

Amenorreia

Protocolos Febrasgo

Ginecologia – nº 38 – 2018



DIRETORIA DA FEBRASGO

2016 / 2019

César Eduardo Fernandes
Presidente

Corintio Mariani Neto
Diretor Administrativo/Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade
Diretor de Defesa e Valorização
Profissional

Alex Bortotto Garcia
Vice-Presidente
Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina
Vice-Presidente
Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo
Vice-Presidente
Região Norte

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Vice-Presidente
Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender
Vice-Presidente
Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM GINECOLOGIA ENDÓCRINA – 2016 / 2019

Presidente

Cristina Laguna Benetti Pinto

Vice-Presidente

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

Secretário

Gustavo Arantes Rosa Maciel

Membros

Andrea Prestes Nácul
Bruno Ramalho de Carvalho
Daniela Angerame Yela
Edmund Chada Baracat
Ionara Diniz Evangelista Santos Barcelos
José Maria Soares Júnior
Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa
Mario Vicente Giordano
Poli Mara Spritzer
Sebastião Freitas de Medeiros
Técia Maria de Oliveira Maranhão

Amenorreia

Cristina Laguna Benetti-Pinto¹

José Maria Soares Júnior²

Daniela Angerame Yela¹

Descritores

Amenorreia primária; Amenorreia secundária; Hipoestrogenismo; Ciclo menstrual; Hipogonadismo

CID

N91.0; N91.1; N91.2

Como citar?

Benetti-Pinto CL, Soares Júnior JM, Yela DA. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, no. 38/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

Introdução

Amenorreia é um sintoma caracterizado pela ausência de menstruação. Pode-se referir que a amenorreia, em mulheres sem uso de medicamento hormonal e na ausência de gestação e lactação, é indicativa de uma disfunção; e o tratamento só será adequado com o diagnóstico etiológico correto.⁽¹⁾ Pode ser classificada em primária ou secundária para descrever, respectivamente, a ausência de menstruação sem a ocorrência de menarca ou após a menarca.^(2,3) A falha da menarca, isto é, ausência da primeira menstruação espontânea, caracteriza a amenorreia primária, que deve ser investigada quando:

¹Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

*Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Ginecologia nº 38, acesse: <https://www.febRASGO.org.br/protocolos>

- a menarca não ocorreu aos 15 anos de idade em meninas com caracteres sexuais secundários presentes;
- a menarca não ocorreu 5 anos após o início do desenvolvimento das mamas, se isto se deu antes dos 10 anos de idade;
- nas meninas em que, aos 13 anos de idade, seja observada completa ausência de caracteres sexuais secundários.

Algumas situações que devem ser particularizadas:

- presença de características sexuais secundárias antes dos 15 anos e ausência de menstruação, porém com dor pélvica cíclica: iniciar investigação devido ao risco de obstrução do trato genital;
- presença de alteração dos órgãos genitais ou de estigmas genéticos sugestivos (ex.: síndrome de Turner): iniciar a investigação independentemente da idade;^(4,5)
- quando a menarca já ocorreu, a ausência de menstruação é denominada amenorreia secundária e deve ser investigada quando a menstruação não ocorre por 3 meses ou quando ocorrerem menos de nove menstruações em um ano.^(4,5)

Diagnóstico

Anamnese

Ao constatar que gestação, amamentação, amenorreia induzida por medicação e casos de ambiguidade sexual estão excluídos, algumas particularidades auxiliam nessa investigação:⁽⁵⁻⁷⁾

- Presença ou ausência de caracteres sexuais secundários? Desenvolvimento inadequado sugere deficiência de estradiol; ausência ou escassez de pelos, principalmente com mamas normodesenvolvidas, sugere deficiência de receptores androgênicos.

- Crescimento estatural adequado? Retardo no crescimento pode associar-se à síndrome de Turner ou, menos frequentemente, à deficiência de *growth hormone* – GH.
- Estresse, alteração de peso, alteração de hábitos alimentares e atividade física, presença de doenças crônicas? Essas manifestações podem associar-se à amenorreia hipotalâmica ou hipofisária.
- Presença de dor pélvica cíclica (cólica) de caráter progressivo, associada à amenorreia primária? Nesta situação, com hormônios normais e útero funcionando, pode haver obstrução do fluxo menstrual.
- Fogachos, secura vaginal? Sugere hipoestrogenismo, porém são mais presentes na amenorreia secundária.
- Sinais e sintomas de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo, virilização)? Essas manifestações podem relacionar-se à anovulação hiperandrogênica, como na síndrome dos ovários policísticos, na hiperplasia adrenal congênita.
- Secreção nas mamas? Galactorreia sugere hiperprolactinemia.
- Ausência da menstruação pós-parto? Especialmente com a caracterização de agalactia, pode sugerir síndrome de Sheehan.

