.

O esquema combinado contínuo consiste o mais fácil de seguir e não envolve menstruação, por isso é preferido pela maioria das mulheres. Entretanto, não é recomendado até 1 ano depois da ocorrência da amenorreia. Esquemas cíclicos são preferidos durante esse tempo para minimizar o risco de hiperplasia endometrial.

Se a mulher tiver sangramento intermenstrual depois dos primeiros 9 meses do esquema contínuo combinado, pode ser aconselhável mudar o regime para cíclico combinado para que ela possa ter ciclos previsíveis. As opções alternativas são o esquema sequencial cíclico ou o esquema cíclico, ambos com sangramento por supressão. As pacientes encontrarão diferentes esquemas de TRH que são aceitáveis para elas.

O estrogênio vaginal pode ser considerado como adjuvante para queixas de ressecamento vaginal ou irritação associados à atrofia.

Muitas mulheres com insuficiência ovariana prematura (IOP) ficam ansiosas com a possibilidade de risco elevado de evoluir para câncer de mama se utilizarem TRH. Deve-se garantir a elas que as evidências que associam a TRH ao câncer de mama derivam de estudos em mulheres que utilizaram a TRH além da idade de menopausa natural. Nessas mulheres, o aumento do risco de câncer de mama está relacionado à duração do tratamento com TRH (além da idade da menopausa natural) e provavelmente regride após a interrupção do tratamento. [39] [40] [41] A TRH para mulheres com IOP é fisiológica, sendo uma reposição real de um hormônio que é normalmente secretado até os 50 anos de idade;

portanto, a mama não fica exposta ao estrogênio durante um período anormal da vida da mulher se o tratamento for descontinuado até os 50 anos.

Embora ainda não existam evidências definitivas, parece mais prudente reduzir gradualmente a dose de TRH ao longo de 6 a 12 meses aos 50 anos de idade, em vez de interromper o tratamento imediatamente, para reduzir os sintomas de abstinência de estrogênio.

Fatores psicológicos

O diagnóstico de IOP pode ser psicologicamente devastador, principalmente em mulheres que ainda não completaram a família. Depressão e sentimentos de baixa libido são comuns em mulheres diagnosticadas com IOP.[42] As pacientes e seus parceiros precisarão de assistência para enfrentar isso pessoalmente e em seus relacionamentos. Grupos de suporte, aconselhamento individual ou recursos online são benéficos, principalmente para pacientes mais jovens com problemas congênitos.

Suplementação de testosterona

Os ovários são órgãos endócrinos que também produzem androgênios, e sabe-se que os níveis de androgênios são mais baixos em mulheres com menopausa prematura.[43] [44] As implicações potenciais do hipoandrogenismo nessas mulheres ainda não foram elucidadas.[44] A suplementação de androgênios, na forma de testosterona ou prasterona (também conhecida como DHEA) transdérmica ou oral, pode ajudar a mitigar os efeitos da IOP sobre a saúde óssea, massa muscular, fadiga e baixa libido.[45] Há múltiplas formulações, como cremes, géis, adesivos e comprimidos. Entretanto, a suplementação de testosterona é controversa, pois ainda não há estudos clínicos randomizados. A terapia de testosterona só deve ser iniciada por médicos experientes em seu uso, considerando-se a falta de dados sobre a segurança em longo prazo. É essencial que haja um cuidadoso monitoramento e acompanhamento.[46]

Medidas de suporte

Modificações no estilo de vida podem ajudar a proteger a saúde óssea. As recomendações para mulheres com menopausa prematura são similares aos padrões nacionais para mulheres menopausadas. A ingestão adequada de cálcio e vitamina D pode ajudar a modificar as alterações na densidade mineral óssea (DMO), assim como exercícios com sustentação de peso. Podem ser necessários bifosfonatos, moduladores seletivos de receptor estrogênico ou outros tratamentos para osteoporose. Os bifosfonatos de terceira geração mostraram ser efetivos na preservação da DMO em mulheres com menopausa precoce induzida por quimioterapia e, idealmente, devem ser iniciados no começo da quimioterapia.[47] O tabagismo deve ser desencorajado, pois contribui para a perda óssea.

