



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Affoue Prisca M. Stanislas Yao
Alexsandro M. da Silva e Silva
Angelo Croda Chies
Arthur Bogorny Fiegenbaum
Artur Fogliato Santana
Bárbara Ribeiro
Bruna de Queiroz Correia
Bruna Mielczarski
Bruna Rambo
Bruno Rabolini
Clara Krummenauer Maraschin
Débora Marques de Araújo
Douglas R. da Rosa Pinheiro
Eduarda Goldani R. Peixoto
Eduardo Artico
Eduardo Castelli Kroth
Eduardo Priesnitz Friedrich
Eric Marques Januário
Gabriel Alves Marconi
Gabriel da Silva
Gabriel Petrolli
Gabriela Figueiredo Güntzel
Gabriela Viana
Giovanna Sandi
Giulia Menegon Moura Loureiro
Graziella Nunes Peixoto
Guilherme Garcia
Guilherme Strieder de Oliveira

Marcelo do Prado Malagutti
Henrique Paz
Igor Luiz dos Santos Kessler
Jerry Eduardo de A. de Bairos
João Pedro Lubianca
Juliana da Silva Uhlmann
Juliane Leticia Miranda Cruz
Kelly Ane Pinto dos Santos
Laura Lacroix
Leonardo da Costa Meireles
Lethicia Campos Ferraro
Maikson Ferreira Mendes
Manoella Borges S. Gonçalves
Manoella Guatimuzim T. da Silva
Marcelo Bender Angst
Maria Elisa Soares Machado
Mariana de Cássia P. Monteiro
Mariana Marchezan Menezes
Marilza Vallejo Belchior
Marina Abs da Cruz Rodrigues
Matheus Tomazzoni
Mauro Henrique Lehugeur Gross
Morgana L. de Souza Carvalho
Yasmine M. Carneiro Monteiro
Natália Mainardi
Nicolas Borba de Lourenço
Paula Machado Aguiar
Pedro Carlos Fritscher Júnior
Roberto Biselo

Rochanne Figini Maciel
Ronaldo Legati Júnior
Sarah Maria dos Santos Ahne
Shanna Luiza de Castro
Sofia Pacheco
Stéfani Küster
Thalia Michele Vier Schmitz
Victoria Etchart dos Santos
Vitória Sonda Gazzi
Yasmim Santana de Almeida
Monitores PPSM 2020/1
Ana Carolina Tenório de Oliveira
Bárbara Luiza Bernardi
Giovanna Sandi Maroso
Laura Motta Belan
Letícia Zanotelli Fernandes
Professores
Adriani Oliveira Galão
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Edimárlei Gonsales Valério
Jaqueline Neves Lubianca
Jorge Villanova Biazús
Márcia Luiza M. Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Ricardo Francalacci Savaris
Sérgio H. A. Martins Costa
Solange Garcia Accetta
Suzana Arehart Pessini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Porto Alegre 2021
UFRGS

U58p Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.
Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2024/1 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Jaqueline Neves Lubianca e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2021.

218p.

ISBN: 978-65-00-23400-8

E-Book: 978-65-00-23394-0

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Lubianca, Jaqueline Neves, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
(Bibliotecária Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
FAMED – UFRGS
Rua Ramiro Barcellos, 2400/2º andar
CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS
E-mail: dgo@ufrgs.br

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Apoio: CESGO - Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia/HCPA

Imagens da capa: www.pexels.com por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyán Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

Amenorreias secundárias: uma revisão narrativa

*Angelo Croda Chies
Guilherme Strieder de Oliveira
Marcelo do Prado Malagutti
Matheus Tomazzoni
Ana Carolina Tenório de Oliveira
Solange Garcia Accetta*

O ciclo menstrual, bem como a sua regularidade, são parâmetros fundamentais na avaliação do estado de saúde da mulher. Nesse sentido, a amenorreia (falta de menstruação) é um importante sinal clínico que deve ser explorado minuciosamente, uma vez que pode ser indicativo de doenças que envolvam o sistema neuroendócrino do ciclo menstrual ou de alguma alteração do endométrio e do sistema canalicular. Tal condição pode ser classificada de duas formas: amenorreia primária e amenorreia secundária. A primária é caracterizada pela não ocorrência de menarca até os 16 anos de idade, mas com presença de caracteres sexuais secundários, ou a não ocorrência de menarca até os 14 anos e sem o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários. Já a secundária é a cessação de um ciclo menstrual previamente regular por um período de 3 meses ou a cessação de um ciclo menstrual previamente irregular por um período de 6 meses [1].

Aprofundando a análise sobre amenorreia secundária, esta é uma circunstância que atinge cerca de 1,8 a 3% da população geral e que costuma gerar bastante ansiedade na paciente, devido à preocupação com a possibilidade de uma gravidez indesejada ou com a associação a alguma doença grave. O diagnóstico da etiologia da amenorreia é fundamental para direcionar o manejo clínico e o tratamento da condição de base. A partir disso, as causas de amenorreia secundária são divididas em quatro subgrupos: causas canaliculares, causas ovarianas, causas hipofisárias e causas hipotalâmicas.