Exame físico

- Altura, peso, índice de massa corporal: na síndrome de Turner ou na síndrome de insensibilidade androgênica completa, a estatura baixa ou alta, respectivamente, pode fazer parte das características sugestivas da doença. Obesidade e desnutrição ou perda rápida de peso podem estar associadas a alterações do padrão menstrual.

- Estágio de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (estágios de Tanner).
- Presença de estigmas genéticos.
- Envergadura: considerada normal quando igual ou até 2 cm maior do que a estatura do indivíduo. Alterada pode indicar alguns estados de hipogonadismo.
- Na presença de hirsutismo, classificar de acordo com o índice de Ferriman-Gallwey.
- Exame genital: o diagnóstico de hímen imperfurado pode ser feito pela inspeção; já o diagnóstico de vagina curta, pela introdução de cotonete ou de histerômetro pela abertura himenal. No exame, avaliar sinais de atrofia genital. Em pacientes que já iniciaram vida sexual, o especular pode auxiliar na avaliação de outras máis-formações vaginais e de colo, e o toque bimanual, na avaliação dos órgãos pélvicos.

Avaliação laboratorial

- Dosagens séricas de hormônio folículo-trófico ou folículo-estimulante – FSH e prolactina.
- Quando houver suspeita de disfunção tireoidiana, incluir TSH e T_4 livre. Atualmente, é menos frequente que as disfunções tireoidianas se apresentem associadas à amenorreia, uma vez que, com o diagnóstico mais precoce de tais disfunções, as ocorrências no ciclo menstrual tendem a ser mais leves, manifestando-se como ciclos longos.

Exame de imagem

- Ultrassonografia pélvica transvaginal ou por via abdominal em mulheres que não iniciaram atividade sexual. Particularmente importante nas amenorreias primárias,

quando pode mostrar ausência do útero, além de permitir a identificação de más-formações uterinas ou obstruções ao fluxo menstrual. Nas amenorreias secundárias, o resultado é utilizado como condição para o diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos.

- Ressonância magnética em casos particulares. Para avaliação pélvica, em especial em alguns casos de malformação dos órgãos genitais. Ressonância magnética ou tomografia de sela túrcica ou de crânio, quando necessário investigar tumores.

Cariótipo

- Particularmente indicado nas amenorreias hipergonadotróficas, isto é, com níveis de FSH elevados que se manifestem como amenorreia primária ou nas que se manifestam como amenorreia secundária em mulheres com menos de 30 anos. Também deve ser solicitado nas amenorreias primárias com ausência de útero e FSH normal, quando é preciso incluir dosagem de testosterona para investigar a síndrome de insensibilidade androgênica.

Pode-se dizer que os três principais “marcadores” da conduta investigativa são:

1. Presença ou ausência de desenvolvimento mamário: marcador da ação estrogênica, e, portanto, de função ovariana em algum momento.
2. Presença ou ausência de útero, determinada por meio de exame clínico, de ultrassom ou de ressonância magnética em casos mais complexos.
3. Nível sérico de FSH, interpretado como segue:

- Elevado, indica insuficiência ovariana.
- Normal e com útero ausente, indica malformação mülleriana ou síndrome de insensibilidade androgênica (nesse caso, o nível de testosterona é normal para o sexo masculino).
- Baixo ou normal e com útero presente, considerar todas as causas de amenorreia com eugonadismo e as causas de hipogonadismo hipogonadotrófico.

A racionalização da investigação diagnóstica da amenorreia primária está resumida na figura 1, já a da amenorreia secundária, na figura 2, com as causas mais frequentes.

