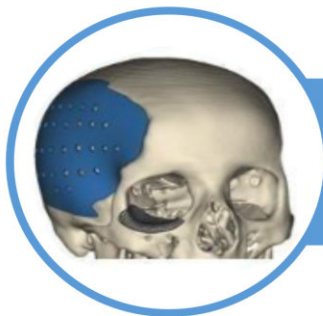




Insuficiência ovariana prematura: fatores causais e uma revisão da literatura

Ana Júlia Gondim Bernardino¹, Vanessa Duarte Cruz¹, Mariana Brito Siqueira¹, Aldízio Adam dos Santos Rebouças¹, Myrian Goes Vasconcelos¹, Flávia Cristina Cantidio Aranha de Carvalho¹, Elaine Largura Biazati¹, Matheus Cavalcante Muricy², Yanca Marina Pereira Pozzer², Juliana Claudia Araújo², Lucas Yuri Batista de Lira², Lorena Cunha Silva², Emanuel Bazanella Busatta²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n4p759-767>

Artigo recebido em 06 de Março e publicado em 16 de Abril de 2025

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A Insuficiência Ovariana Prematura (IOP) é uma condição endocrinometabólica caracterizada pelo esgotamento prematuro da reserva folicular ovariana antes dos 40 anos, acometendo aproximadamente 1% das mulheres em idade reprodutiva. As intervenções terapêuticas convencionais, como a terapia de reposição hormonal (TRH), atenuam os sintomas do hipoestrogenismo e reduzem o risco de comorbidades associadas, como osteoporose e doenças cardiovasculares, mas não promovem a restauração da gametogênese ou da esteroidogênese ovariana. No contexto das terapias avançadas, a terapia gênica emerge como uma abordagem inovadora para corrigir mutações patogênicas associadas à IOP, restaurando a função ovariana por meio da edição ou inserção de sequências gênicas específicas. Estudos pré-clínicos em modelos murinos demonstraram a viabilidade da reprogramação genética na modulação da função gonadal, embora desafios relacionados à vetorização, biodistribuição e controle da expressão gênica ainda representem barreiras para a translação clínica. Paralelamente, a medicina regenerativa tem sido amplamente investigada, com enfoque no potencial terapêutico das células-tronco mesenquimais (CTMs). Evidências sugerem que as CTMs, por meio de mecanismos parácrinos e interações com o microambiente ovariano, promovem a neoangiogênese, a restauração do nicho folicular e a recuperação da função endócrina e reprodutiva. Ensaios clínicos preliminares indicam melhora na resposta ovariana, porém aspectos como a imunogenicidade, o risco de tumorigenicidade e a padronização dos protocolos de cultivo e administração requerem investigação adicional. Assim, embora as terapias gênicas e celulares ofereçam novas perspectivas terapêuticas para a IOP, sua implementação clínica demanda estudos translacionais robustos para validar sua segurança, eficácia e viabilidade a longo prazo.

Palavras-chave: Insuficiência Ovariana Prematura; Medicina Regenerativa; Terapia Gênica.

Premature ovarian insufficiency: causal factors and a literature review

ABSTRACT

Premature Ovarian Insufficiency (POI) is an endocrinometabolic condition characterized by the premature depletion of the ovarian follicular reserve before the age of 40, affecting approximately 1% of women of reproductive age. Conventional therapeutic interventions, such as hormone replacement therapy (HRT), alleviate the symptoms of hypoestrogenism and reduce the risk of associated comorbidities, including osteoporosis and cardiovascular diseases, but do not promote the restoration of gametogenesis or ovarian steroidogenesis. In the context of advanced therapies, gene therapy emerges as an innovative approach to correct pathogenic mutations associated with POI, restoring ovarian function through the editing or insertion of specific gene sequences. Preclinical studies in murine models have demonstrated the feasibility of genetic reprogramming in modulating gonadal function. However, challenges related to vectorization, biodistribution, and gene expression control still pose barriers to clinical translation. Simultaneously, regenerative medicine has been extensively investigated, with a focus on the therapeutic potential of mesenchymal stem cells (MSCs). Evidence suggests that MSCs, through paracrine mechanisms and interactions with the ovarian microenvironment, promote neoangiogenesis, follicular niche restoration, and the recovery of endocrine and reproductive function. Preliminary clinical trials indicate an improvement in ovarian response; however, aspects such as immunogenicity, the risk of tumorigenicity, and the standardization of cultivation and administration protocols require further investigation. Thus, although gene and cell therapies offer new therapeutic perspectives for POI, their clinical implementation requires robust translational studies to validate their long-term safety, efficacy, and feasibility.

