

Amenorréias com Características Sexuais Presentes

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia*

Elaboração Final: 15 de junho de 2006

Participantes: Marcondes JAM, Hayashida SA

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

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foi feita uma pesquisa de referências bibliográficas na base de dados PubMed (*National Library of Medicine*), utilizando os termos relacionados com amenorréia. Foram selecionados os artigos mais relevantes publicados nos últimos cinco anos. A partir de citações encontradas nesses artigos, foi feita a consulta a outros artigos. Alguns estudos anteriores a esta data, de grande importância, também foram incluídos a partir de consulta às referências citadas nos estudos pesquisados ou em livros-texto.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Determinar uma propedêutica para as pacientes com amenorréia com características sexuais presentes.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O objetivo desta diretriz é a amenorréia em pacientes com características sexuais presentes e completas. A presença de características sexuais secundárias indica que houve uma maturação adequada e harmoniosa do eixo gonadotrófico com os demais eventos que caracterizam a puberdade e que esse eixo continua íntegro, enquanto que a ausência ou regressão parcial das características sexuais secundárias (hipogonadismo) indica a situação atual do eixo. Assim, a amenorréia pode ocorrer associada ou não ao hipogonadismo, podendo ser este hipo ou hipergonadotrófico, caracterizados por uma concentração de FSH normal ou elevada ($> 40 \text{ UI/L}$)¹(A), respectivamente.

Três grupos devem ser considerados, de acordo com o mecanismo fisiopatológico básico: insuficiência ovariana primária, alterações anatômicas e anovulação crônica, com ou sem estrógeno presente (Tabela 1). Dados da história e exame físico orientam para o diagnóstico, devendo a investigação proposta ser adaptada a cada paciente. Em qualquer situação, a gravidez deve ser descartada ou confirmada, por meio de dosagem de $\beta\text{-Hcg}$ ²(B).

Classicamente, após descartar a gravidez, a avaliação se inicia com a determinação do estado estrogênico da mulher e da integridade das estruturas anatômicas envolvidas no sangramento menstrual. Isso pode ser feito por meio da administração de progestágeno (acetato de medroxiprogesterona na dose de 10mg/dia, por cinco dias consecutivos)³(D). Se a concentração de estrógeno endógeno for adequada e não houver anormalidades anatômicas, ocorrerá sangramento, indicando que o endométrio estava adequadamente estrogeneizado. Já nas pacientes com insuficiência ovariana e defeitos anatômicos não haverá sangramento, enquanto que nas com anovulação crônica, se houver sangramento, o fluxo é mínimo (Tabela 1).

AMENORRÉIA ASSOCIADA A DEFEITOS ANATÔMICOS

A amenorréia primária é regra nesse grupo. Uma vez que o eixo gonadotrófico apresenta-se funcionalmente íntegro (avaliado laboratorialmente por meio de dosagem de FSH normal), ocorre

Tabela 1

Etiologias da amenorréia com característica sexual presente

- I. Amenorréia associada a defeitos anatômicos
 1. Com endométrio íntegro
 - 1.1. Fusão idiopática dos grandes lábios
 - 1.2. Himen imperfurado
 - 1.3. Septo vaginal transverso
 - 1.4. Doenças da vagina ou cérvix
 2. Endométrio ausente ou pouco desenvolvido
 - 1.1. Síndrome de Rokitansky
 - 1.2. Agenesia congênita
 - 1.3. Síndrome de Asherman
 - 1.4. Hipoplasia de endométrio
- II. Insuficiência ovariana prematura
 1. Anormalidades cromossômicas
 2. Ooforite auto-imune
 3. Secundária a quimioterapia, radioterapia ou infecções
 4. Mutações do receptor de gonadotrofinas
- III. Anovulação crônica
 1. Com estrógeno presente
 - 1.1. Síndrome dos ovários policísticos
 - 1.2. Síndrome de Cushing
 - 1.3. Disfunções tireoidianas
 - 1.4. Forma não clássica de hiperplasia adrenal
 - 1.5. Tumores virilizantes
 2. Com estrógeno ausente

ovulação, podendo se manifestar através de dor abdominal ou sintomas pré-menstruais. Nas pacientes que apresentam endométrio íntegro, dor pélvica pode estar presente decorrente do refluxo da descamação do endométrio para a cavidade pélvica⁴(C). Já nas pacientes com endométrio ausente ou pouco desenvolvido, a dor pélvica cíclica estará ausente. Embora dados de história e achados no exame físico possam sugerir o diagnóstico, a presença de defeitos anatômicos deve ser confirmada com o auxílio de métodos apropriados de imagem.