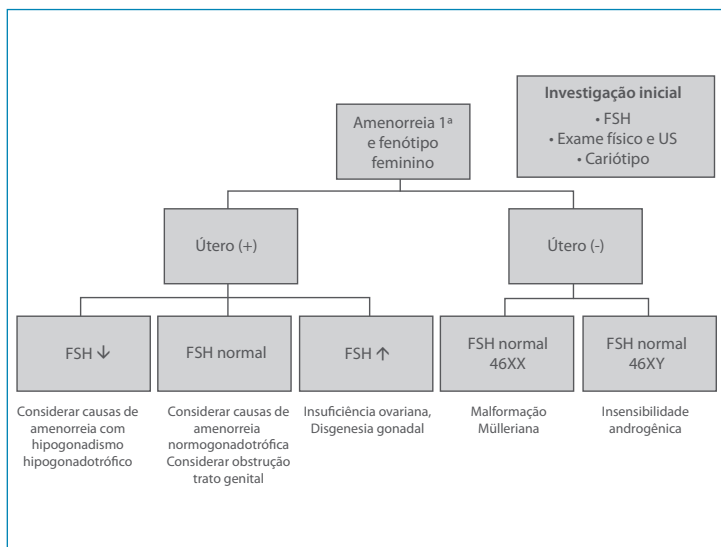


Figura 1. Fluxograma de investigação diagnóstica da amenorreia primária

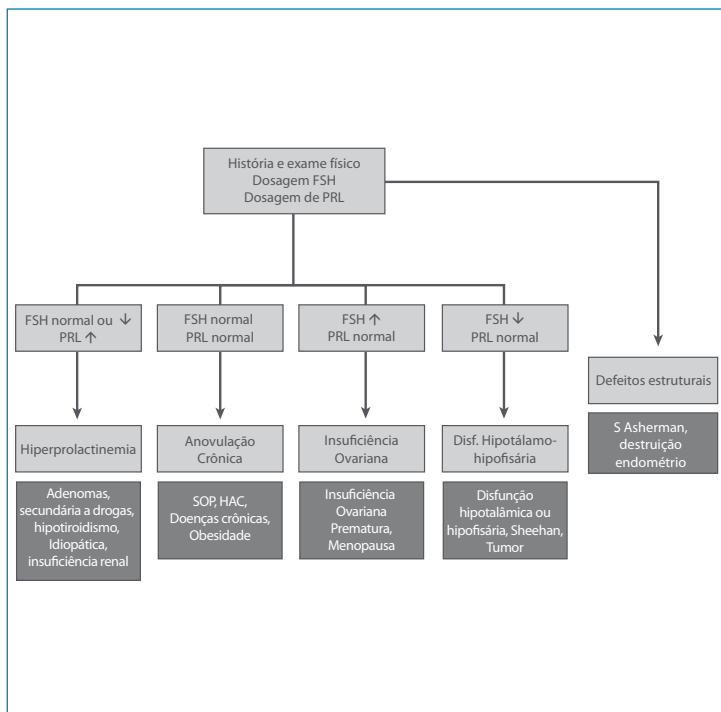


Figura 2. Racionalização da investigação diagnóstica na amenorreia secundária

Para as amenorreias secundárias, as dosagens séricas de FSH e prolactina definem os principais quadros de amenorreia de causa hormonal. A prolactina elevada indica o diagnóstico de hiperprolactinemia, porém o FSH define se há ou não hipoestrogenismo. Casos com prolactina normal, o FSH elevado sugere in-

suficiência ovariana; FSH supresso, doença central (disfunção hipotalâmica ou hipofisária); e FSH normal pode estar presente nas anovulações, como da síndrome de ovários policísticos. Porém, atenção, porque, em algumas situações de disfunções do hipotálamo, quando não há supressão completa dos pulsos de GnRH, o FSH pode ser normal, com diagnóstico difícil e direcionado pela anamnese. A dosagem de TSH deve ser inclusa nos casos de elevação da prolactina ou de suspeita de doença central. Na presença de TSH elevado, complementar a propedêutica para disfunções tireoidianas.

Com sinais ou sintomas de hiperandrogenismo, solicitar dosagem de androgênios para diagnóstico diferencial, incluindo 17-OH-progesterona, testosterona e deidroepiandrosterona sulfatada (DHEA-S), marcadores de hiperplasia adrenal, tumores ovarianos e tumores adrenais, respectivamente (veja protocolos específicos). Na hiperprolactinemia não relacionada a medicamento e na disfunção hipotálamo-hipofisária, indica-se exame de imagem da sela túrcica para investigar causa tumoral.