Uma revisão Cochrane de 43 ensaios clínicos randomizados e controlados que envolviam fitoestrogênios constatou haver um grande efeito placebo (de 1% a 59%) na maioria dos ensaios.[48] Esta e outras revisões não constataram nenhuma evidência conclusiva de que os fitoestrogênios, inclusive as isoflavonas, sejam eficazes para o manejo dos sintomas vasomotores.[49] [48] [50]

Planejamento familiar

Deve-se orientar as mulheres com IOP que a função ovariana pode flutuar e isso nem sempre é irreversível. Portanto, pode ocorrer ovulação e até mesmo gravidez. Taxas de gestação espontânea de 5% a 10% são frequentemente citadas, sem taxas de perda gestacional maiores que as da população em geral.[51] [52] A TRH não é contraceptiva, mas deve ser interrompida se o teste de gravidez for

positivo. Mulheres que querem engravidar devem evitar a ingestão de bifosfonatos, pois os efeitos no feto ainda não são conhecidos.[53]

Não há terapias conhecidas atualmente que possam restaurar a função ovariana e, portanto, a fertilidade.[53] O único tratamento efetivo para infertilidade em mulheres com IOP é o uso de oócitos de doadoras no contexto de tratamento com fertilização in vitro (FIV), usando o esperma do marido/parceiro para fertilizar o oócito doado. O tratamento com oócitos doados é uma opção difícil e estressante para muitos casais, e recomenda-se aconselhamento com especialistas.

Se a mulher não deseja engravidar, aconselha-se que ela use um método de barreira ou um dispositivo intrauterino, pois a ovulação espontânea ainda pode ocorrer.[53]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
todos os pacientes		
	1a	terapia de reposição hormonal combinada contínua
	mais	aconselhamento + medidas de suporte
	adjunto	estrogênio vaginal
	adjunto	suplementação de testosterona
	adjunto	tratamento de doença autoimune associada
	2a	terapia de reposição hormonal cíclica
	mais	aconselhamento + medidas de suporte
	adjunto	estrogênio vaginal
	adjunto	suplementação de testosterona
	adjunto	tratamento de doença autoimune associada
■	gestação desejada	mais oócito doado + transferência de embrião

Opções de tratamento

Agudo

todos os pacientes

1a terapia de reposição hormonal combinada contínua

Opções primárias

» [estrogênios, conjugados/medroxiprogesterona](#): 0.3 mg/1.5 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» [estradiol/noretisterona transdérmica](#): adesivo de 0.05 mg/0.14 mg por 24 horas duas vezes por semana

OU

» [medroxiprogesterona](#): 2.5 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» [estrogênios conjugados](#): 0.3 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» [estrogênios esterificados](#): 0.625 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» [estradiol transdérmico](#): adesivo de 0.025 mg/24 horas duas vezes por semana

-ou-

» [estradiol vaginal](#): (creme) aplicar 1.25 g uma vez ao dia

» O esquema combinado contínuo consiste em estrogênio e progestogênio administrados diariamente sem intervalos. É o esquema mais fácil de seguir e não envolve sangramento menstrual. Entretanto, não é recomendado até 1 ano depois da ocorrência da amenorreia. Esquemas cíclicos são preferidos durante esse tempo para minimizar o risco de hiperplasia endometrial.

» Se a mulher tiver sangramento intermenstrual depois dos primeiros 9 meses do esquema contínuo combinado, pode ser aconselhável mudar para um esquema cíclico combinado para que ela possa ter ciclos previsíveis.

» As doses devem ser baixas no início e aumentadas de acordo com a resposta.

mais aconselhamento + medidas de suporte

Agudo

» Depressão e baixa libido são comuns em mulheres diagnosticadas com IOP.[42] As pacientes e seus parceiros precisarão de assistência para enfrentar isso pessoalmente e em seus relacionamentos. Grupos de suporte, aconselhamento individual ou recursos online são benéficos, principalmente para pacientes mais jovens com problemas congênitos.