Keywords: Premature Ovarian Insufficiency; Regenerative Medicine; Gene Therapy.

Instituição afiliada – Centro Universitário São Lucas Porto Velho- UNISL¹, Centro Universitário Aparício Carvalho-FIMCA²

Autor correspondente: Ana Júlia Gondim Bernardino- anajugondb@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Insuficiência Ovariana Prematura (IOP) é definida pela perda da função ovariana antes dos 40 anos, manifestando-se por amenorreia, níveis elevados de hormônio folículo-estimulante (FSH) e baixos níveis de estrogênio. Histologicamente, divide-se em afolicular (ausência de folículos) e folicular (estrutura folicular preservada e função parcial) (Panay, 2020; Chon; Umair; Yoon, 2021).

As causas da IOP são multifatoriais, incluindo fatores genéticos, autoimunes, iatrogênicos e idiopáticos. As consequências da IOP vão além da infertilidade, abrangendo riscos aumentados de osteoporose, doenças cardiovasculares e distúrbios psicológicos (Juárez; Lara; García, 2012).

As terapias convencionais, como a reposição hormonal, aliviam os sintomas do hipostrogenismo, mas não restauram a função ovariana ou a fertilidade. Nesse contexto, a terapia gênica e a medicina regenerativa emergem como abordagens promissoras para restaurar a função ovariana e a fertilidade em mulheres com IOP. Este estudo tem como objetivo realizar uma análise crítica das abordagens emergentes de terapia gênica e medicina regenerativa no tratamento da IOP (Pinto et al., 2020).

Para isso, propõe-se a revisão das evidências científicas mais recentes sobre a aplicação da terapia gênica na correção de mutações associadas à IOP, explorando seu potencial terapêutico e limitações.

Além disso, busca-se avaliar o papel das células-tronco, com ênfase nas células-tronco mesenquimais (CTMs), na regeneração do tecido ovariano e na restauração da função reprodutiva. Considerando a complexidade dessas abordagens, o estudo também pretende identificar os principais desafios e limitações enfrentados, abrangendo aspectos técnicos, éticos e regulatórios.

Por fim, pretende-se discutir as perspectivas futuras para a implementação clínica dessas terapias, analisando sua segurança, eficácia e viabilidade no contexto da medicina reprodutiva.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, abrangendo artigos publicados entre 2015 e 2025, nas bases de dados PubMed, Scielo e Lilacs, além dos

sites de busca Google Scholar e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores utilizados incluíram “Insuficiência Ovariana Prematura”, “Terapia Gênica” e “Medicina Regenerativa”. Foram incluídos estudos clínicos, pré-clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem o uso de terapia gênica e medicina regenerativa na IOP. Estudos que não estavam disponíveis em texto completo ou que não estavam em português, inglês ou espanhol foram excluídos. A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando critérios estabelecidos para cada tipo de estudo, garantindo a inclusão de evidências científicas e relevantes para o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A foliculogênese é um processo complexo e regulado que permite a maturação e ovulação dos folículos ovarianos. As mulheres nascem com um número finito de folículos, estabelecido durante a vida fetal, os quais diminuem progressivamente em quantidade e qualidade até a menopausa. A insuficiência ovariana prematura (IOP) ocorre devido a três mecanismos principais: depleção folicular primórdia, atresia folicular acelerada e disfunções na foliculogênese (Muto; Raimundo, 2019, Alcoba, 2016).

As causas da IOP incluem fatores autoimunes e genéticos. No contexto autoimune, os ovários podem ser alvos da resposta imune, representando entre 4% e 30% dos casos, com até 55% dos pacientes apresentando comorbidades autoimunes. Doenças como tireoidite de Hashimoto, doença de Addison e síndrome poliglandular autoimune (SPA) são as mais associadas. A patogênese envolve alterações na imunidade celular e humoral, incluindo redução de linfócitos T CD8+/CD57+ e células NK, aumento do rácio CD4+/CD8+ e presença de anticorpos anti-células produtoras de esteroides (ACE) e anti-ováricos (AAO). Ooforite linfocítica pode ser observada, embora a biópsia não seja amplamente recomendada devido aos riscos associados (Neto, 2024, Santos, 2019).