O presente trabalho visa, brevemente, revisar o manejo clínico de uma paciente que se apresenta com amenorreia secundária, a partir da análise de sinais semiológicos e laboratoriais como forma de diagnosticar a causa de base. Além disso, busca-se também realizar uma revisão literária sobre as principais causas etiológicas, com suas respectivas apresentações, prognósticos e tratamentos.

Abordagem inicial: anamnese

Ao iniciar a investigação das amenorrias secundárias, o médico deve coletar uma história clínica detalhada e realizar um exame físico completo, a fim de extrair fatores de risco e levantar hipóteses diagnósticas iniciais. Durante a anamnese, deve-se investigar os padrões do ciclo menstrual da paciente, o histórico de amamentação e o tempo de desenvolvimento das mamas e dos pelos pubianos. Questionamentos acerca de hemorragia pós-parto, infecção endometrial e manipulação uterina devem ser realizados com o intuito de verificar a origem uterina da amenorreia. Além disso, a investigação de medicamentos em uso deve ser realizada, buscando identificar descontinuação ou recente iniciação de contraceptivos orais, uso prolongado de contraceptivos de baixa dosagem, utilização de drogas androgênicas em altas doses e uso de drogas que aumentam a concentração de prolactina, como antipsicóticos e metoclopramida. O histórico de fraturas, a presença de doenças crônicas e a realização de sessões de quimioterapia também devem ser questionadas na coleta da história.

Abordagem inicial: exame físico

Durante o exame físico, o médico deve analisar os dados relativos à altura e ao peso da paciente, além de estimar índice de massa corporal (IMC). Aproximadamente 50% das pacientes com SOP apresentam $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, ao passo que pacientes com amenorreia secundária e $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ geralmente apresentam amenorreia funcional hipotalâmica, associada a distúrbios dietéticos e distúrbios extenuantes. Ademais, a paciente deve ser examinada para a identificação de hirsutismo, acne, estrias, *acantose nigra* e vitiligo. As mamas devem ser examinadas para identificação de galactorreia e a vulva deve ser examinada para sinais de deficiência estrogênica, os quais podem estar relacionados à falência ovariana.

Os sintomas de hiperandrogenismo sugerem SOP. Desenvolvimento normal das mamas indica presença de estrogênio circulante.

Exames complementares

Quanto aos exames laboratoriais, deve-se, em primeiro lugar, descartar gravidez, a qual representa a causa mais comum de amenorreia secundária. Nesse sentido, a solicitação de um exame beta-hCG é fundamental, uma vez que a presença de sangramentos menstruais não exclui gravidez. Ademais, a partir da dosagem sérica dos hormônios folículo-estimulante (FSH), luteinizante (LH), tireoestimulante (TSH) e prolactina (PRL), pode-se diagnosticar a maioria das causas endócrinas de amenorreia secundária, como é demonstrado na figura 1. A dosagem de testosterona livre e total, juntamente à dosagem do sulfato de dehidroepiandrosterona podem ser solicitados diante de suspeita de hiperandrogenismo. A dosagem de prolactina busca excluir hiperprolactinemia. A dosagem de FSH e TSH, busca identificar, respectivamente, falência ovariana e doenças tireoidianas. O teste da progesterona pode ser realizado para verificação da presença de estrogênio suficiente circulante. Caso o teste seja positivo, ou seja, caso haja hemorragia de privação após 2 a 7 dias do fim da administração de acetato de medroxiprogesterona, pode-se concluir que a causa de amenorreia é anovulação. Ainda, com um teste de progesterona positivo, é possível confirmar que o ovário secreta normalmente estrogênios, que o endométrio se prolifera em resposta a estrogênios circulantes e que o trato genital é competente. Por outro lado, se o teste for negativo, ou seja, se não houver hemorragia de privação, algumas possibilidades podem ser levantadas: a paciente pode estar grávida; as vias de drenagem podem estar obstruídas ou o útero pode estar ausente; pode haver a inexistência de endométrio; a dosagem de estradiol pode estar muito diminuída, simulando uma situação de hipogonadismo. Uma alternativa ao teste da progesterona é a dosagem do estradiol sérico.

O teste de estrogênio + progestágeno é uma opção adicional quando houver um teste de progesterona negativo e exclusão de outras causas de amenorreia. Tal teste consiste na administração de um estrogênio para induzir proliferação, seguido de um progestágeno para induzir decidualização, permitindo identificar se o fluxo menstrual é ausente por inoperância dos

órgãos alvos ou por ausência de proliferação endometrial induzida por estrogênio. Um teste negativo sugere amenorreia de causa uterina, ao passo que um teste positivo sugere cavidade endometrial normal e prosseguimento de investigação.