INSUFICIÊNCIA OVARIANA PREMATURA

Consiste na ocorrência de amenorréia e hipogonadismo hipergonadotrófico antes dos 40 anos de idade⁵(D). A associação de amenorréia e FSH > 40 UI/L, em duas dosagens separadas, deve alertar para esse diagnóstico¹(A). Caso o processo desencadeante da insuficiência ovariana se instale antes da maturação completa do eixo gonadotrófico, teremos um quadro de amenorréia em um paciente com características sexuais secundárias ausentes ou incompletas. Quando o

comprometimento ovariano ocorrer após a maturação completa do eixo gonadotrófico, teremos uma paciente com amenorréia secundária e características sexuais secundárias presentes, embora possa ocorrer, dependendo do tempo de evolução, regressão parcial das mesmas. Apesar de um número significativo dessas pacientes apresentar um desaparecimento de folículos em uma velocidade acelerada sem causa aparente, as seguintes etiologias e métodos diagnósticos devem ser considerados:

- Anormalidades cromossômicas, que podem ser detectadas em uma minoria de pacientes, especialmente 45X, 47XXY e mosaicismos envolvendo diferentes combinações⁶(B).
- Ooforite auto-imune, isolada ou associada à síndrome poliglandular tipo I, sendo seu diagnóstico sugerido pela determinação de anticorpos-antiovário, com uma incidência elevada de resultados falso-positivos, ou pela biópsia de ovário⁷(A), que envolve procedimento cirúrgico e de questionável aplicação clínica⁸(B).
- Secundária à quimioterapia, radioterapia ou infecções.
- Mutações do receptor de gonadotrofinas, com aumento isolado de LH⁹(C) ou FSH¹⁰(C).

ANOVLUAÇÃO CRÔNICA

É a causa mais comum de amenorréia com características sexuais presentes, podendo ser subclassificada de acordo com a resposta à administração de progestágeno, em anovulação crônica com estrógeno presente (quando ocorre sangramento) ou com estrógeno ausente (sangramento mínimo ou ausência de sangramento).

ANOVLUAÇÃO CRÔNICA COM ESTRÓGENO PRESENTE

Tem como etiologias e critérios diagnósticos ou exames de rastreamento:

- Síndrome dos ovários policísticos: Presença de 2 dos 3 requisitos: 1. distúrbio menstrual, 2. hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne, alopecia androgênica) ou hiperandrogenemia e 3. ovários policísticos ao ultra-som¹¹(D).
 - Síndrome de Cushing: cortisol urinário elevado¹²(D).
 - Disfunções tireoidianas: TSH elevado (hipotireoidismo) ou suprimido (tireotoxicose)¹³(C).
 - Formas não clássicas de hiperplasia adrenal congênita: para a deficiência da 21-hidroxilase, 17-hidroxiprogesterona > 17 ng/mL 60 minutos após estímulo com 250 µg de 1-24(ACTH)¹⁴(C) ou 17-hidroxiprogesterona basal > 5 ng/mL em pool de três amostras coletadas a cada 15 minutos, independente da fase do ciclo menstrual¹⁵(B). Para as deficiências de 3β-hidroxiesteróide desidrogenase e 11β-hidroxilase, não há critérios definidos.
 - Tumores virilizantes do ovário ou adrenal, estando presentes as manifestações de hiperandrogenismo com virilização (acne, hirsutismo, alopecia androgênica, amenorréia, clitoromegalia, hipertrofia muscular com distribuição masculina e engrossamento da tonalidade da voz) e testosterona total > 200 ng/dL¹⁶(D).

ANOVULAÇÃO CRÔNICA COM ESTRÓGENO AUSENTE

Tem como mecanismo o comprometimento da secreção de gonadotrofinas, estando a sua concentração normal ou diminuída. A amenorréia pode ser primária ou secundária e o hipogonadismo, em geral, está presente. Pode ter uma etiologia orgânica ou funcional, sendo que o diagnóstico deste último grupo é quase que de exclusão, sendo fundamentais os dados de história.