A IOP de origem genética corresponde a 20%-25% dos casos e pode ocorrer de forma sindrômica ou isolada. Alterações cromossômicas, especialmente no cromossomo X, são as mais comuns. A trissomia do X (47,XXX) e a síndrome de Turner (monossomia 45,X ou mosaicismos) são as principais anormalidades associadas, resultando em redução da reserva ovariana. Além disso, mutações no gene FMR1,

ligadas à pré-mutação da síndrome do X frágil, aumentam o risco de IOP, especialmente em mulheres com 80-100 repetições CGG. Outros genes envolvidos incluem BMP15, relacionado à maturação folicular e apoptose das células da granulosa, PGRMC1, associado à ação antiapoptótica da progesterona, e FOXL2, envolvido na diferenciação e manutenção ovariana (Gonçalves, 2024).

Outros fatores que podem levar a IOP é a galactosemia (mutação no GALT) leva ao acúmulo de galactose, promovendo atresia folicular acelerada e comprometendo múltiplos órgãos, com 80-90% das pacientes evoluindo para IOP. A Ataxia-Telangiectasia (mutação no ATM) compromete a reparação do DNA, predispondo a disgenesia ovárica. Infecções como HIV, CMV e COVID-19 podem afetar a função ovariana, potencialmente induzindo ooforite autoimune transitória. A IOP iatrogênica decorre de quimioterapia, radioterapia e cirurgias pélvicas, com efeito gonadotóxico variável; análogos de GnRH podem oferecer proteção parcial. Fatores ambientais, como ftalatos, bisfenol A e pesticidas, afetam a reserva ovariana por estresse oxidativo e alterações epigenéticas, podendo ter impacto transgeracional (Gonçalves, 2024, Neto, 2024, Gómez-Rojas, 2022).

A identificação de biomarcadores imunológicos e genéticos é essencial para o diagnóstico etiológico da IOP, possibilitando um manejo mais direcionado, especialmente em pacientes com predisposição autoimune ou genética (Santos, 2019).

O diagnóstico é baseado na suspeita clínica, geralmente em casos de amenorreia secundária ou infertilidade, sendo essencial a avaliação dos antecedentes médicos e familiares, além da utilização de exames complementares para confirmação da condição (Gonçalves, 2024, Simões, 2015).

A terapia gênica tem sido explorada como uma abordagem para corrigir mutações genéticas associadas à IOP. Estudos pré-clínicos demonstraram que a introdução de genes funcionais em modelos animais com mutações específicas pode restaurar a função ovariana e a fertilidade. No entanto, a aplicação clínica da terapia gênica enfrenta desafios significativos, incluindo a entrega eficiente e segura dos genes terapêuticos, a prevenção de respostas imunes adversas e a garantia de expressão gênica controlada (Simões, 2015, Gonçalves, 2021).

A medicina regenerativa, particularmente o uso de CTMs, tem mostrado potencial na regeneração do tecido ovariano. As CTMs podem ser isoladas de várias

fontes, incluindo medula óssea, tecido adiposo e cordão umbilical, e possuem a capacidade de se diferenciar em múltiplas linhagens celulares, além de secretar fatores tróficos que promovem a regeneração tecidual (Carmo, 2021).

Estudos em modelos animais de IOP indicam que a administração de CTMs pode restaurar a função ovariana, evidenciada pela retomada dos ciclos estrais, produção de esteroides ovarianos e capacidade reprodutiva. Por exemplo, a infusão de CTMs derivadas da medula óssea em modelos murinos de IOP resultou na regeneração do tecido ovariano e na recuperação da fertilidade. Além disso, a administração de plasma rico em plaquetas (PRP) em combinação com CTMs tem sido investigada como uma estratégia para potencializar a regeneração ovariana, devido às propriedades bioativas do PRP que promovem a proliferação e diferenciação celular (Barçante, 2019, Carmo, 2021).