Na disfunção hipotálamo-hipofisária (hipogonadismo hipogonadotrófico), para investigar a origem hipotalâmica ou hipofisária,⁽⁸⁾ pode ser realizado o teste de estímulo com *Luteinizing hormone-releasing hormone* – LHRH (Figura 3). A elevação dos níveis de gonadotrofinas após a administração de LHRH indica que a disfunção é no hipotálamo, e teste negativo, quando não há elevação das gonadotrofinas, disfunção na hipófise. Entretanto, desde que se descarte a presença de lesões no Sistema Nervoso Central (SNC), não é imprescindível identificar a origem hipotalâmica ou hipofisária e não se muda o tratamento.

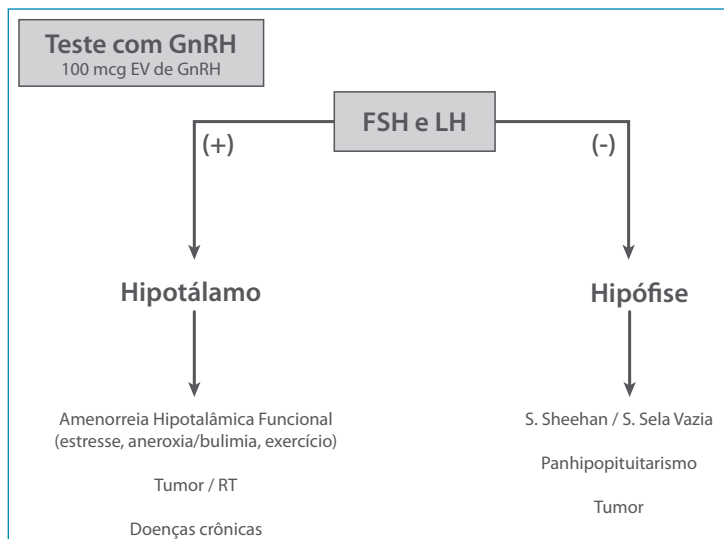


Figura 3. Teste para diagnóstico da disfunção hipotalâmica ou hipofisária, modificado a partir da referência 8, incluindo prováveis etiologias da disfunção

Excepcionalmente, quando as dosagens hormonais estiverem normais, a causa da amenorreia pode ser estrutural. Esse diagnóstico deve ser particularmente lembrado após histórico de aborto, curetagem, infecção ou cirurgia uterina. Nesses casos, histerossonografia, histerossalpingografia ou histeroscopia podem mostrar sinequias e obliteração da cavidade. Embora, historicamente, o teste de progesterona (administração de progesterona por via oral por 5 a 10 dias) tenha sido empregado para caracterizar a produção estrogênica presente quando o sangramento ocorresse, atualmente, tem sido

utilizado com parcimônia. A taxa de falso-positivo e falso-negativo pode ser alta e atrasar o diagnóstico final: mais de 20% das mulheres com amenorreia em que o estrogênio está presente podem não sangrar, enquanto que em 40% das mulheres com amenorreia por perda de peso, estresse, hiperprolactinemia, e em 50% das com insuficiência ovariana, o sangramento pode ocorrer, indicando falsamente que os níveis estrogênicos poderiam ser normais.⁽⁵⁾ O quadro 1 resume as principais causas de amenorreia, primária ou secundária.

Quadro 1. Principais causas de amenorreia

Anatômicas	Hipotalâmica	Hipofisária	Ovariana	Outras causas endócrinas
Congênitas Agenesia Mülleriana Insensibilidade androgênica Hímen imperfurado Septo vagina Adquiridas S. Asherman Estenose cervical	Funcional Desordem alimentar Def. gonadotrofinas (ex. Kallmann) Infecções Stress S. Mal absorção Trauma Tumor	Hiperprolactinemia Tumor Sela vazia D. autoimune S. Sheehan S. Cushing	Insuficiência ovariana Genética RT, QT Cirurgia Autoimune Infecçiosa Idiopática	SOP (múltiplos fatores) Hiperplasia adrenal tardia Puberdade tardia D. tireoide D. crônicas S. Cushing Tumor produtor de androgênio (ovário e adrenal)

Fonte: The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Birmingham A. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2008;90(Suppl. 3):S219–25.⁽⁵⁾