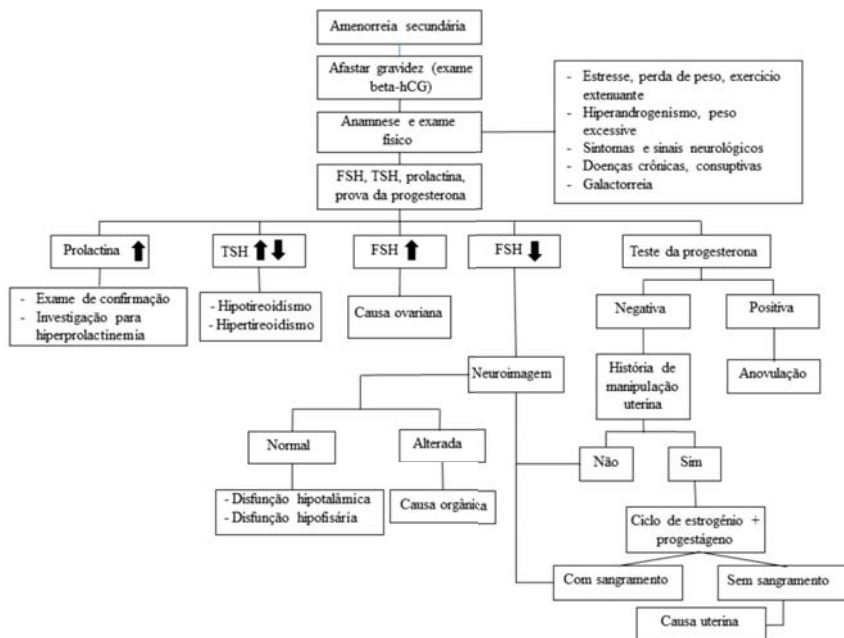


Figura 1: Roteiro de investigação das amenorreias secundárias. Adaptado de: Freitas, F; Menke, C. H.; Rivoire, W. A.; Passos, E. P. Rotinas em Obstetrícia: 6ª edição, p. 659, 2011.

Dentre os exames radiográficos que podem ser solicitados, ressaltam-se: RX, ressonância magnética das adrenais e do cérebro e ultrassonografia pélvica. O RX busca identificar possíveis fraturas. Ressonância magnética das adrenais e do cérebro visa a identificar possíveis tumores, enquanto a ultrassonografia da pelve analisa a morfologia dos órgãos pélvicos, a presença de ovários policísticos e a presença de tumores secretores de androgênios nos ovários. A cariotipagem pode ser solicitada para avaliação da Síndrome de Turner.

Etiologias, diagnóstico e manejo

Conhecer as principais causas de amenorreia secundária é fundamental para nortear o raciocínio clínico e rastrear cada uma delas. Desse modo, facilita-se a condução da anamnese e do exame físico, a solicitação de exames complementares e a escolha de um tratamento eficaz. Existem várias causas da amenorréia secundária, uma vez que o ciclo menstrual é regulado por diversos hormônios, os quais estão vinculados a diferentes eixos fisiológicos. Em seguida, abordaremos separadamente esses principais eixos, analisando, para cada um deles, as principais etiologias de amenorreia secundária, as etapas diagnósticas e o manejo individualizado à paciente.

Causas ovarianas

Disfunção ovariana é uma importante causa de amenorreia secundária. Nesse sentido, o ovário não responde adequadamente ao estímulo gonadotrófico e deixa de produzir estrogênio suficiente para o crescimento endometrial, instaurando-se um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico. Dentre as mulheres com amenorreia secundária que não estão grávidas, 40% apresentam alterações da função ovariana [2]. Múltiplas etiologias têm como sua causa a disfunção ovariana. As principais são: falência ovariana precoce, tumor ovariano da granulosa, síndrome dos ovários resistentes (Síndrome de Savage), síndrome dos ovários policísticos, dentre outras. Ainda, pode ser que doenças autoimunes levem à falência ovariana. Doença de Addison, *miastenia gravis*, doenças da tireoide, *diabetes mellitus*, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide são algumas das doenças que podem resultar em amenorreia secundária por disfunção ovariana [3, 4] O diagnóstico precoce e a instituição do tratamento correto aumentam a possibilidade de reversibilidade do quadro de falência ovariana.

Dentre as alterações genéticas que afetam a função ovariana, deflagrando amenorreia secundária, destacam-se as anormalidades numéricas e estruturais relacionadas ao cromossomo X, as quais podem ocorrer isoladamente ou associadas a mosaicismos. Genes do cromossomo X localizados na porção proximal do braço curto e entre as bandas q13 e q26 do braço longo estão relacionados à função gonadal [5].

Outra importante causa multifatorial de amenorreia secundária, a qual pode ser enquadrada em múltiplos espectros etiológicos, é a síndrome dos ovários policísticos (SOP). Essa síndrome é caracterizada por um quadro de anovulação crônica e hiperandrogenismo, em razão de problemas no sistema de feedback do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Sabe-se que as células da teca do folículo antral são responsáveis pela síntese de androgênios, a exemplo da androstenediona e da testosterona. Essa síntese é mediada pela interação do LH com os receptores de LH presentes nessas células. Por outro lado, a conversão destes androgênios em estradiol é realizada pelas células da granulosa, as quais apresentam maior expressão de receptores para FSH. Haja vista que pacientes com SOP apresentam diminuição dos níveis de FSH e aumento dos níveis de LH, deflagra-se, nessas pacientes, uma situação de hiperandrogenismo ovariano. Manifestações clínicas comuns a essa síndrome são amenorreia ou oligomenorreia, hirsutismo, acne, *acantose nigra*, obesidade, infertilidade e ovários micropolicísticos à ultrassonografia.