- Tumores das regiões selar e paraselar, neoplásicos ou não: associação de sintoma neurológico local (cefaléia e distúrbio visual), diabetes insípido e deficiência de gonadotrofinas, isolada ou concomitante a outras deficiências de hormônios hipofisários¹⁷(B). Em geral, o resultado do estudo dos métodos de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética da região selar e paraselar) pode sugerir a etiologia.
- Síndrome de Sheehan: história do início da amenorréia no período pós-parto associado a agalactia. A deficiência hormonal é múltipla, estando caracteristicamente presente a hipoprolactinemia, e o hipogonadismo é clinicamente de moderada a importante intensidade¹⁸(C).
- Secundário à radioterapia, situação em que o hipogonadismo, assim como outras deficiências hormonais, se instala de maneira lenta e progressiva, estando caracteristicamente ausente o diabetes insípido¹⁹(C) ou trauma, com instalação súbita da amenorréia no período pós-trauma, podendo-se acompanhar de diabetes insípido²⁰(C).
- Deficiência isolada de gonadotrofinas ou associada a anosmia/hiposmia (Síndrome de Kallmann), podendo esta última hipótese ser confirmada pela ressonância nuclear magnética (ausência de bulbos olfatórios). Infreqüentemente, pacientes portadoras de deficiência isolada de gonadotrofinas apresentam desenvolvimento de características sexuais secundárias²¹(C).
- Secundária a distúrbio alimentar ou atividade física intensa. Perda acentuada de peso (25% abaixo do peso habitual) associado a uma distorção da imagem corporal caracteriza a anorexia nervosa²²(D), enquanto que a presença de episódios de compulsão alimentar seguida de períodos de restrição, indução de vômitos ou abuso de laxativos ou diuréticos caracterizam a bulimia nervosa²²(D), situações em que freqüentemente está presente o hipogonadismo hipogonadotrófico de intensidade variável. Da mesma maneira, a prática de atividade física intensa também pode associar-se a um distúrbio do eixo gonadotrófico²²(D). Essas situações ocorrem mais freqüentemente em adolescentes e mulheres adultas jovens, podendo a amenorréia ser primária ou secundária.
- Secundária a hiperprolactinemia: Das diversas causas de hiperprolactinemia, as mais freqüentes têm por etiologia o uso de medicações, tumores hipofisários secretores de prolactina e idiopática.

Duas situações devem ser consideradas em mulheres portadoras de hiperprolactinemia, principalmente quando houver dissociação entre quadro clínico e nível de prolactina: a macroprolactinemia e o efeito gancho.

- Macroprolactinemia: em geral, presente em mulheres assintomáticas com prolactina elevada. Consiste no predomínio de moléculas de prolactina de alto peso molecular, que, em geral, são desprovidas de atividade biológica²³(D).
- Efeito gancho: situação inversa, onde mulheres com galactorréia e distúrbio menstrual apresentam prolactina normal ou pouco elevada. Trata-se de um artefato técnico que ocorre quando se utiliza ensaio imunométrico realizado em uma etapa. Nessa situação, a amostra deve ser diluída para se determinar a concentração real da prolactina²²(D).
- Amenorréia funcional, também denominada de amenorréia hipotalâmica funcional, sendo um diagnóstico de exclusão e responsável por 1/3 dos casos de amenorréia.

REFERÊNCIAS

1. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3615-21.
2. Wilcox AJ, Baird DD, Dunson D, McChesney R, Weinberg CR. Natural limits of pregnancy testing in relation to the expected menstrual period. *JAMA* 2001;286:1759-61.
3. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *William Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia:WB Saunders; 1998.p. 751-817.
4. Soules MR. Adolescent amenorrhea. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:1083-103.
5. Conway GS. Premature ovarian failure. *Br Med Bull* 2000;56:643-9.
6. Devi AS, Metzger DA, Luciano AA, Benn PA. 45,X/46,XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1998;70:89-93.
7. Novosad JA, Kalantaridou SN, Tong ZB, Nelson LM. Ovarian antibodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled evaluation. *BMC Womens Health* 2003;3:2-7.
8. Khastgir G, Abdalla H, Studd JW. The case against ovarian biopsy for the diagnosis of premature menopause. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:96-8.
9. Latronico AC, Anasti J, Arnhold JJ, Rapaport R, Mendonça BB, Bloise W, et al. Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 1996;334:507-12.
10. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995;82:959-68.
11. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
12. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5593-602.
13. Caldwell G, Kellett HA, Gow SM, Beckett GJ, Sweeting VM, Seth J, et al. A new strategy for thyroid function testing. *Lancet* 1985;1:1117-9.
14. Bachega TA, Billerbeck AE, Madureira G, Marcondes JA, Longui CA, Leite MV, et al. Molecular genotyping in Brazilian patients with the classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4416-9.

15. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:915-25.
16. Lobo RA. Ovarian hyperandrogenism and androgen-producing tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:773-805.
17. Ozgen T, Oruckaptan HH, Ozcan OE, Acikgoz B. Prolactin secreting pituitary adenomas: analysis of 429 surgically treated patients, effect of adjuvant treatment modalities and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:1287-94.
18. Barkan AL. Pituitary atrophy in patients with Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci* 1989; 298:38-40.
19. Lam KS, Tse VK, Wang C, Yeung RT, Ma JT, Ho JH. Early effects of cranial irradiation on hypothalamic pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:418-24.
20. Eledrise MS, Urban RJ, Lieberman JA. Brain injury and neuroendocrine function. *The Endocrinologist* 2001;11:275-81.
21. Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M, Hayes FJ, Valkenburgh SB, Schipani E, et al. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1532-8.
22. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
23. Vieira JGH, Nishida SK, Lombard MT, Kasamatsu TS. Desenvolvimento de um ensaio imunofluorimétrico para a dosagem de prolactina sérica e identificação de isoformas circulantes. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1996;40:187-92.