Tratamento

Amenorreia é um diagnóstico sindrômico, ou seja, reflete um sintoma de diversas doenças ou afecções. O tratamento está vinculado à sua etiologia, bem como às expectativas da paciente, em especial, reprodutivas e sexuais.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Tratamento clínico

Na hiperprolactinemia: tratamento com agonistas dopaminérgicos. A bromocriptina é empregada na dose inicial de 1,25 mg por

dia, durante os primeiros sete dias. A seguir, a dose é aumentada gradualmente, dividida em duas a três tomadas diárias, até que se obtenha o controle dos sintomas. A cabergolina é outro agente dopaminérgico com maior especificidade, com menos efeitos colaterais e, por ter meia vida longa, com maior comodidade posológica. Também mostra melhor resposta terapêutica. A dose inicial é de 0,5 mg, uma vez por semana, com aumento gradativo de acordo com o controle clínico dos sintomas e dos níveis de prolactina. As reavaliações são feitas a cada quatro a oito semanas (não há consenso para o intervalo), e as doses do medicamento reajustadas. Mesmo nos casos de prolactinomas, isto é, adenomas hipofisários produtores de prolactina, o tratamento cirúrgico atualmente é pouco utilizado por se obter controle com o uso do agonista dopaminérgico. A hiperprolactinemia secundária a medicamentos deve ser discutida isoladamente e não segue a mesma orientação, sendo geralmente tratada com reposição estroprogestativa para reduzir os efeitos advindos do bloqueio do eixo hipotálamo-hipofisário e o consequente hipoestrogenismo, quando a troca do medicamento causador da hiperprolactinemia não é possível.⁽¹³⁾ Nos casos de hipotireoidismo, a reposição de hormônio tireoideano pode ser suficiente para o retorno da menstruação, com normalização dos níveis de prolactina.⁽¹⁴⁾

Nos casos de hipoestrogenismo, a conduta é variável: na amenorreia primária sem desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, começar o tratamento com pequenas doses de estrogênio e, posteriormente, aumentar a dose até o desenvolvimento mamário, com posterior inclusão de progestagênio. Elevar a dose estrogênica até atingir dose da fase adulta (ver protocolo específico de insuficiência ovariana prematura).^(1,2) Na deficiência estrogêni-

ca na mulher adulta, reposição com estrogênios conjugados ou estradiol por diferentes vias, sendo que, nas mulheres com útero, a adição de progestagênio é necessária para evitar o câncer de endométrio.^(1,2) Quando o hipoestrogenismo for decorrente de situações reversíveis, pode-se proceder à reposição estroprogestativa concomitante ao tratamento específico para a causa (exemplo: distúrbios alimentares ou algumas doenças crônicas), até o restabelecimento da função ovariana.

Nos casos de anovulação hiperandrogênica: no hiperandrogenismo iatrogênico, por uso exógeno de androgênio, orientar a interrupção do fármaco ou substância desencadeante. Na deficiência enzimática da suprarrenal (hiperplasia adrenal congênita de manifestação tardia), tratamento com prednisona na dose de 2,5 mg a 7,5 mg ao dia ou dexametasona, na dose de 0,25 mg a 1 mg ao dia.⁽¹⁵⁾ Na síndrome dos ovários policísticos, o tratamento da amenorreia é feito com a ministração de progestagênios cíclicos ou anticoncepcional hormonal combinado oral (ACHO), que promovem regularização do ciclo menstrual e proteção contra carcinoma endometrial, porém o uso cíclico de progestagênios não trata o hiperandrogenismo. Os ACHO podem auxiliar no tratamento do hiperandrogenismo. A resistência à insulina deve ser amenizada com alteração do estilo de vida, perda de peso e substâncias sensibilizadoras, como metformina (500 mg a 2500 mg ao dia), pioglitazona (15 a 45 mg ao dia) e/ou mioinositol (4 g ao dia);⁽¹⁶⁾ porém, sobre o benefício desses dois últimos, há menos evidências na literatura. Quando houver desejo de gestação, a indução da ovulação deve ser realizada. Quando houver associação com obesidade, orientação para hábitos saudáveis e perda de peso (ver protocolo específico). Em muitos casos de amenorreia de origem hipotalâmica, recomenda-se apoio psicológico e

