

A menorreia secundária

Diagnóstico e tratamento



Benedito de Sousa Almeida Filho

Ana Claudine Pontes

Anaglória Pontes



A menorreia secundária

Diagnóstico e tratamento



Benedito de Sousa Almeida Filho

Ana Claudine Pontes

Anaglória Pontes



Amenorreia secundária

Diagnóstico e tratamento

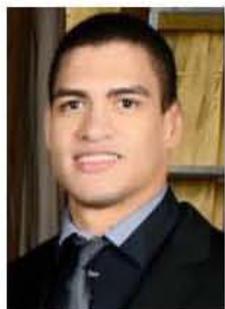
Benedito de Sousa Almeida Filho

Ana Claudine Pontes

Anaglória Pontes



AUTORES



Benedito de Sousa Almeida Filho

- ❖ Professor Substituto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP)



Ana Claudine Pontes

- ❖ Médica assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)



Anaglória Pontes

- ❖ Professora livre-docente aposentada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP)

EDITORIAÇÃO

Revisão do texto: **Anaglória Pontes**

Denise de Cássia Moreira Zornoff

Revisão bibliográfica: **Luciana Pizzani**

Diagramação: **Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSANGELA APARECIDA LOBO - CRB 8/7500**

Almeida Filho, Benedito de Sousa.

Amenorreia secundária [recurso eletrônico] : diagnóstico e tratamento / Benedito de Sousa Almeida Filho, Ana Claudine Pontes, Anaglória Pontes. - Botucatu : Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu, 2017.

ePUB

Prefixo Editorial: 65318

Número de ISBN (recurso eletrônico): 978-85-65318-40-2

1. Saúde da mulher. 2. Amenorreia - Tratamento. 3. Amenorreia - Diagnóstico. 4. Distúrbios menstruais. 5. Anovulação. I. Título. II. Pontes, Ana Claudine Pontes. III. Pontes, Anaglória.

CDD 618.172

1. Introdução e definição

Amenorreia é a ausência de menstruação entre a menarca e a menopausa. Muitas condições fisiológicas e patológicas podem levar à amenorreia, sendo essencial a consideração de uma ampla variedade de diagnósticos diferenciais ao avaliar uma paciente com esse quadro clínico.

Amenorreia secundária é definida como ausência de menstruação por três meses consecutivos ou mais em mulheres que apresentavam ciclos menstruais regulares anteriormente, ou por pelo menos 6 meses em mulheres com ciclos previamente alterados. A prevalência de amenorreia secundária, excluindo-se causas fisiológicas, varia de 2-5%.

Para que ocorra um ciclo menstrual normal, é necessária integridade anatômica e funcional do eixo córtex-hipotálamo-hipófise, ovários, endométrio, assim como de outras glândulas endócrinas, como a tireoide e adrenal. A vagina, canal endocervical e orifício himenal devem estar pérvios para permitir a exteriorização da menstruação, bem como é essencial um adequado metabolismo hepático e renal dos esteroides gonadais. Alterações em qualquer componente desta complexa integração podem resultar em amenorreia.

2. Causas de amenorreia secundária

Durante os primeiros dois anos após a menarca, adolescentes podem apresentar amenorreia devido à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. É uma condição fisiológica e, caso não esteja associada a outros sintomas, não requer avaliação nem tratamento.

A amenorreia também pode estar presente nos anos que precedem a menopausa, que ocorre na idade entre 48-50 anos, devido ao declínio da função ovariana. Na maioria das vezes, é um evento fisiológico e, caso não apresente outros sinais ou sintomas, não há necessidade de dosagens hormonais e/ou tratamento.

A causa mais comum de amenorreia secundária em mulheres em idade reprodutiva é a gravidez. Em mulheres com ciclos menstruais regulares e vida sexual ativa, o atraso menstrual de uma semana requer a investigação de uma possível gestação.

Afastado o diagnóstico de gravidez, as prováveis etiologias da amenorreia podem ser classificadas nos seguintes grupos: alterações anatômicas do trato genital, disfunções ovarianas, distúrbios do eixo hipotalâmico-hipofisário, doenças sistêmicas que interferem no ciclo menstrual (tais como doenças da tireoide ou glândulas adrenais) e uso de medicações (incluindo métodos contraceptivos). Os principais fatores etiológicos de amenorreia secundária estão apresentados na **Tabela 1**.

As causas mais frequentes de amenorreia secundária são a síndrome dos ovários policísticos, amenorreia hipotalâmica, hiperprolactinemia e insuficiência ovariana primária.

Tabela 1. Principais causas de amenorreia secundária

Fisiológicas	Trato genital	Ovarianas
Gravidez Lactação	Síndrome de Asherman Ablação endometrial Tuberculose endometrial Estenose cervical Histerectomia	Síndrome dos ovários policísticos Insuficiência Ovariana Primária: <ul style="list-style-type: none"> • Idiopática • Autoimune • Radioterapia • Quimioterapia • Pós-cirúrgica Infecção viral por caxumba
Hipofisárias	Hipotalâmicas	Doenças sistêmicas
Hiperprolactinemia – Tumores Outros tumores secretores de GH, TSH, ACTH Síndrome de Sheehan Síndrome da sela túrcica vazia Lesões traumáticas cerebrais Cirurgia Radioterapia Uso de medicações	Associada ao estresse: <ul style="list-style-type: none"> • Psicológico • Distúrbios nutricionais • Atividade física excessiva Anorexia nervosa e bulimia Pseudociese Doenças debilitantes crônicas Meningite Encefalite Sífilis Sarcoidose, hemocromatose Tuberculose Tumores Lesões traumáticas cerebrais Uso de medicações	Tireoide <ul style="list-style-type: none"> • Hipotireoidismo • Hipertireoidismo Adrenal <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia adrenal congênita de início tardio Tumores Síndrome de Cushing Obesidade Diabetes Mellitus Doença hepática e renal

3. Investigação e diagnóstico

A história clínica e o exame físico detalhado, incluindo exame ginecológico, são passos essenciais na avaliação de mulheres com amenorreia secundária.

3.1. História Clínica

A paciente deve ser interrogada sobre sintomas e fatores de risco que podem sugerir uma provável causa da amenorreia. É importante investigar a idade da menarca, data de início da última menstruação, padrão menstrual atual e prévio, atividade sexual, sintomas de deficiência estrogênica, como fogachos, ressecamento

vaginal, dificuldade de dormir, diminuição da libido e fadiga.

Avaliar, ainda, os hábitos alimentares da paciente, bem como ganho / perda de peso ou realização de exercício físico excessivo, uma vez que a perda de peso abaixo de 10% do peso ideal e exercícios físicos extenuantes estão associados à amenorreia de causa central.