Diagnóstico

Durante a realização da anamnese e do exame físico, o clínico deve se atentar para sintomas climatéricos de deficiência estrogênica, a exemplo de fogachos, secura vaginal e diminuição de libido, os quais podem ser indicativos de etiologia ovariana ou menopausa. Uma vez que as etiologias ovarianas são caracterizadas por quadros de hipogonadismos hipergonadotróficos, nos exames laboratoriais esperam-se dosagens elevadas de FSH e dosagens baixas de estrogênio. Para confirmação, dois exames devem ser solicitados dentro de um mês.

Em pacientes com insuficiência ovariana precoce (IOP) e idade inferior a 30 anos, deve ser realizada a cariotipagem, uma vez que mosaicismos e outras alterações podem estar presentes, apesar da maior parte das pacientes possuírem 46XX. Caso seja identificado mosaicismos com presença de cromossomo Y, haverá indicação para gonadectomia, devido ao risco aumentado de gonadoblastoma. Acima de 30 anos, o cariótipo não é uma exigência, pois os tumores gonadais ocorrem predominantemente

antes dos 20 anos, podendo ocorrer também na faixa dos 20 a 30 anos. Durante a anamnese, é fundamental tentar diferenciar a IOP familiar da IOP esporádica. Mulheres com histórico familiar de IOP têm risco aumentado para o desenvolvimento da condição quando comparadas a mulheres sem história familiar de IOP.

No caso da SOP, é essencial salientar que o diagnóstico correto da SOP depende de uma boa abordagem clínica, com anamnese e exame físico completos. Apesar das múltiplas diretrizes diagnósticas de SOP, é consenso que o diagnóstico deve se basear na presença de pelo menos dois dentre os seguintes três sinais: anovulação crônica, hiperandrogenismo (clínico ou biológico) e ovários policísticos. O critério de NIH/NICHD (National Institute of Health/ National Institute of Child Health and Human Development) exige a presença de hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e disfunção menstrual; o critério de Rotterdam de 2004 considera a alteração morfológica de ovários policísticos para diagnóstico; o critério da Androgen Excess Society de 2006 exige hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e disfunção ovariana associada ou não com ovários policísticos [6].

Tratamento

Dentre as condutas de tratamento da falência ovariana, a terapia de reposição hormonal com estrogênios e progestogênio pode ajudar a reduzir os sintomas vasomotores associados, a perda da densidade mineral óssea e o risco de doenças cardiovasculares. Esse tratamento endocrinológico deve ser realizado até o período natural da menopausa. A anticoncepção também é indicada para as pacientes que não apresentam esgotamento total da reserva de folículos.

Por outro lado, é fundamental salientar que não existe um tratamento universal disponível para a SOP e, portanto, um foco individualizado em cada paciente deve ser considerado. A conduta deve, então, considerar os desejos reprodutivos da paciente e controlar as manifestações clínicas associadas, como irregularidade menstrual, hiperandrogenismo e infertilidade. O teste da progesterona pode ser utilizado para induzir a menstruação e tranquilizar a paciente. Não há tratamento farmacológico direcionado especificamente ao tratamento da síndrome (7).

Na abordagem terapêutica é importante individualizar as pacientes e estabelecer plano de atividade física regular e manutenção do peso dentro da normalidade. A escolha de tratamento farmacológico será feita de acordo com as necessidades de cada paciente. Para pacientes com sintomas de ciclos menstruais irregulares (oligomenorreia, amenorreia) e manifestações androgênicas o tratamento pode ser iniciado com contraceptivo hormonal combinado, porém naquelas que desejam gestar, medicações que favorecem a retomada de ciclos regulares (metformina) ou drogas indutoras da ovulação devem ser consideradas.

Causas canaliculares

O fluxo menstrual normal e regular é o resultado final de uma série de estímulos do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano que resulta então na descamação do endométrio. No caso das amenorreias de etiologia canalicular, o problema está na falha de proliferação endometrial ou na exteriorização do sangue menstrual por obstrução do trajeto.

Tendo em vista essas etiologias, a maior parte delas é resultado de malformações dos ductos de Müller (responsável pela formação do útero, trompas e 2/3 superiores da vagina) ou outras alterações congênitas, resultando assim em causas de amenorreia primária. No contexto da amenorreia secundária, as etiologias são menos variadas, podendo-se destacar a síndrome de Asherman, estenose cervical e metrose de receptividade.

A suspeita clínica para causas canaliculares se dá depois de um teste de progesterona negativo, seguido de um teste de estrogênio e progesterona também negativo, indicando que a causa da amenorreia não é devido a falha no eixo e sim a uma falha no endométrio ou no trato de saída.

Síndrome de Asherman

É a principal causa de amenorreia secundária de origem canalicular. Ocorre devido a uma agressão prévia ao endométrio que, por sua vez, gera um tecido cicatricial que forma aderências ou sinéquias intrauterinas, que resultando em amenorreia secundária e também em infertilidade. A amenorreia ocorre quando a cavidade uterina é obstruída ou, ao menos, seu local de escoamento.