» Modificações no estilo de vida podem ajudar a proteger a saúde óssea. As recomendações para mulheres com menopausa prematura são similares aos padrões nacionais para mulheres menopausadas. A ingestão adequada de cálcio e vitamina D pode ajudar a modificar as alterações na densidade mineral óssea (DMO), assim como exercícios com sustentação de peso. Podem ser necessários bifosfonatos, moduladores seletivos de receptor estrogênico ou outros tratamentos para osteoporose. Os bifosfonatos de terceira geração mostraram ser efetivos na preservação da DMO em mulheres com menopausa precoce induzida por quimioterapia e, idealmente, devem ser iniciados no começo da quimioterapia.[47]

» O tabagismo deve ser desencorajado, pois contribui para a perda óssea.

» A terapia de reposição hormonal (TRH) não é contraceptiva, devendo ser fornecido um método de contracepção às mulheres que não querem ficar expostas a nenhuma chance de gravidez.

adjunto **estrogênio vaginal**

Opções primárias

» **estrogênios vaginais conjugados**: aplicar 2 g uma vez ao dia por 3 semanas e depois suspender por uma semana, repetir ciclo

OU

» **estradiol vaginal**: (anel intravaginal) anel de 50-100 microgramas/dia inserido e substituído a cada 3 meses; (comprimido intravaginal) 25 microgramas inseridos uma vez ao dia por 2 semanas, aplicar duas vezes por semana daí em diante

» O estrogênio vaginal pode ser considerado para queixas de ressecamento vaginal ou irritação associada à atrofia.

adjunto **suplementação de testosterona**

Opções primárias

Agudo

» **testosterona por via transdérmica**: adesivo de 2.5 a 7.5 mg/24 horas duas vezes por semana

OU

» **testosterona por via tópica**: (1%) aplicar 5-10 g uma vez ao dia

OU

» **prasterona vaginal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **metiltestosterona**: 10-50 mg por via oral uma vez ao dia

» A suplementação de androgênios, na forma de testosterona ou prasterona (também conhecida como DHEA) transdérmica ou oral, pode ajudar a mitigar os efeitos da IOP sobre a saúde óssea, massa muscular, fadiga e baixa libido.[45]

» Há múltiplas formulações em cremes, géis, adesivos transdérmicos e comprimidos.

» Entretanto, a suplementação de testosterona é controversa, pois ainda não há estudos que comprovem sua eficácia. A terapia de testosterona só deve ser iniciada por médicos experientes em seu uso, considerando-se a falta de dados sobre a segurança em longo prazo. É essencial que haja um cuidadoso monitoramento e acompanhamento.[46]

adjunto

tratamento de doença autoimune associada

» É importante tratar doenças autoimunes associadas.

2a

terapia de reposição hormonal cíclica

» Se a mulher tiver sangramento intermenstrual depois dos primeiros 9 meses do esquema contínuo combinado, pode ser aconselhável mudar o regime para cíclico combinado para que ela possa ter ciclos previsíveis. As opções alternativas são o esquema sequencial cíclico ou o esquema cíclico, ambos com sangramento por supressão. Esquemas cíclicos também são preferidos se a mulher tiver tido amenorreia por <1 ano para minimizar o risco de hiperplasia endometrial.

Agudo

» O esquema cíclico sequencial consiste de estrogênio diariamente por 21 dias no mês seguidos de um intervalo de 7 dias sem estrogênio. Progestogênio é adicionado nos dias 7 a 21 e depois interrompido juntamente com o estrogênio. Uma mulher terá sangramento por supressão nos dias 22 a 30.

» O esquema cíclico consiste de estrogênio diariamente. O progestogênio é acrescentado nos dias 1 a 14, e a mulher terá sangramento por supressão na metade do mês.