O tabagismo também deve ser investigado, uma vez que mulheres tabagistas entram em menopausa aproximadamente dois anos antes do que as não tabagistas.

A queixa de galactorreia e sinais sugestivos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, oleosidade de pele, alopecia, engrossamento de voz) devem ser questionados, bem como a presença de sintomas relacionados a estresse, problemas psicossociais ou psicosexuais.

Considerar que distúrbios visuais, cefaleia persistente, fadiga e alteração do hábito urinário deverão levantar suspeita de doenças do sistema nervoso central e, caso a paciente tenha história de traumatismo craniano, exames de imagem devem ser considerados na investigação adicional.

Doenças sistêmicas que possam interferir no controle do ciclo menstrual também devem ser investigadas, como por exemplo, *Diabetes Mellitus* (DM) - adolescentes com DM tipo 1 tem um aumento de prevalência de amenorreia. A insuficiência renal crônica e a doença celíaca também podem estar associadas a alterações do ciclo menstrual por deficiência nutricional. Sintomas como cansaço fácil, esquecimento, dificuldade de raciocínio, ressecamento cutâneo, queda de cabelo e sensibilidade ao frio podem ser sugestivos de hipotireoidismo.

O antecedente obstétrico da paciente é essencial, uma vez que gravidez recente com histórico de hemorragia severa pós-parto seguido de agalactia sugerem a síndrome de Sheehan.

Devem-se investigar infecções ou procedimentos ginecológicos prévios: avaliar se a amenorreia ocorreu após episódio de endometrite, curetagem pós-parto ou aborto eletivo ou retido, condições essas que podem causar lesão endometrial e sinéquias intrauterinas.

A história de cirurgias prévias, como conização do colo uterino (risco de estenose do canal endocervical), ablação endometrial, ou mesmo histerectomia e ooforectomia devem ser lembradas, bem como tratamentos prévios com radioterapia ou quimioterapia.

3.2. Uso de medicações

A avaliação do uso atual ou pregresso de medicações que podem causar ou estar associadas à amenorreia é um ponto imprescindível na investigação diagnóstica.

Várias drogas, incluindo contraceptivos hormonais e agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), interferem propositadamente com o ciclo menstrual normal por ação direta no hipotálamo ou hipófise.

Um número de outras medicações causam amenorreia ou infertilidade como efeito colateral do seu uso. Essas medicações atuam inibindo a liberação de GnRH, induzindo a hiperprolactinemia ou hipofisite (como o anticorpo anti-antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico - CTLA-4, imunoterápico utilizado no tratamento do melanoma maligno avançado).

Entre as drogas inibidoras do GnRH, podemos citar os opioides (morfina, diamorfina, petidina e fentanil), glicorticoides e os próprios agonistas do GnRH, que inicialmente apresentam um efeito estimulatório sobre o GnRH (*flare-up*) e cerca de 14 dias após a administração da droga apresentam seu efeito inibitório (*down regulation*).

O uso recente ou a descontinuação de contraceptivos hormonais (como o acetato de medroxiprogesterona de depósito que pode levar a amenorreia de até 18 meses), implante de etonogestrel, sistema intrauterino com levonorgestrel e drogas androgênicas podem ser causa de amenorreia secundária.

Entre as medicações que cursam com amenorreia e hiperprolactinemia podem-se citar as drogas psicotrópicas como haloperidol, flufenazina, risperidona, clorpromazina, pimozida; antidepressivos tricíclicos como a clomipramina; anti-hipertensivos como verapamil e metildopa, bem como certos agentes que alteram a motilidade gastrointestinal como a domperidona e a sulpirida. Os inibidores seletivos de receptação de serotonina, como citalopram, paroxetina, sertralina e fluoxetina parecem ter pouco efeito no aumento da prolactina (PRL).

Geralmente os níveis de PRL não ultrapassam valores maiores que 100 ng/mL, embora o uso da risperidona e metoclopramida possam ultrapassar 200 ng/mL. A metoclopramida aumenta os níveis de PRL em até seis vezes após administração oral ou intravenosa. As medicações psicotrópicas que comumente levam a hiperprolactinemia atuam bloqueando os receptores de dopamina, por uma maior afinidade pelos receptores D2. Caso a paciente com amenorreia faça uso de medicações que induzem esta alteração, as mesmas devem ser descontinuadas se possível por pelo menos três dias ou substituídas por outras drogas, seguido de nova dosagem de PRL (a decisão de suspensão ou descontinuação da medicação deve ser sempre realizada conjuntamente com o psiquiatra da paciente).

3.3. Exame físico

O exame físico deve incluir medidas de peso e estatura para avaliação do índice de massa corpórea (IMC). Sabe-se que mulheres com diagnóstico exclusivo de obesidade têm maior risco de apresentar amenorreia (40-60% dos casos) e que o IMC maior que 30 kg/m² pode ser observado em pelo menos 50% das pacientes com amenorreia secundária. Por outro lado, mulheres com IMC menor que 18 kg/m² podem apresentar distúrbios alimentares, distúrbios emocionais, praticar exercícios físicos excessivos ou ter doenças sistêmicas associadas a perda de peso.

Para avaliação do hirsutismo, deve-se utilizar o Índice de Ferriman e Gallwey (IFG) modificado (**Figura 1**). É o método clínico mais utilizado para avaliar a presença e a severidade do hirsutismo. Gradua o crescimento do pelo terminal (pelo escuro e grosso maior que 0,5cm) numa escala de zero a quatro em nove áreas do corpo sensíveis aos androgênios. Considera-se índice menor que 8 – normal; entre 8 e 15 – hirsutismo leve; entre 16 e 25 – hirsutismo moderado e entre 26 e 36 – hirsutismo severo. Tem como limitações a variabilidade de aproximadamente 50% entre observadores e o ponto de corte de maior ou igual a 8, que teve como referência mulheres europeias em idade reprodutiva; portanto, não leva em consideração raça/etnia ou faixa etária. Lem-