Dentre as causas que geram essa destruição endometrial pode-se destacar como principal a curetagem da camada basal do endométrio logo depois do parto ou depois de um aborto. Procedimentos repetidos e excessivos aumentam muita a chance de desenvolvimento do quadro. Um estudo randomizado demonstrou a incidência de 30,6 % de aderências intrauterinas (AIU) depois de pelo menos duas curetagens [8]. Outras causas de desenvolvimento da síndrome são outros procedimentos como cesárea, metroplastia, miomectomia e quadros inflamatórios como doença inflamatória pélvica grave e endometrite (causada por DIU ou tuberculose).

O diagnóstico é feito a partir da histeroscopia, que é um procedimento que além de dar um diagnóstico mais preciso, também possibilita a avaliação das sinéquias e prognóstico cirúrgico [8].

O tratamento é feito através de cirurgia histeroscópica, removendo o tecido cicatricial de forma cuidadosa e precisa a fim de evitar novo quadro de AIU futuro. Cerca de 70 a 80 % das pacientes conseguem engravidar depois do procedimento [2].

Metrose de receptividade

É uma condição bastante rara e tem como característica a apresentação de todos os parâmetros do ciclo menstrual normais com exceção da descamação hemorrágica do endométrio. Dessa forma, a paciente apresenta um eixo hipotálamo-hipófise-ovariano com funcionamento adequado, com útero e canal cervical, função ovariana normal e altas concentrações séricas de estrogênio e progesterona que são impotentes para causar uma resposta endometrial. Processos infecciosos, além de excessivas manipulações cirúrgicas, podem causar uma lesão importante na camada funcional do endométrio, culminando no quadro de amenorreia [2, 9].

Estenose cervical

Nesses casos, a proliferação e descamação endometrial ocorrem, no entanto, há a impossibilidade de exteriorização do sangue menstrual, simulando um quadro de amenorreia. Quadros como esse são classificados como criptomenorreia, ou falsa amenorreia, onde não há extravasamento do sangue menstrual pela obliteração do canal de saída. Dentre as principais causas não

congênitas de estenose cervical estão a infecção crônica, câncer uterino ou cervical, cauterização e cirurgias do tipo conização do colo uterino, procedimento bastante utilizado no tratamento de neoplasias intra-epiteliais de colo de útero. O quadro se apresenta com hematometra (retenção de sangue no útero), com dor pélvica, que pode se agravar com o sangue menstrual ocupando as trompas e se dispersando pelo peritônio pélvico. O tratamento para essa condição irá depender da gravidade e extensão da estenose, mas normalmente envolve dilatação cervical [2, 9].

Causas hipofisárias

A hipófise tem papel fundamental na produção hormonal do organismo humano. Entre tais hormônios, estão aqueles que protagonizam a regulação do ciclo menstrual feminino. Por isso, condições que afetam a homeostase da pituitária resultam em prejuízos para esse ciclo, podendo causar amenorreia. As etiologias hipofisárias são responsáveis por aproximadamente 17% das amenorreias secundárias, sendo que as principais são descritas a seguir.

Tumores hipofisários

Os tumores hipofisários estão associados ao desenvolvimento de amenorreia secundária devido ou a sua produção hormonal própria ou devido a compressão física do tecido hipofisário e adjacências. Os tumores malignos são raros nessa situação, os adenomas (tumores benignos) são os mais prevalentes. Dentre os adenomas, há os adenomas não funcionantes e os funcionantes. Estes destacam-se por serem mais comuns, além de serem produtores de prolactina (prolactinomas). Nestes tumores funcionantes, o aumento da produção de prolactina pela adenohipófise acarreta um feedback negativo sobre o GnRH, com redução de produção das gonadotrofinas e estrógeno e conseqüente amenorreia. Nos prolactinomas, os níveis elevados de prolactina suprimem o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, resultando em perda de libido, infertilidade, osteoporose, oligomenorreia ou amenorreia e galactorreia [10, 11].

Diagnóstico e tratamento de adenomas funcionantes

Embora níveis elevados de prolactina possam estar associados a prolactinomas, antes há de se pensar em causas fisiológicas para esse achado. A gravidez é a causa mais comum de hiperprolactinemia: os níveis de prolactina aumentam durante esse período e alcançam os maiores valores no parto. Macroprolactinemia é outra causa fisiológica, sendo esta uma condição em que a prolactina produzida tem maior massa molecular, a qual é eliminada da circulação mais lentamente, causando, então, hiperprolactinemia [2].

Uma vez excluídas outras causas de hiperprolactinemia, o exame de imagem de escolha é a ressonância magnética, que irá determinar se um tumor está de fato presente, além de determinar seu tamanho. Mais de 90% dos prolactinomas são microadenomas. Na ausência de tumor, a hiperprolactinemia é definida como idiopática. Se o nível de prolactina for superior a 200 µg/L, é quase sempre devido à produção por um prolactinoma. Se o tumor for muito grande (>3cm), os níveis muito altos de prolactina (geralmente >10.000 µg/L) podem saturar os anticorpos em alguns ensaios, levando a resultados baixos ou normais (o “efeito gancho”) e a dosagem de prolactina deve ser executada novamente na diluição de 1:100 para excluir essa possibilidade [12,13].