» Muitos produtos e formulações estão disponíveis.

» As doses devem ser baixas no início e aumentadas de acordo com a resposta.

mais

aconselhamento + medidas de suporte

» Depressão e baixa libido são comuns em mulheres diagnosticadas com IOP.[42] As pacientes e seus parceiros precisarão de assistência para enfrentar isso pessoalmente e em seus relacionamentos. Grupos de suporte, aconselhamento individual ou recursos online são benéficos, principalmente para pacientes mais jovens com problemas congênitos.

» Modificações no estilo de vida também podem ajudar a proteger a saúde óssea. As recomendações para mulheres com menopausa prematura são similares aos padrões nacionais para mulheres menopausadas. A ingestão adequada de cálcio e vitamina D pode ajudar a modificar as alterações na densidade mineral óssea (DMO), assim como exercícios com sustentação de peso. Podem ser necessários bifosfonatos, moduladores seletivos de receptor estrogênico ou outros tratamentos para osteoporose. Os bifosfonatos de terceira geração mostraram ser efetivos na preservação da DMO em mulheres com menopausa precoce induzida por quimioterapia e, idealmente, devem ser iniciados no começo da quimioterapia.[47]

» O tabagismo deve ser desencorajado, pois contribui para a perda óssea.

» A terapia de reposição hormonal (TRH) não é contraceptiva, devendo ser fornecido um método de contracepção às mulheres que não querem ficar expostas a nenhuma chance de gravidez.

adjunto

estrogênio vaginal

Opções primárias

Agudo

» **estrogênios vaginais conjugados**: aplicar 2 g uma vez ao dia por 3 semanas e depois suspender por uma semana, repetir ciclo

OU

» **estradiol vaginal**: (anel intravaginal) anel de 50-100 microgramas/dia inserido e substituído a cada 3 meses; (comprimido intravaginal) 25 microgramas inseridos uma vez ao dia por 2 semanas, aplicar duas vezes por semana daí em diante

» O estrogênio vaginal pode ser considerado para queixas de ressecamento vaginal ou irritação associada à atrofia.

adjunto **suplementação de testosterona**

Opções primárias

» **testosterona por via transdérmica**: adesivo de 2.5 a 7.5 mg/24 horas duas vezes por semana

OU

» **testosterona por via tópica**: (1%) aplicar 5-10 g uma vez ao dia

OU

» **prasterona vaginal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **metiltestosterona**: 10-50 mg por via oral uma vez ao dia

» A suplementação de androgênios, na forma de testosterona ou prasterona (também conhecida como DHEA) transdérmica ou oral, pode ajudar a mitigar os efeitos da IOP sobre a saúde óssea, massa muscular, fadiga e baixa libido.[45]

» Há múltiplas formulações em cremes, géis, adesivos transdérmicos e comprimidos.

» Entretanto, a suplementação de testosterona é controversa, pois ainda não há estudos que comprovem sua eficácia. A terapia de testosterona só deve ser iniciada por médicos experientes em seu uso, considerando-se a falta de dados sobre a segurança em longo

Agudo

■ gestação desejada

adjunto

prazo. É essencial que haja um cuidadoso monitoramento e acompanhamento.^[46]

tratamento de doença autoimune associada

» Também é importante tratar as doenças autoimunes associadas.

mais

oócito doado + transferência de embrião

» Pacientes que desejam engravidar devem ser encorajadas a manter um calendário menstrual e realizar teste de gravidez se o período estiver atrasado.

» A terapia de reposição hormonal (TRH) deve ser interrompida se o teste de gravidez for positivo.

» Mulheres que desejam engravidar devem evitar a ingestão de bifosfonatos, pois os efeitos no feto ainda não são conhecidos.^[53]

» Não há terapias ou marcadores conhecidos atualmente que estejam associados à restauração da função ovariana e, portanto, da fertilidade.^[53]

» O único tratamento efetivo para infertilidade em mulheres com IOP é o uso de oócitos de doadoras no contexto de tratamento com fertilização in vitro (FIV), usando o espermatozoide do marido/parceiro para fertilizar o oócito doado. O tratamento com oócitos doados é uma opção difícil e estressante para muitos casais, e recomenda-se aconselhamento com especialistas.