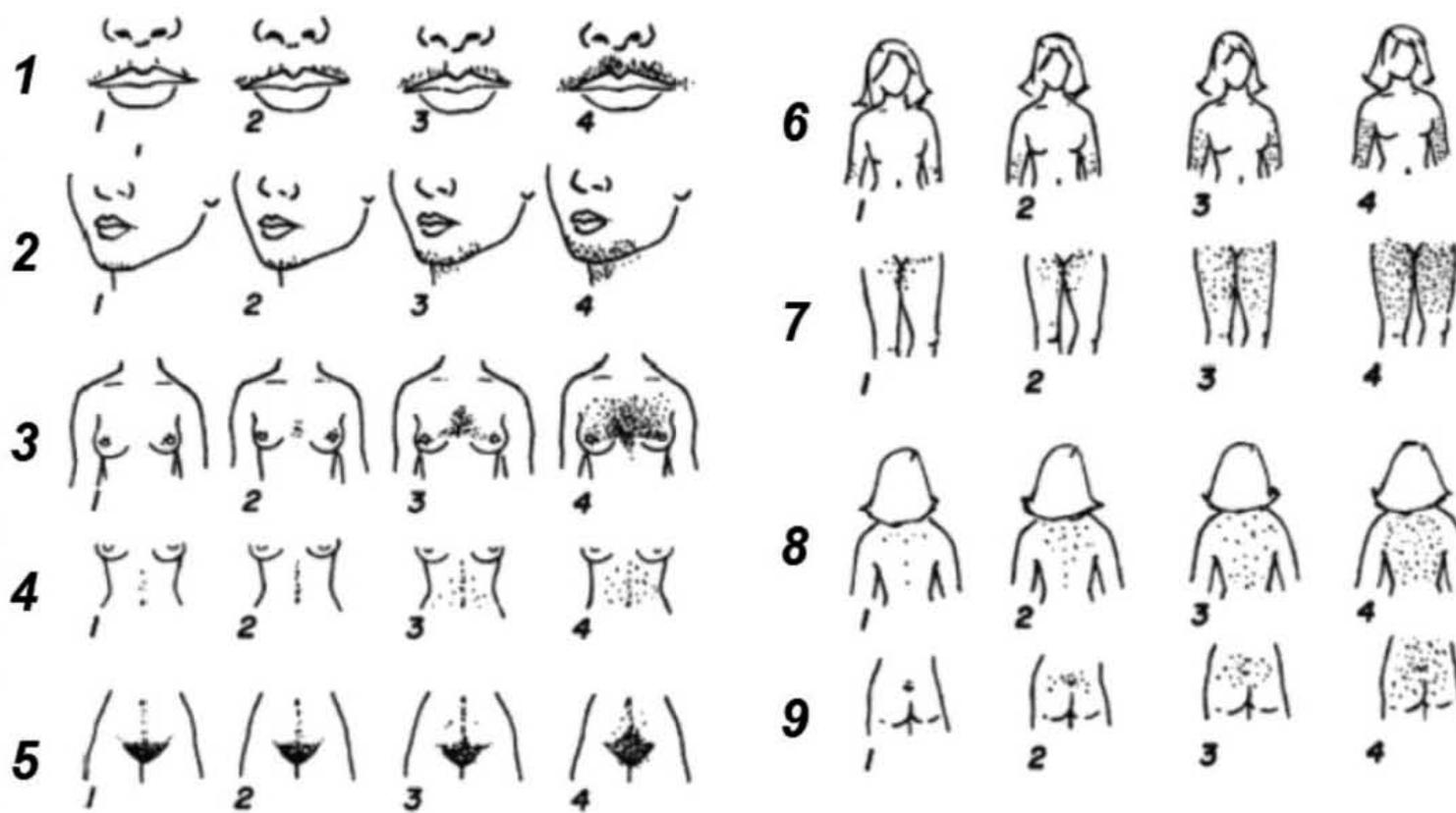


Figura 1. Índice de Ferriman e Gallwey modificado (Hatch et al.,1981).

brar que a depilação pode dificultar a avaliação adequada. Para pacientes submetidas à depilação a laser, deve-se esperar pelo menos três meses, na depilação com cera quatro semanas, já na depilação com barbeador cinco dias. O tratamento prévio também pode interferir a estimar o IFG.

A identificação de *acanthosis nigricans* (alteração da coloração de pele, caracterizada por cor cinza a amarronzada escura, aveludada, saliente e às vezes verrucosa, geralmente presente em áreas do pescoço, axilas e região inguinal) é um marcador clínico de alterações do metabolismo de glicose. A observação de obesidade central, diminuição da força muscular, fácies pletórica em lua cheia, equimoses, estrias largas e violáceas são sinais clínicos de hipercortisolismo.

Ao realizar o exame ginecológico, o exame das mamas pode evidenciar presença ou ausência de galactorreia e alterações do trofismo mamário. No exame vulvovaginal, devemos verificar a distribuição de pelos pubianos, sinais de hipertrofia do clitóris, trofismo vaginal e sinais de deficiência estrogênica, bem como avaliar a permeabilidade do colo uterino e identificar aderências ou septos vaginais.

3.4. Avaliação laboratorial e exames de imagem

Com o desenvolvimento e avanço das dosagens hormonais e dos exames de imagem a custos mais acessíveis, tem se questionado o valor clássico dos testes de privação com progestagênio e associação de estrogênio e progestagênio como testes diagnósticos para avaliação da amenorreia secundária. Tais testes, muito utilizados no passado, não são mais recomendados, pois podem fornecer informações inadequadas. O sangramento após o teste com progestagênio não se correlaciona com os níveis de estrogênio endógeno e o teste com associação estrogênio e progestagênio, quando negativo, retarda o diagnóstico.

As dosagens hormonais e a avaliação com exames de imagem devem ser realizadas de forma judiciousa,

de acordo com a necessidade clínica, tendo como base os sinais e sintomas associados à amenorreia. Devem ser realizados sempre que possível na fase folicular entre o primeiro e quinto dia do ciclo menstrual, se a paciente apresenta ciclos regulares ou em qualquer época se em amenorreia.

A avaliação laboratorial inicial da amenorreia secundária, após afastar gravidez, inclui as dosagens basais do FSH, PRL e o hormônio estimulante da tireoide (TSH), as quais são capazes de identificar a maioria das causas de amenorreia.

Na solicitação destes exames, a paciente deve estar há pelo menos 30 dias sem uso de contracepção hormonal ou de outras medicações que possam interferir no eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Como exemplo, podemos citar o uso de contraceptivos orais ou injetáveis, os quais reduzem os níveis de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio folículo-estimulante (FSH).

O primeiro exame na investigação de mulheres em idade reprodutiva com quadro de amenorreia secundária deve ser a dosagem da fração β da gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) urinária ou sérica (sendo a dosagem sérica mais sensível) para exclusão ou diagnóstico de gravidez. Valores superiores a 100 mUI/mL nos testes quantitativos são considerados de bom prognóstico para evolução da gestação.

A dosagem de FSH avalia a insuficiência ovariana, valores de FSH maiores que 30 mUI/mL são indicativos de insuficiência ovariana primária, sendo recomendado a repetição do exame com intervalo de 30 dias para confirmação da dosagem inicial. Concentrações normais ou baixas de FSH (menores que 5 mUI/mL) na presença de níveis baixos de estradiol (inferiores a 25 pg/mL) indicam amenorreia secundária devido a hipogonadismo normo ou hipogonadotrófico, geralmente associados a valores de FSH mais altos do que de LH. Nestes casos, a ressonância magnética de sela túrcica é indicada para afastar tumor hipofisário, e nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, a ressonância magnética da hipófise é normal e o diagnóstico é de exclusão.