O tratamento dos macroadenomas pode ser clínico, por meio da administração de agonistas da dopamina na menor dose possível, acompanhando-se os níveis de prolactina sérica. O tratamento tende a ser de longo prazo, uma vez que pode ocorrer uma nova expansão do tumor com a suspensão do uso do fármaco. O tratamento cirúrgico também é uma alternativa, embora tenha alta recorrência, e a radioterapia deve então ser considerada. Um tumor que continua crescendo mesmo com o tratamento ativo por meio de agonistas da dopamina pode ser um carcinoma raro.

No tratamento dos microadenomas, os agonistas da dopamina são a primeira escolha para pacientes inférteis ou para aqueles com desconforto mamário pela galactorreia [12].

Diagnóstico e tratamento de adenomas não funcionantes

No que tange aos adenomas não funcionantes, a maioria dos pacientes com macroadenomas clinicamente não funcionantes

apresentam sintomas como dores de cabeça, defeitos do campo visual, oftalmoplegias e hipopituitarismo. O tratamento de escolha para esses tumores é a cirurgia e, para tumores residuais, faz-se radioterapia complementar [2].

Os microadenomas não funcionantes são, por sua vez, assintomáticos para a maioria dos indivíduos, sendo normalmente descobertos acidentalmente em um exame de imagem. Para esses pacientes, não é necessário tratamento; porém, é indicado um acompanhamento de seu desenvolvimento, o qual pode ser feito por exames de imagem como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.

Hiperprolactinemia de causa não tumoral

Condições patológicas não associadas a tumores também podem cursar com aumento nos níveis séricos de prolactina. No hipotireoidismo, a hiperprolactinemia é gerada por meio do efeito estimulante do TRH na hipófise, através da redução na taxa de eliminação da prolactina da circulação sistêmica. Outras condições como insuficiência adrenal, cirrose hepática, síndrome dos ovários policísticos e insuficiência renal crônica também podem estar associadas. Por fim, o uso de antipsicóticos também pode estar relacionado a hiperprolactinemia, uma vez que esses medicamentos bloqueiam o receptor de dopamina, neurotransmissor associado ao feedback negativo sobre a prolactina [2].

Diagnóstico e tratamento

Diante da suspeita de hiperprolactinemia, o médico deve estar atento aos sinais e sintomas não só de perda de libido, infertilidade, osteoporose, oligomenorreia ou amenorreia e galactorreia, mas também aos sinais e sintomas relativos às condições não associadas a prolactinomas, como o hipotireoidismo, insuficiência adrenal, cirrose hepática, síndrome dos ovários policísticos e insuficiência renal crônica.

O tratamento consiste no uso de medicamentos agonistas da dopamina, a fim de minimizar a produção excessiva de prolactina [2].

Síndrome de Sheehan

Na síndrome de Sheehan ocorre hipopituitarismo decorrente de infarto agudo e necrose da adenohipófise gerados pelo choque hemorrágico grave no pós-parto. Ou seja, a falta de suprimento sanguíneo nessa condição gera a perda de função secretora de hormônios da hipófise e, conseqüentemente, amenorreia [2].

Diagnóstico e Tratamento

Os distúrbios endócrinos são os achados mais frequentes, sendo esses a deficiência de prolactina e GH. A ausência de lactação (agalactorreia) e falha na retomada menstrual após o parto (amenorreia, oligomenorreia) com hemorragia grave são os sintomas significativos para nortear o diagnóstico dessa síndrome. Outros sintomas menos frequentes incluem fogachos e/ou diminuição do desejo sexual. Sintomas de hipotireoidismo, como fadiga, bradicardia, hipotensão, ganho de peso e constipação, podem ocorrer meses depois, juntamente com a perda de pelos axilares e púbicos. A insuficiência adrenal também pode ocorrer com sintomas de fadiga e perda de peso. O diagnóstico da síndrome é feito de acordo com história médica, achados físicos e avaliação dos níveis de hormônios hipofisários, sendo que a principal ferramenta para realizá-lo é estar ciente da síndrome. Embora a maioria dos pacientes precisem de uma avaliação detalhada por meio de testes dinâmicos de função hipofisária, para outros, com histórico médico compatível com a necrose hipofisária pós-parto, níveis hormonais, incluindo prolactina, T3 livre, T4 livre, TSH, cortisol, ACTH, FSH, LH, estradiol e IGF-1 são adequados para determinar diagnóstico de Sheehan. O tratamento é baseado na reposição hormonal, considerando a relação risco-benefício dessa prática [13,14].

Síndrome da Sela Vazia

Sela vazia é definida como uma sela que, independentemente de seu tamanho, é total ou parcialmente preenchida com líquido cefalorraquidiano (LCR). Pode ser uma variação anatômica normal, que é referida como sela vazia

primária; também é observada após cirurgia, irradiação ou tratamento médico do adenoma hipofisário, que é chamado de sela vazia secundária [2].

Diagnóstico e tratamento

A sela vazia primária geralmente não apresenta sintomatologia clínica, mas pode estar associada a cefaleia, obesidade, distúrbios visuais, rinorreia líquórica não traumática e insuficiência hipofisária. Tais achados, associados, constituem a síndrome da sela vazia [2].