Apesar dos resultados promissores, a translação dessas terapias para a prática clínica enfrenta desafios consideráveis. A terapia gênica requer vetores seguros e eficientes para a entrega do material genético, além de uma compreensão aprofundada dos mecanismos moleculares envolvidos na IOP para identificar alvos terapêuticos apropriados. A medicina regenerativa, por sua vez, enfrenta desafios relacionados à fonte e qualidade das CTMs, protocolos de administração, controle da diferenciação celular e monitoramento de possíveis efeitos adversos, como a formação de teratomas ou respostas imunológicas indesejadas (De Sá, 2025, Barcelos, 2024).

Além dos desafios técnicos, existem considerações éticas e regulatórias que precisam ser abordadas. A manipulação genética e o uso de células-tronco envolvem questões éticas complexas, incluindo preocupações com a modificação do genoma humano, consentimento informado e potencial para uso indevido das tecnologias. Regulamentações rigorosas estão em vigor para garantir a segurança e a ética na pesquisa e aplicação clínica dessas terapias, o que pode retardar sua implementação (Simões, 2015, Gonçalves, 2021, Carmo, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A IOP impacta significativamente a saúde física, emocional e reprodutiva das mulheres. A pesquisa continua a identificar novas causas e opções terapêuticas, incluindo terapias celulares e tratamentos personalizados. O monitoramento contínuo das pacientes

é essencial para otimizar cuidados e prevenir complicações, como osteoporose e doenças cardiovasculares. A terapia gênica e a medicina regenerativa surgem como abordagens promissoras, com potencial para restaurar a função ovariana e fertilidade. Contudo, desafios técnicos, éticos e regulatórios precisam ser superados antes da aplicação clínica.

Pesquisas futuras devem focar na segurança e eficácia dessas terapias, além de destacar a importância de tratamentos personalizados e uma abordagem multidisciplinar para o manejo eficaz da IOP.

REFERÊNCIAS

ALCOBA, Diego Duarte. *Utilização de células foliculares ovarianas para o aprimoramento de técnicas de reprodução assistida e para a compreensão da falência ovariana precoce*. 2016.

BARÇANTE, Felipe Pereira da Silva. *Ensaio clínico com células-tronco mesenquimais (CTM) na recuperação de ovários de cabras submetidas a múltiplas aspirações foliculares por laparoscopia (LOPU)*. 2019. Tese (Doutorado) – Universidade, 2019.

BARCELOS, Stefhani Martins de. *Avaliação do potencial regenerativo de vesículas extracelulares derivadas de células-tronco mesenquimais bovinas sobre células estromais ovarianas e modelo de lesão ovariana in vivo*. 2024.

BENETTI-PINTO, Cristina Laguna et al. Insuficiência Ovariana Prematura: foco no tratamento hormonal. *Femina*, p. 487-495, 2020.

CARMO, Lucas Monteiro do. *Avaliação da aplicação intraovariana de células-tronco mesenquimais e do meio condicionado em bovinos*. 2021.

CHON, S. J.; UMAIR, Z.; YOON, M. S. Premature ovarian insufficiency: past, present, and future. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, p. 672890, 10 maio 2021.

DE SÁ, Andrea Correia Nóbrega et al. Terapias celulares para a falência ovariana precoce. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 8, n. 1, p. e78031-e78031, 2025.

GÓMEZ-ROJAS, Susana et al. Nova variante do gene STAG3 causando insuficiência ovariana prematura. *Revista Colombiana de Obstetricia e Ginecologia*, v. 73, n. 1, p. 142-148, 2022.

GONÇALVES, Caroline Reis. *Terapia hormonal em mulheres com insuficiência ovariana prematura: uma revisão sistemática e meta-análise*. 2021.

JUÁREZ, Karina; LARA, Ricardo; GARCÍA, José. Insuficiencia ovárica prematura: una revisión. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, v. 77, n. 2, p. 148-153, 2012.

MUTO, Patricia Aime Iwano; RAIMUNDO, Thifany Aparecida da Silva. *Infertilidade em mulheres portadoras da síndrome do ovário policístico*. 2019.

NETO, Ana Isabel Carneiro. *Insuficiência Ovárica Prematura e Doenças Autoimunes*. 2024. Dissertação (Mestrado) – Universidade, 2024.

PANAY, N. et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*, v. 23, n. 5, p. 426-446, out. 2020.

SANTOS, Filomena Cristina Brás. *Insuficiência ovárica prematura: marcadores de reserva ovárica*. 2019. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019.

SIMÕES, Ana Carolina Cadório. *Falência ovárica prematura*. 2015. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.