Antes de solicitar as dosagens de PRL, é importante excluir, além do uso de medicações, hipotireoidismo e insuficiência renal. Apenas uma dosagem de PRL é necessária para diagnosticar hiperprolactinemia. Valores acima de 25 ng/mL são considerados anormais se a coleta de sangue foi realizada em condições adequadas e após uma boa noite de sono. Se valores de PRL estiverem consistentemente elevados, sem o uso de medicação, a ressonância magnética deve ser realizada para afastar tumor hipofisário. A dosagem do TSH é utilizado para afastar hipotireoidismo. Valores de TSH maiores que 7-10 mUI/mL e de tiroxina (T4) livre menores que 0,8ng/mL são compatíveis com hipotireoidismo.

Se a paciente apresentar sinais de hiperandrogenismo, ou suspeita de síndrome dos ovários policísticos (SOP) com ou sem hiperandrogenismo clínico, deve-se obter pelo menos uma dosagem de testosterona total antes de iniciar qualquer tratamento. Ao se realizar a dosagem da testosterona total é importante ter em mente suas limitações. Ainda não existem valores de normalidade padronizados para nossa população. As concentrações de testosterona total variam com o gênero, IMC, idade, raça/etnia e durante o dia. Lembrar que o uso de medicações, como contraceptivos hormonais, metformina, cetoconazol e atorvastatina, podem diminuir os níveis de testosterona total, enquanto os androgênios aumentam seus valores.

O cálculo do Índice Androgênico Livre (IAL) - Fórmula Vermeulen, que utiliza a razão entre a testosterona total e a globulina carreadora dos hormônios sexuais (*sex hormone binding globulin* - SHBG), é utilizado na prática clínica diária por ser considerado um método sensível para avaliação de hiperandrogenismo e da bioatividade da testosterona. Quando o IAL for superior a 8, considera-se que a paciente tem hiperandrogenemia.

$$\text{Cálculo do IAL} = \frac{\text{testosterona total (nmol/mL)} * 100}{\text{SHBG (nmol/mL)}}$$

* para transformar testosterona total de ng/mL para nmol/mL, multiplica-se por 0,0347

Concentrações de testosterona total maiores que 80 ng/dL e menores que 150 ng/dL podem ser consistentes com o diagnóstico de SOP e hiperplasia adrenal congênita de início tardio. Enquanto valores de testosterona total maiores que 200 ng/dL ou sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) superiores a 700 µg/dL em mulheres com sintomas de virilização de início rápido são indicativos de tumores ovarianos ou adrenais.

A dosagem de 17α-hidroxiprogesterona pela manhã deve ser utilizada nos casos de hiperandrogenismo para afastar a deficiência de 21-hidroxilase de início tardio. Valores inferiores 200 ng/dL de 17α-hidroxiprogesterona afastam o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita de início tardio. O teste simples de supressão com 1 mg de dexametasona a noite deve ser realizado nos casos de suspeita de síndrome de Cushing. Consiste em administrar 1 mg de dexametasona via oral entre 23 e 24 horas e na manhã seguinte realiza-se a coleta de sangue para dosagem de cortisol impreterivelmente as 8:00 horas. Valores de cortisol inferiores a 1,8 µg/dL após a supressão com dexametasona praticamente afasta o diagnóstico de Síndrome de Cushing, ao passo que concentrações superiores a 10 µg/dL são fortemente sugestivas deste diagnóstico.

Entre os exames de imagem, a ultrassonografia pélvica transvaginal se torna importante por ser um dos melhores métodos e com maior custo-benefício na avaliação de alterações anatômicas dos órgãos do trato reprodutivo feminino, sendo de boa acurácia na maioria dos casos. Outros métodos mais específicos de avaliação dos órgãos pélvicos são a histeroscopia, histerossonografia e histerossalpingografia. Na suspeita de tumores ou outras alterações estruturais do sistema nervoso central, exames como tomografia e ressonância magnética devem ser considerados.

A abordagem diagnóstica da amenorreia secundária é apresentada na **Figura 2** e os principais achados na investigação da amenorreia secundária estão presentes na **Tabela 2**.

4. Abordagem terapêutica

O tratamento da amenorreia secundária depende da causa da amenorreia e do objetivo da paciente: concepção, contracepção, prevenção e tratamento das complicações advindas da doença.

AMENORREIA SECUNDÁRIA

História clínica
Exame físico detalhado
Teste de gravidez negativo
Afastar uso de medicações