Novidades

Gabapentina

Uma revisão sistemática mostrou que é possível atingir uma redução modesta na frequência e na intensidade das ondas de calor com a gabapentina, embora os efeitos colaterais previnam seu uso disseminado.[54] Ela pode ser útil para mulheres nas quais outros tratamentos foram inefetivos, ou quando a reposição de estrogênio é contraindicada.

Corticosteroides

Há algumas evidências anedóticas de que a corticoterapia com prednisolona pode causar remissão da IOP autoimune. Entretanto, corticosteroides em altas doses e em longo prazo estão associados a efeitos adversos significativos, e as pacientes não devem receber esses tratamentos baseados em evidências anedóticas. Ensaio clínico está em andamento para determinar se a ovulação poderia ser restaurada em pacientes com ooforite e IOP autoimunes. [ClinicalTrials.gov]

Esquemas de esteroides sexuais fisiológicos

Atualmente, esquemas de esteroides sexuais não fisiológicos são utilizados para tratar a IOP; entretanto, esses esquemas são inadequados para a otimização das características uterinas. Ensaio clínico está sendo desenvolvido para avaliar se os esquemas de esteroides sexuais fisiológicos (por exemplo, ciclos de 4 semanas de estradiol transdérmico e progesterona vaginal) são mais benéficos. Um estudo demonstrou que esquemas fisiológicos têm efeitos mais benéficos sobre a espessura endometrial e o volume uterino em mulheres com IOP em comparação com terapias padrão; no entanto, outros estudos ainda são necessários.[55]

Recomendações

Monitoramento

Recomenda-se que as pacientes tenham:

- Avaliações anuais para monitorar a reposição hormonal
- Exames físicos anuais para rastrear disfunção adrenal ou tireoidiana
- Exame de sangue a cada 3 a 5 anos com hormônio estimulante da tireoide (TSH), anticorpos antiadrenais e glicose em jejum para disfunção tireoidiana, insuficiência adrenal e diabetes
- Exames de absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA) conforme o caso.

Instruções ao paciente

Deve-se assegurar que pacientes com insuficiência ovariana prematura (IOP) tenham ingestão adequada de cálcio e vitamina D e que realizem exercícios com sustentação de peso regularmente. O tabagismo deve ser evitado.

[Jean Hailes for Women's Health: premature and early menopause]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
osteoporose	longo prazo	alta
A densidade mineral óssea (DMO) está significativamente relacionada ao estrogênio em circulação. Demonstrou-se que a menopausa precoce corresponde a escores mais baixos de DMO em estágios mais avançados da vida. Vários estudos demonstraram uma correlação entre menopausa precoce, ooforectomia e risco de fratura.[56]		
doença cardiovascular	longo prazo	média
A metanálise demonstrou um efeito global moderado da menopausa precoce na doença cardiovascular.[57] Quanto mais cedo o início da insuficiência ovariana prematura (IOP), mais forte a associação com complicações cardiovasculares (principalmente devido à doença arterial coronariana e ao acidente vascular cerebral [AVC]). Um estudo documentou que as taxas de mortalidade são duas vezes mais altas em mulheres com IOP, fato que persiste mesmo com a suplementação de estrogênio.[6]		

Prognóstico

Perspectiva do paciente

A IOP pode ocasionalmente ser caracterizada por restauração espontânea intermitente da função ovariana, especialmente nos estágios precoces, mas, em geral, a evolução da doença não é reversível. Mulheres diagnosticadas com essa doença têm aumento do risco de osteoporose, comprometimento cognitivo e comorbidade cardiovascular.[32] [37] Se tratadas apropriadamente com terapia de reposição hormonal