A sela vazia primária pode ser um achado radiológico incidental em um paciente assintomático com função hipofisária preservada. O tratamento do hipopituitarismo e hiperprolactinemia é preconizado em todos os pacientes com diagnóstico confirmado. Em pacientes com sela vazia secundária, o hipopituitarismo é mais comum e mais facilmente reconhecido devido a danos causados por cirurgia, radioterapia ou várias causas patológicas.

Rinorreia líquórica, distúrbio visual e aumento acentuado da pressão intracraniana são indicações para o tratamento cirúrgico. Os casos não sintomáticos não requerem tratamento, mas é necessário acompanhamento periódico [14, 15].

Causas hipotalâmicas

É uma amenorreia ocasionada por uma deficiência na secreção de GnRH. O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é produzido no hipotálamo e atua na hipófise anterior estimulando a secreção dos hormônios gonadotróficos, o LH e o FSH. Estes, por sua vez, atuam nos ovários estimulando a secreção de estrogênio e progesterona. Com a deficiência de GnRH, haverá uma deficiência de LH e FSH. Logo, essa causa de amenorreia ocasiona um hipogonadismo hipogonadotrófico. Devido a esse mecanismo de feedback prejudicado, as células da granulosa ovariana não produzem estradiol. Portanto, o espessamento endometrial não ocorre na fase folicular, resultando em amenorreia.

Funcionais (Amenorreia Hipotalâmica Funcional - AHF)

São chamadas assim, pois são ocasionadas por uma alteração funcional do cérebro, geralmente devido um estresse, e muitas vezes reversíveis. Além disso, há as consequências ósseas, tendo em vista que a deficiência de estrogênio afeta significativamente o estado ósseo, pois serve como um fator-chave na regulação do metabolismo ósseo. Embora o estresse psicológico possa resultar em AHF, essa relação é bidirecional, pois o AHF tem um grande impacto no estado psicológico dos indivíduos afetados. Mulheres com AHF têm escores de depressão significativamente mais altos, maior ansiedade e maior dificuldade em lidar com o estresse diário em comparação com controles saudáveis. E por fim, impacta na fertilidade, já que ocorre no pico dos anos reprodutivos da mulher, resultando na anovulação e infertilidade [16].

1. Psicogênica

É a principal causa de amenorreia hipotalâmica e está relacionada às emoções. Como por exemplo, distúrbios afetivos crônicos e agudos, estresse emocional/profissional, mudanças bruscas no estilo de vida, traumas psicológicos.

O mecanismo ainda não foi bem estabelecido, porém há evidências que nessas situações o CRH (hormônio liberador de corticotrofina) inibe a liberação das gonadotrofinas, LH e FSH, devido um aumento da produção e secreção de opióides endógenos. Além disso, há evidências que o aumento da dopamina inibe a secreção de GnRH, provocando amenorreia. Logo, em situações de estresse há um desequilíbrio de neurotransmissores no SNC [17].

2. Perda de peso e dieta

É uma causa muito importante de amenorreia funcional. Pode estar relacionada tanto a uma perda de peso aguda, nesse caso acima de 30% da gordura corporal, quanto a uma perda de peso crônica, encontrada em casos graves de anorexia nervosa.

O mecanismo está relacionado ao hormônio leptina. A leptina é um hormônio secretado pelo tecido adiposo, que

possui participação no processo fisiológico de reprodução, já que possui receptores no hipotálamo, hipófise, endométrio e células de Leydig. Há um efeito estimulante no hipotálamo e hipófise e inibitório nas gônadas. Na amenorreia hipotalâmica, devido às baixas quantidades de gordura corporal, o nível sérico de leptina estará baixo, ocasionando uma inibição do eixo hipotálamo-hipófise. O que provoca uma redução dos pulsos de LH, reflexo da diminuição ou ausência de secreção de GnRH.

3.Exercício físico intenso

É uma causa de amenorreia relacionada tanto ao estresse (psicogênica) tanto a redução de gordura corporal e, conseqüentemente, dos níveis séricos de leptina. Atividade física intensa e constante aumenta os níveis séricos de β -endorfinas e catecolaminas (dopamina, epinefrina, norepinefrina), que são substâncias inibidoras do eixo hipotálamo-hipófise. Dentro disso, é descrita a "tríade da atleta feminina", uma síndrome caracterizada por desordem alimentar, amenorreia e osteoporose, na qual a morbidade é alta, com perda óssea irreversível. É muito comum em atletas que praticam esportes que provocam magreza excessiva, ou são estimuladas, como no ballet, ginástica rítmica e corredoras de longas distâncias.

Orgânicas

São chamadas assim as amenorreias secundárias provocadas por algum tipo de lesão orgânica estrutural no hipotálamo.

Dentre as etiologias orgânicas possíveis, destacam-se:

- Tumores: craniofaringioma, linfoma, tumores metastáticos;
- Doenças granulomatosas: tuberculose, sarcoidose, histiocitose;
- Doenças debilitantes crônicas: encefalite;
- Iatrogenia: cirurgias, irradiação.

Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da amenorreia secundária hipotalâmica tem como pilar principal uma boa anamnese, com a investigação de pontos chave. Por exemplo, aspectos emocionais marcantes desde o início do quadro, uso de medicações, perda de peso, prática de exercícios físicos intensos, procedimentos cirúrgicos, história médica pregressa de neoplasias, infecções, presença de alguns sintomas e sinais, como a galactorreia e o hirsutismo [18].

Em relação a exames complementares, após realização do ciclo estrogênio e progestogênio faz-se a medida das gonadotrofinas. Haverá uma diminuição, ou manutenção dos níveis de gonadotrofinas. Após isso, administra-se um análogo do hormônio GnRh. Nesse momento, é possível fazer a diferenciação entre a amenorreia secundária hipofisária ou hipotalâmica. Se ocorrer um aumento dos níveis de FSH e LH a causa é hipotalâmica.

O tratamento da amenorreia secundária hipotalâmica tem como objetivo restabelecer ciclos menstruais ovulatórios. Grande parte das pacientes com FHA tem um tratamento iniciado com anticoncepcional oral. A reposição hormonal visa, principalmente, promover a saúde óssea, contribuindo para a prevenção do desenvolvimento da osteopenia e osteoporose. Em adolescentes amenorreicas há uma recomendação em prescrever suplementação de cálcio e vitamina D [19].

Sabendo que uma das principais causas de FHA é psicogênica, a terapia cognitivo comportamental (TCC) é uma ótima opção de tratamento, seja principal ou complementar. Estudos realizados demonstraram que a TCC reduz níveis de cortisol, aumenta níveis de TSH e leptina, sendo capaz de provocar uma retomada na atividade ovariana. É fato que há uma conexão entre os domínios metabólico e psicológico, ressaltando a importância da TCC que, ao mudar comportamentos e pensamentos, pode ser utilizada no tratamento da amenorreia hipotalâmica secundária funcional. É importante lidar com fatores desencadeantes, como a perda de peso, alimentação desequilibrada, estresse e exercícios excessivos. Especificamente em atletas amenorreicas, uma abordagem multidisciplinar, que inclui terapia nutricional, terapia psicológica e modificação do regime de exercícios, tem sido recomendada.

Por fim, o tratamento para a infertilidade anovulatória em pacientes que apresentam a amenorreia hipotalâmica secundária é baseado em reposição hormonal. O padrão ouro nesse caso é a indução da ovulação com GnRH pulsátil. Porém, outra opção de tratamento da fertilidade que tem sido muito utilizada é a fertilização *in vitro*, como método mais seguro e eficaz. Apesar de estudos indicarem uma alta taxa de perdas espontâneas e gravidez múltipla, houve uma taxa de fertilização de 57,6%. Sendo, portanto, uma opção válida no tratamento da fertilidade [20].

Referências

1. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Jul 1;100(1):39-48
2. Da Silveira, G. P. G. Ginecologia baseada em evidências. 4. ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto e Belo Horizonte: Atheneu, 2008
3. Cohen I, Speroff L. Premature ovarian failure. Update review. *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46: 156-162.4.
4. De Vos, M., Devroey, P., & Fauser, B. C. (2010). Primary ovarian insufficiency. *Thi*:10.1038/nrendo.2018.24
5. Rossetti, R., Ferrari, I., Bonomi, M., & Persani, L. (2016). Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clinical Genetics*, 91(2), 183–198. doi:10.1111/cge.12921.
6. Goodman, N. F., Cobin, R. H., Futterweit, W., Glueck, J. S., Legro, R. S., & Carmina, E. (2015). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - part 1. *Endocrine Practice*, 21(11), 1291–1300.
7. Mavroudis K. Clinical Syndromes of Secondary Amenorrhea. *Ann NY Acad Sci* 1997; 816: 241-249.e *Lancet*, 376(9744), 911–921.

8. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health*. 2019;11:191-198.
9. Antonio C. Lopes, *Diagnóstico e Tratamento – Volume 3*, 1ª edição, 2007, cap. 9, pg 444 – 468.
10. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea—an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015, Mar;100(3):812-24.
11. Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P, Dimopoulos KD, Vrachnis N, Creatsas G. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Sep;1205:23-32.
12. Molitch, M. E. (2017). *Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas*. *JAMA*, 317(5), 516.
13. Kilicli, F., Dokmetas, H. S., & Acibucu, F. (2012). Sheehan's syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 29(4), 292– 295.
14. Mark P. Schury; Rotimi Adigun (2020). *Sheehan Syndrome*, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
15. Francia A, D'Amico A, Paoletta P. *Sindrome della sella vuota [The empty sella syndrome]*. *Riv Neurol*. 1979 Sep- Oct;49(5):358-66. Italian.
16. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(11):1049-1056.
17. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarząbek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, Kędzia W, Syrenicz A. Functional hypothalamic amenorrhoea — diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol Pol*. 2015;66(3):252-60.
18. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):256-262.

19. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarząbek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, Kędzia W, Syrenicz A. Functional hypothalamic amenorrhoea - diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol Pol.* 2015;66(3):252-60.

20. Sophie Gibson ME, Fleming N, Zuijdwijk C, Dumont T. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. 2020;12(Suppl 1):18-27. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*