FSH, PRL TSH, Testosterona, S-DHEA, SHBG

Exames solicitados de acordo com as manifestações clínicas

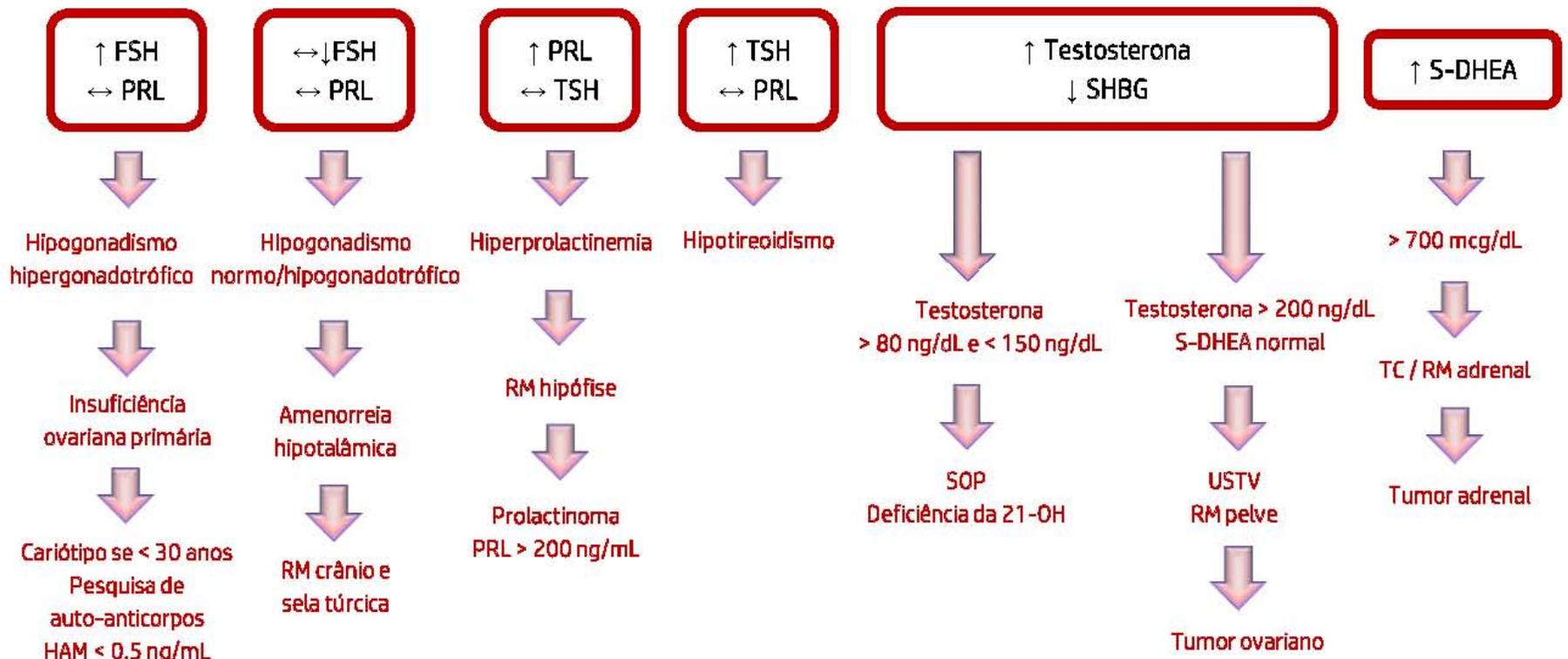


Figura 2. Abordagem diagnóstica da amenorreia secundária. FSH= Hormônio folículo-estimulante. USTV= Ultrassonografia transvaginal. HAM = Hormônio anti-mülleriano. PRL= Prolactina. TSH= Hormônio estimulante da tireoide. S-DHEA= sulfato de dehidroepiandrosterona. RM= Ressonância magnética. 21-OH= 21-hidroxilase

Tabela 2. Achados na Investigação da amenorreia secundária

Diagnóstico	Características Clínicas	Exames
Gravidez	Amenorreia secundária Desconforto nas mamas Cólicas uterinas	β-hCG positivo no sangue ou urina
Síndrome de Asherman	Amenorreia secundária após episódio de procedimento ou infecção endometrial Infertilidade Cólicas	Histeroscopia (padrão-ouro) → sinéquias intrauterinas
Insuficiência ovariana primária	Amenorreia secundária Fogachos Ressecamento vaginal Fadiga	FSH > 30 mUI/mL E ₂ < 20-25 pg/mL HAM < 0,5 ng/mL USTV: volume ovariano < 3 cm ³

Diagnóstico	Características Clínicas	Exames
Síndrome dos ovários policísticos	Amenorreia secundária Hirsutismo IFG>8 Oligo-amenorreia Acne Alopecia Exclusão de outras causas	FSH normal Testosterona total >80 ng/dL e < 150 ng/mL Índice Androgênico Livre > 8 USTV: ovários policísticos ou volume ovariano > 10 cm ³
Hiperprolactinemia	Amenorreia Cefaleia, alteração do campo visual Galactorreia (menos frequente)	PRL > 25 ng/mL PRL > 200 ng/dL → risco de tumor → RM de hipófise
Síndrome de Sheehan	Amenorreia secundária após hemorragia severa durante ou após o parto Agalactia Lentidão mental, fadiga, anemia e diminuição da libido	FSH e PRL baixos RM → sela túrcica vazia
Amenorreia hipotalâmica	Amenorreia secundária associada à perda de peso Exercício físico excessivo ou estresse emocional Ausência de hiperandrogenismo	FSH normal ou < 5mUI/mL E2 < 25 pg/mL
Hiperplasia adrenal – de início tardio por deficiência da 21-hidroxilase	Amenorreia secundária Hirsutismo IFG≥8 Clitóris pode estar aumentado Estatura menor que o esperado para a idade História de pubarca precoce	FSH normal Testosterona total > 80 ng/dL e < 150 ng/dL 17αOHP basal > 600ng/dL ou > 1200ng/dL após estímulo com ACTH
Hipotiroidismo	Amenorreia secundária Hirsutismo leve Sangramento uterino anormal	TSH > 4 µl/mL T4L < 0,8 ng/dL
Síndrome de Cushing	Amenorreia secundária Giba de búfalo Fácies em lua cheia Hirsutismo, equimoses Obesidade central Estrias violáceas no abdômen Hipertensão Fraqueza muscular	Teste de supressão com 1 mg de dexametasona via oral, com dosagem do cortisol as 8:00hs: Se cortisol maior que 1,8 µg/dL → sugestivo de síndrome de Cushing
Tumor secretor de androgênios do ovário ou adrenal	Amenorreia secundária Hirsutismo de início súbito com progressão rápida < 1 ano Sinais de virilização, alteração de voz Massa palpável pélvica ou abdominal	Testosterona total > 200 ng/dL USTV → Tumor de ovário S-DHEA > 700µg/dL RM → Tumor adrenal
Síndrome dos ovários policísticos	Amenorreia secundária Hirsutismo IFG>8 Oligo-amenorreia Acne Alopecia Exclusão de outras causas	FSH normal Testosterona total >80 ng/dL e < 150 ng/mL Índice Androgênico Livre > 8 USTV: ovários policísticos ou volume ovariano > 10 cm ³

β-hCG= Fração β da gonadotrofina coriônica humana. IFG= Índice de Ferriman e Gallwey. FSH= Hormônio folículo-estimulante. USTV= Ultrassonografia transvaginal. E2= estradiol. HAM = Hormônio anti-mülleriano. PRL= Prolactina. TSH= Hormônio estimulante da tireoide. T4L= Tiroxina livre. S-DHEA= sulfato de dehidroepiandrosterona. RM= Ressonância magnética. 17αOHP= 17α-hidroxiprogesterona. ACTH= Hormônio adrenocorticotrófico.

A terapia hormonal com uso de estrogênio associado a progestagênios ou progestagênios isolados são utilizados na amenorreia secundária com o objetivo de regularizar o ciclo menstrual e aliviar sintomas vasomotores.

Os contraceptivos orais combinados restauram o ciclo menstrual, diminuem o excesso de androgênios, produzem contracepção efetiva (nas pacientes que o desejam) e reduzem o risco de câncer de endométrio.

As principais causas e seus tratamentos específicos serão comentados nos tópicos a seguir.