(TRH) até os 50 anos de idade e com rastreamento e manejo cuidadosos para doenças autoimunes associadas, mulheres com diagnóstico de IOP podem ter expectativas de desfechos saudáveis em longo prazo. Além disso, gestações bem-sucedidas podem ser alcançadas com a utilização de oócitos doados e tecnologias de reprodução assistida.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency

Publicado por: The British Menopause Society; Women's Health Concern

Última publicação em: 2017

Management of women with premature ovarian insufficiency

Publicado por: European Society of Human Reproduction and Embryology

Última publicação em: 2015

Diretrizes de tratamento

Europa

The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency

Publicado por: The British Menopause Society; Women's Health Concern

Última publicação em: 2017

Management of women with premature ovarian insufficiency

Publicado por: European Society of Human Reproduction and Embryology

Última publicação em: 2015

América do Norte

The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society

Publicado por: North American Menopause Society

Última publicação em: 2017

Recursos online

1. [ClinicalTrials.gov](#) (*external link*)
2. [Jean Hailes for Women's Health: premature and early menopause](#) (*external link*)

Artigos principais

- North American Menopause Society. Early menopause guidebook. 6th edition. Cleveland, OH: North American Menopause Society; 2006.
- Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(11):CD008018. [Texto completo](#)
- North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017 Jul;24(7):728-53. [Texto completo](#)
- Panzer C, Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. J Sex Med. 2009 Jan;6(1):8-18.
- 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 Sep-Oct;5(5):483-92.
- Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009 Feb 5;360(6):606-14.
- Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, et al. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther. 2009 Feb;31(2):221-35.

Referências

1. North American Menopause Society. Early menopause guidebook. 6th edition. Cleveland, OH: North American Menopause Society; 2006.
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 1986 Apr;67(4):604-6.
3. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. Hum Reprod. 2003 Jan;18(1):199-206. [Texto completo](#)
4. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. Fertil Steril. 1998 Jul;70(1):1-15.
5. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update. 2005 Jul-Aug;11(4):391-410.
6. Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, et al. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health - a review. Menopause Int. 2008 Sep;14(3):111-6. [Texto completo](#)
7. European Society of Human Reproduction and Embryology. Management of women with premature ovarian insufficiency. December 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)

8. Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril*. 1995 Oct;64(4):740-5.
9. Reynaud K, Cortvrindt R, Verlinde F, et al. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,X karyotype. *Fertil Steril*. 2004 Apr;81(4):1112-9.
10. Hreinsson JG, Ojala M, Fridstrom M, et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3618-23.
11. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):135-42. [Texto completo](#)
12. Oktay K, Sonmezer M. Chemotherapy and amenorrhea: risks and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Aug;20(4):408-15.
13. Byrne J, Fears TR, Gail MH, et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Mar;166(3):788-93.
14. Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, et al. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1997 May;89(5 Pt 1):777-9.
15. Belvisi L, Bombelli F, Sironi L, et al. Organ-specific autoimmunity in patients with premature ovarian failure. *J Endocrinol Invest*. 1993 Dec;16(11):889-92.
16. Welt CK, Smith PC, Taylor AE. Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep;89(9):4569-74.
17. Conway GS, Payne NN, Webb J, et al. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 1998 May;13(5):1184-7. [Texto completo](#)
18. Meskhi A, Seif MW. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006 Aug;18(4):418-26.
19. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril*. 1987 Jan;47(1):94-100.
20. Hascalik S, Celik O, Sarac K, et al. Transient ovarian failure: a rare complication of uterine fibroid embolization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Jul;83(7):682-5.
21. Chang SH, Kim CS, Lee KS, et al. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. *Maturitas*. 2007 Sep 20;58(1):19-30.
22. Testa G, Chiaffarino F, Vegetti W, et al. Case-control study on risk factors for premature ovarian failure. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;51(1):40-3.
23. Murray A, Bennett CE, Perry JR, et al. Common genetic variants are significant risk factors for early menopause: results from the Breakthrough Generations Study. *Hum Mol Genet*. 2011 Jan 1;20(1):186-92.

24. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*. 1996 Mar;23(2):137-45.
25. Morice P, Juncker L, Rey A, et al. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril*. 2000 Oct;74(4):743-8.
26. Kim SS, Lee JR, Jee BC, et al. Use of hormonal protection for chemotherapy-induced gonadotoxicity. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;53(4):740-52.
27. Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD008018. [Texto completo](#)
28. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2011 Jul 20;306(3):269-76.
29. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):923-32. [Texto completo](#)
30. Tosh D, Rao KL, Rani HS, et al. Association between fragile X premutation and premature ovarian failure: a case-control study and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Jun;289(6):1255-62.
31. Perry JR, Corre T, Esko T, et al. A genome-wide association study of early menopause and the combined impact of identified variants. *Hum Mol Genet*. 2013 Apr 1;22(7):1465-72. [Texto completo](#)
32. 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. [Texto completo](#)
33. Ledger WL. Clinical utility of measurement of anti-mullerian hormone in reproductive endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5144-54.
34. Kalu E, Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges. *Gynecol Endocrinol*. 2008 May;24(5):273-9.
35. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, et al. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2002 Aug;17(8):2096-100. [Texto completo](#)
36. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
37. North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017 Jul;24(7):728-53. [Texto completo](#)
38. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: hormone therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2017 May;129(5):e134-41.

39. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management. Nov 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
40. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013 Apr;16(2):203-4. [Texto completo](#)
41. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016 Aug;19(4):313-5.
42. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2000 Sep;21(3):167-74.
43. Kalantaridou SN, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Testosterone deficiency in young women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5):1475-82.
44. Janse F, Tanahatoe SJ, Eijkemans MJ, et al. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 Jul;18(4):405-19.
45. Panzer C, Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. *J Sex Med*. 2009 Jan;6(1):8-18.
46. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3489-510. [Texto completo](#)
47. Shapiro CL, Halabi S, Hars V, et al. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809. *Eur J Cancer*. 2011 Mar;47(5):683-9.
48. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD001395. [Texto completo](#)
49. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014 Jan;123(1):202-16.
50. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation*. 2006 Feb 21;113(7):1034-44. [Texto completo](#)
51. 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 Sep-Oct;5(5):483-92.
52. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 2):567-71.
53. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):606-14.

54. Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, et al. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther. 2009 Feb;31(2):221-35.
55. O'Donnell RL, Warner P, Lee RJ, et al. Physiological sex steroid replacement in premature ovarian failure: randomized crossover trial of effect on uterine volume, endometrial thickness and blood flow, compared with a standard regimen. Hum Reprod. 2012 Apr;27(4):1130-8. [Texto completo](#)
56. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause. 2006 Mar-Apr;13(2):265-79.
57. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? Am J Public Health. 1989 Jun;79(6):709-14. [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

William Ledger, MA, DPhil (Oxon), MB, ChB, FRCOG, FRANZCOG, CREI

Professor of Obstetrics and Gynaecology

Academic Unit of Reproductive & Developmental Medicine, The University of New South Wales, Sydney, Australia

DIVULGAÇÕES: WL declares that he has no competing interests.

Rachael Rodgers, BA, BSc, MBBS, MScMed (RHHG)

Fellow in Reproductive Endocrinology

Reproductive Medicine, Royal Hospital for Women, Sydney, Australia

DIVULGAÇÕES: RR declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr William Ledger would like to gratefully acknowledge Dr William Hurd, Dr Rebecca Flyckt, and Dr Nichole Giannios, the previous contributors to this monograph. WH, RF, and NG declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

John F. Randolph Jr., MD

Professor and Director

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI

DIVULGAÇÕES: JFR declares that he has no competing interests.

Edward Morris, MD

Consultant

Honorary Senior Lecturer and Clinical Director, Department of Obstetrics and Gynaecology, Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich, UK

DIVULGAÇÕES: EM declares that he has no competing interests.