ou psiquiátrico, bem como acompanhamento multidisciplinar. Nas causas disfuncionais, mudanças no estilo de vida, adequação do peso e orientação de atividade física adequada.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico está indicado nas neoplasias ovarianas e de suprarrenal, bem como na síndrome de Cushing com presença de tumor,⁽¹⁷⁾ nas sinequias intrauterinas (lise por histeroscopia, podendo ser seguido da colocação de dispositivo intrauterino, associado ou não à terapia estrogênica).⁽¹⁸⁾ Más-formações müllerianas têm tratamento dependente da malformação encontrada. Na síndrome de Rokitansky com agenesia uterina e de vagina, o tratamento pode ser cirúrgico com realização de neovagina, embora atualmente seja preferível o uso clínico de dilatadores vaginais. Na ausência de útero, o transplante uterino é tratamento experimental. Nos casos de insuficiência ovariana prematura ou de disgenesia gonadal com cariótipo contendo cromossomo Y, a gonadectomia está indicada, bem como nos casos de insensibilidade androgênica, devido ao risco de tumor da gônada.

Restauração da fertilidade

Nas mulheres com insuficiência ovariana prematura é possível a gravidez com óvulo de doadora. Nas amenorreias centrais (hipotalâmicas e hipofisárias) ou nas causadas por doenças que levam à anovulação crônica, considerar a indução da ovulação, caso exista desejo reprodutivo, com escolhas variáveis a depender, especialmente, da causa da amenorreia e do estado estrogênico: citrato de clomifeno (na dose de 50-150 mg/dia, iniciando a partir do 2º ao 5º dia do ciclo menstrual e por 5 dias); letrozol ou gonadotrofinas

– utilizadas em dose variável dependendo de vários fatores, sendo importantes a idade da mulher e o crescimento folicular.⁽¹⁶⁾

Recomendações finais

Amenorreia é um sintoma com múltiplos fatores etiológicos, sendo relativamente frequente na população. Requer história clínica minuciosa e exame físico detalhado. Esta afecção pode trazer preocupações sobre a feminilidade e fertilidade, com consequências negativas para autoestima e autoimagem da mulher, por vezes, necessitando de apoio psicológico concomitante ao tratamento. O tratamento da amenorreia deve obedecer aos anseios da mulher e compreende combater o fator etiológico, o tratamento do hipoes-trogenismo, o tratamento das manifestações associadas e, quando possível, a restauração da fertilidade.

Referências

1. Warren MP, Hagey AR. The genetics, diagnosis and treatment of amenorrhea. *Minerva Ginecol.* 2004;56(5):437–55.
2. Bachmann GA, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(1):98–102.
3. Pettersson F, Fries H, Nillius SJ. Epidemiology of secondary amenorrhea. I. Incidence and prevalence rates. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;117(1):80–6.
4. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics.* 1997;99(4):505–12.
5. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Birmingham A. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2008;90(Suppl. 3):S219–25.
6. Reindollar RH, Novak M, Tho SP, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(3):531–43.
7. Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. *Am Fam Physician.* 2006;73(8):1374–82.
8. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea—an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):812–24.

9. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TI, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics*. 2008;121 Suppl 3:S172–91.
10. Kriplani A, Goyal M, Kachhawa G, Mahey R, Kulshrestha V. Etiology and management of primary amenorrhoea: A study of 102 cases at tertiary centre. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(6):761–4.
11. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarząbek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, et al. Functional hypothalamic amenorrhoea— diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol Pol*. 2015;66(3):252–60.
12. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2013;87(11):781–8.
13. Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018;59(1):50–61.
14. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A review. *JAMA*. 2017;317(5):516–24.
15. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108):2194–210.
16. Soares Junior JM, Sa MF, Barakat EC. Should insulin resistance be always treated in polycystic ovary syndrome?. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36(2):47–9. Português.
17. Sharma ST. AACE Adrenal Scientific Committee. An individualized approach to the evaluation of cushing syndrome. *Endocr Pract*. 2017;23(6):726–37. Review.
18. Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. *Fertil Steril*. 2012;97(1):160–4.



Portal Febrasgo

Você também pode ler os Protocolos Febrasgo online, pelo seu computador, tablet ou celular!

Acesse:

www.febrasgo.org.br/protocolos

febrasgo

Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