5. Causas fisiológicas

5.1. Gravidez

Durante a gravidez, a glândula hipofisária aumenta de tamanho devido à estimulação estrogênica nas células lactotróficas, este aumento fisiológico é de aproximadamente 135%. O volume da hipófise de 6 mm na 8ª semana de gestação aumenta para 12 mm na primeira semana pós-parto. Os valores de PRL aumentam progressivamente atingindo valores de até 300 a 600 ng/mL no final da gestação. Se a puérpera não amamentar, os valores de PRL retornam aos níveis normais em duas semanas pós-parto, já nas que amamentam os valores voltam ao normal em quatro a seis semanas.

5.2. Lactação

A amenorreia em mulheres que amamentam é resultado de inúmeros fatores, incluindo estado nutricional materno relacionado à frequência e intensidade da amamentação e hiperprolactinemia. A amenorreia da lactação está associada à redução na amplitude e frequência dos pulsos de LH e diminuição da resposta do LH ao estímulo estrogênico. O uso do GnRH pulsátil neste período estimula o desenvolvimento folicular, ovulação e função lútea, sugerindo que a supressão do GnRH possa ser o fator causal da amenorreia na lactação.

6. Causas patológicas

6.1. Síndrome de Asherman

A síndrome de Asherman é definida pela presença de aderências intrauterinas parciais ou completas que levam à amenorreia secundária e infertilidade. É resultado da destruição da camada basal do endométrio, geralmente secundária a procedimentos obstétricos e predisposição genética.

O diagnóstico deve ser suspeitado em mulher com história de amenorreia secundária e dor tipo cólicas em hipogastro após terem sido submetidas a procedimentos de curetagem por hemorragia pós-parto, aborto retido ou eletivo, antecedente de infecção endometrial, cirurgias intrauterinas como miomectomia, exérese de pólipos endometriais ou ablação endometrial.

O tratamento padrão desta síndrome consiste na realização de adesiólise (lise das aderências) por histeroscopia, seguida de um método mecânico para separação das paredes uterinas com o intuito de prevenção da recorrência das aderências, podendo ser através da inserção de um dispositivo intrauterino não medicado, balão de silicone de forma triangular ou cateter de Foley nº 8. O DIU de cobre pode ser utilizado, ao passo que o sistema intrauterino com lenonorgestrel não seria uma opção adequada pelo seu efeito de supressão no endométrio. O DIU de cobre deve ser removido após três meses e o cateter de Foley após 10 dias.

A aplicação de ácido hialurônico na forma de alginato de carboximetil celulose também tem sido utilizada como barreira temporária e tem efeito de aumentar a proliferação das células mesoteliais.

O tratamento com estrogênios por tempo prolongado e em doses suprafisiológicas com intuito de restaurar o tecido endometrial tem sido proposto, embora não haja consenso com relação ao tempo e momento de administração (se pré ou pós-operatório) ou quanto ao tipo de regime (estrogênios isolados ou estrogênio associado a progestagênios). Alguns esquemas propostos são utilizados: estrogênio equino conjugado na dose de 2,5 mg, valerato de estradiol 4 mg, ou estradiol micronizado 4 mg por 30-60 dias associados ao acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia ou progesterona micronizada 200 mg por 5 a 10 dias ou mesmo a associação de valerato estradiol 2 mg e levonorgestrel 0,5 mg por 21 dias.

A avaliação pós-operatória deve ser realizada com nova histeroscopia após dois a três meses para verificar se o tamanho e a forma da cavidade endometrial foram restaurados. A recorrência pós-tratamento é de aproximadamente 30-60% e a terapia pós-operatória com estrogênios parece diminuir a recorrência de aderências e dor. O citrato de sildefanil intravaginal tem sido utilizado como possível tratamento farmacológico para restaurar a espessura endometrial.

Em casos refratários ao tratamento padrão, o implante autólogo de células-tronco do sistema hematopoiético na região subendometrial é uma terapêutica promissora no tratamento da síndrome de Asherman.

6.2. Insuficiência ovariana primária

A insuficiência ovariana primária (IOP) refere-se à depleção ou disfunção dos folículos ovarianos antes dos 40 anos de idade. Os termos falência ovariana prematura e menopausa precoce foram abandonados, pois a função ovariana pode ser intermitente e imprevisível em alguns casos, diferentemente da menopausa natural. Mulheres com diagnóstico de IOP intermitente podem ter retorno de ciclos ovulatórios por alguns períodos e 5 a 10% chegam a engravidar e evoluir para uma gestação normal. Por outro lado, mulheres com IOP oculta (também denominada de reserva folicular diminuída) têm ciclos regulares, mas não conseguem engravidar por não responderem de modo adequado ao estímulo de gonadotrofinas endógenas ou exógenas.

Em muitos casos a etiologia permanece desconhecida. A depleção folicular geralmente é causada por alterações cromossômicas ou danos por radioterapia e/ou quimioterapia (principalmente os agentes alquilantes ciclofosfamida, mostarda nitrogenada, L-tentolamina mostarda, clorambucil, busulfan, procarbazina, dacarbazina). Apesar de controverso, o uso de agonistas do GnRH para proteção ovariana durante o tratamento

quimioterápico parece reduzir o risco de insuficiência ovariana e melhorar a perspectiva quanto a fertilidade.

A etiologia autoimune da doença tem sido sugerida. Múltiplas endocrinopatias estão associadas, incluindo DM tipo 1, hipoparatiroidismo, insuficiência adrenal, artrite reumatoide, *miastenias gravis*, tireoide de Hashimoto. Doenças infecciosas (por exemplo, caxumba) e infiltrativas, bem como cirurgias pélvicas também podem levar à IOP. A histerectomia parece comprometer os ovários, acelerando o declínio da função ovariana. Entretanto, em grande parte dos casos não é possível determinar a causa da IOP.

Os sintomas desta doença são o encurtamento dos ciclos menstruais, amenorreia, ressecamento vaginal, fogachos, sudorese noturna, fadiga e mudança de humor, refletindo baixos níveis de estradiol. Algumas mulheres podem apresentar inicialmente apenas dificuldade para engravidar. A hiperpigmentação da pele pode sugerir o diagnóstico de insuficiência adrenal autoimune e o aumento do volume ovariano pode ser notado nos casos de ooforite autoimune.

A avaliação laboratorial inicial na suspeita de IOP deve incluir dosagens basais do FSH e do estradiol (E_2). Os valores de FSH na faixa da pós-menopausa (tipicamente maiores que 30 mUI/mL) associada à amenorreia em mulheres com menos de 40 anos confirmam o diagnóstico da IOP. A dosagem de FSH deverá ser repetida no intervalo de um mês nos casos de IOP evidente, oculta ou intermitente, para confirmar o diagnóstico.

Se a paciente tem suspeita de IOP oculta, ou seja, apresenta ciclos regulares; a dosagem do FSH e E_2 deve ser realizada no terceiro dia do ciclo menstrual. Os valores de FSH maiores que 10-15 mUI/mL e os de E_2 superiores a 80 pg/mL sugerem baixa fertilidade. Nas pacientes com IOP intermitente, a dosagem de LH é maior que FSH e se o E_2 for superior a 50 pg/mL, indica probabilidade de oócitos viáveis.

A contagem de folículos antrais (CFA) e a dosagem do hormônio antimülleriano (HAM), apesar de resultados conflitantes, vêm sendo utilizadas para prever a resposta adequada à estimulação ovariana com gonadotrofinas exógenas. De modo geral, valores do HAM menores que 0,5-1,0 ng/mL e CFA inferiores a cinco e sete folículos antrais e inibina B menor que 45 pg/mL sugerem reserva folicular diminuída. O HAM é produzido pelas células da granulosa de folículos pré-antrais e antrais com diâmetros menores que 7mm. Declinam com a idade e não são detectáveis na menopausa.

Diante da confirmação da IOP, os exames complementares podem ser solicitados para a investigação da etiologia, incluindo dosagem de TSH, T4 livre, antitireoperoxidase e antitireoglobulina, pesquisa de anticorpo anti-córtex adrenal e cariótipo. Um volume ovariano menor que 3 cm³ observado na ultrassonografia transvaginal é compatível com IOP. A biópsia ovariana não é recomendada para detecção de ooforite autoimune.

A IOP é indicação precisa de terapia hormonal que deve ser utilizada até a idade da menopausa (50 anos). Na ausência de contraindicações, a prescrição de estradiol transdérmico na dose de 100mcg/dia tem sido a terapia de escolha para mimetizar a faixa fisiológica e aliviar os sintomas (doses equivalentes: 10mcg de etinilestradiol, 1,25mg de estrógenos equinos conjugados e 2mg de estradiol oral). A via transdérmica é preferida à via oral pois esta apresenta maior potencial trombogênico. Se a paciente tem útero a adição de progesterona via oral por pelo menos 12 dias a cada mês é indicada para proteção endometrial. A terapia hor-

monal não tem efeito contraceptivo e as mulheres que não desejam engravidar devem ser alertadas sobre a possibilidade de gestação e a necessidade do uso métodos contraceptivos.

Estas mulheres devem ser incentivadas a manter hábitos de vida saudáveis que contribuam para minimizar o risco cardiovascular e a perda da densidade mineral óssea. Incluem a realização de exercício físico, ingestão diária adequada de cálcio (1200mg de cálcio elementar) e vitamina D (800UI) e dieta equilibrada para evitar obesidade. Nenhuma terapia demonstrou restaurar a função ovariana e a fertilidade. Para as pacientes que desejam ter filhos as opções seriam adoção e fertilização *in vitro* com doação de oócitos. A preocupação com o suporte psicológico após a revelação do diagnóstico não pode ser esquecida, pois esta condição leva a implicações com repercussões emocionais, como a infertilidade e percepção alterada da autoimagem. Assim, o aconselhamento e a orientação da paciente sobre a doença são pontos importantes do tratamento. A paciente deve ser informada de modo cuidadoso e sensível.

6.3. Síndrome de Sheehan

A síndrome de Sheehan ou necrose hipofisária pós-parto é uma doença atualmente rara resultante da necrose hipofisária causada por hemorragia severa durante ou após o parto associada a quadro de hipotensão e choque, embora já tenha sido descritos casos em mulheres sem histórico de hemorragia. O mecanismo fisiopatológico para explicar esta síndrome ainda é desconhecido. Tem sido proposto que a hemorragia pós-parto causaria vasoespasmo, trombose ou compressão vascular da artéria hipofisária superior, levando a graus variáveis de isquemia e necrose da glândula hipofisária aumentada de tamanho no período gestacional.

É uma doença que pode evoluir de forma lenta e progressiva, retardando o diagnóstico. Sintomas e sinais descritos em mulheres com síndrome de Sheehan incluem: amenorreia, ausência de lactação após o parto, não crescimento de pelos pubianos se realizou tricomia, fraqueza, fadiga, amenorreia, diminuição da libido, lentidão mental, anemia, hiponatremia, pele seca e sinais de envelhecimento precoce. A dosagem de FSH, PRL estão baixas (menores que 5mUI/mL) e os exames de imagem evidenciam sela túrcica vazia.

O tratamento consiste na reposição gradual dos hormônios deficitários, iniciando-se com uso de corticoides para reposição da insuficiência adrenal (prednisona na dose de 2,5-5 mg/dia). A disfunção tireoidiana é tratada como em todos os casos de hipotireoidismo. O hormônio de crescimento (GH) deve ser utilizado nas pacientes com deficiência de GH em doses que não ultrapassem 1 mg/dia. A reposição com estrogênio e progestagênio (ou somente estrogênio nas pacientes histerectomizadas) deve ser empregada, uma vez que o hipoestrogenismo prolongado aumenta o risco de osteoporose.

6.4. Amenorreia hipotalâmica (AH)

A amenorreia hipotalâmica é definida como ausência de menstruação devido à supressão do eixo hipófise-ovário sem evidências de anormalidades anatômicas ou doenças sistêmicas que justifiquem a disfunção hipotalâmica, sendo considerada um diagnóstico de exclusão. Trata-se de um distúrbio reversível relacionado a alterações na liberação pulsátil do GnRH, que nem sempre apresentam repercussões nas dosagens basais de

de LH e/ou FSH, os quais podem estar dentro dos limites de normalidade.

Vários fatores podem contribuir para a sua patogênese, incluindo distúrbios alimentares, exercício físico excessivo e estresse psicológico, e ainda pode estar associada a alterações psiquiátricas como a anorexia nervosa, bulimia e pseudociese; contudo muitas vezes não é possível relacionar a AH com nenhum fator precipitante.

Estes fatores podem levar ao aumento do hormônio liberador de corticotrofina (CRF) que, por sua vez, aumenta a secreção das beta-endorfinas e do hormônio adrenocorticotrófico, elevando os níveis de cortisol, levando a diminuição da secreção pulsátil do GnRH e dos pulsos de LH e FSH, redução dos níveis de estradiol e conseqüentemente amenorreia. A diminuição da leptina (relacionada à saciedade), que é sintetizada nos adipócitos, também contribui na patogênese, assim como o aumento do neuropeptídeo Y (que controla a ingestão alimentar), que inibem a secreção de GnRH.

A AH apresenta como quadro clínico a interrupção abrupta da menstruação por mais de seis meses em mulheres com menos de 30 anos de idade. Em geral são mulheres solteiras, hiperativas envolvidas com a ocupação profissional, com história de eventos estressantes definidos que precedem a alteração menstrual.

A AH pode estar associada à tríade da mulher atleta. Esta síndrome é caracterizada por deficiência energética, amenorreia e osteoporose, tendo como consequência complicações cardiovasculares. É uma condição observada com maior frequência em mulheres em que a atividade física está relacionada a esportes associados à magreza, como balé e corridas de média e longa distância. Ao contrário do exercício físico adequado que aumenta a massa óssea e a absorção de cálcio, o exercício físico excessivo leva ao hipoestrogenismo, que quando persistente por mais de um ano leva a perda de 2-5% de massa óssea nos primeiros três a cinco anos, e conseqüentemente osteopenia e osteoporose. Os fatores responsáveis pela diminuição da densidade de massa óssea na AH são devidos aos baixos níveis de fator de crescimento similar a insulina (IGF-1), altos níveis de cortisol e insulina.

Ao exame físico, não apresentam hiperandrogenismo, galactorreia ou disfunção da tireoide. Ao exame ginecológico podemos observar mucosa vaginal hipotrófica. A dosagem do FSH pode estar normal (5-20 mUI/mL) ou abaixo do normal (menores que 5mUI/mL), com níveis de FSH maiores que do LH, quando este é dosado, enquanto que os níveis de TSH e PRL se encontram dentro da normalidade. A densitometria óssea pode ser solicitada se a paciente apresenta hipoestrogenismo persistente após um ano de amenorreia. Se os valores de FSH estiverem baixos com PRL normal acompanhados de sintomas neurológicos (cefaleia persistente ou distúrbios do campo visual), recomenda-se exames de imagem da hipófise.

O tratamento da AH depende do fator relacionado à amenorreia e envolve o incentivo à reabilitação nutricional, redução dos exercícios físicos extenuantes e diminuição dos fatores de estresse. A abordagem multidisciplinar incluindo o acompanhamento pelo nutricionista, psicólogo, psiquiatra e a terapia cognitiva comportamental facilitam a aceitação das mudanças. A maioria das pacientes volta a menstruar com as mudanças no estilo de vida, o ganho de peso e correção do déficit nutricional.

Se a ovulação não ocorrer e a menstruação não for restaurada após seis meses na paciente que não de-

seja engravidar, está indicado o uso de estrogênios administrados por via oral, transdérmica ou percutânea, se não existir contraindicação para seu uso. A terapia com estradiol transdérmico ou percutâneo associada à progesterona micronizada (se a paciente tiver útero) constitui a opção mais adequada nas pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico. Os estrogênios administrados por estas vias têm como vantagem estabelecer níveis plasmáticos de estradiol mais estáveis, que permanecem constantes, permitindo a avaliação da dosagem de E2; além de proporcionar uma eficácia terapêutica com doses menores. Evitam ainda a primeira passagem hepática e a degradação enzimática no trato gastrointestinal, não suprimindo o IGF-1 e não interferindo nos níveis de GH.

Pode-se utilizar o estrogênio equino conjugado na dose de 0,6 – 1,25 mg ao dia, ou seja, dois comprimidos de 0,3 mg, 17-beta estradiol micronizado 1 – 2 mg/dia, estradiol transdérmico 50-100 µg/dia, valerato de estradiol 2 mg/dia uso contínuo. Após dois a três meses de uso estrogênios, associa-se um progestagênio com o objetivo de que os receptores de estrogênios e progesterona sejam restabelecidos. Pode-se utilizar o acetato medroxiprogesterona 10 mg/dia, didrogesterona 10-20 mg/dia ou progesterona micronizada 200-400 mg/dia, por 12 a 14 dias mensalmente.

Se a paciente é sexualmente ativa, os contraceptivos hormonais orais (CHO) em baixa dose devem ser utilizados e a paciente deve ser informada que a amenorreia pode persistir após sua descontinuação. Entretanto, o uso de CHO nas atletas com amenorreia com intuito de melhorar a densidade mineral óssea e prevenir fraturas ainda não está bem estabelecido, uma vez que a maioria dos estudos não mostrou esse benefício. Além disso, a reposição de estrogênio sem correção do estado nutricional não reverte a perda óssea e, portanto, não deve ser prescrita com essa finalidade.. Estas mulheres parecem ser sensíveis à inibição do eixo hipotálamo-hipofisário, sendo então recomendada a utilização de métodos contraceptivos de barreira.

A ingestão de cálcio 1000 mg/dia e vitamina D 400-1000 UI ao dia é recomendada se a paciente tem risco de osteoporose. Os bisfosfonatos não devem ser utilizados por vários fatores, incluindo a retenção esquelética da droga por longos períodos, com a meia vida maior que 10 anos, e o desconhecimento do seu potencial efeito teratogênico e dos efeitos a longo tempo na densidade mineral óssea em pacientes com AH.

Se a paciente deseja engravidar e apresenta sangramento de privação com o uso de progestagênio (progesterona micronizada 200 mg/dia ou didrogesterona 10-20 mg/dia por sete dias ou acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia por dez dias), pode-se utilizar o citrato de clomifeno (CC) na dose de 25-50 mg/dia por cinco dias após o sangramento de privação para induzir ovulação. Caso a paciente não responda ao tratamento com CC ou não apresente sangramento de privação após uso de progestagênio, está indicada estimulação ovariana com gonadotrofinas ou realização de técnicas avançadas de reprodução humana assistida. O uso do GnRH de modo pulsátil por meio de bomba de autoinfusão é o mais fisiológico, apresentado taxa de ovulação de 90% e concepção de 30%, mas é um método ainda não disponível no Brasil.

Bibliografia

Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2013;87(11):781-788.

Conforti A, Alviggi C, Mollo A. The management of Asherman Syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:118.

Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea – an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):812-824.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Current Evaluation of Amenorrhea. *Fertil Steril* 2008;90(3):S219-S225.

Chiavaroli V, D'adamo E, Diesse L, et al. Primary and secondary amenorrhea. Available at: www.inthechopen.com. Accessed August 2016.

Gordon CM. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2010;363: 365-371.

The American College of Obstetricians and Gynecologists. Womens Health Care Physicians. Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women. 2014. (Committee Opinion; n. 605). Available at: <http://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Adolescent-Health-Care/co605.pdf?dmc=1&ts=20151204T0655010121>. Accessed August 2016.

Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarząbek-Bielecka G, et al. Functional hypothalamic amenorrhea – diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol Polska* 2015;66(5):252-260.

Barrack MT, Akerman KE, Gibbs JC. Update on the female athlete triad. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2013;6:195-201.

Welt CK, Barbieri K. Etiology, diagnosis, and treatment of secondary amenorrhea. *Uptodate* 2007;15(3). Available at: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-secondary-amenorrhea>. Accessed August 2016.



Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-65318-40-2



9 788565 318402