

## SECONDARY AMENORRHEA: INITIAL INVESTIGATION

### AMENORREIA SECUNDÁRIA: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA INICIAL

Rita Guidotti Feio  
Marília Maia de Gonçalves  
Pedro Paes  
Mariangela Badalotti

#### UNITERMOS

AMENORREIA; AMENORREIA SECUNDÁRIA

#### KEYWORDS

AMENORRHEIA; SECONDARY AMENORRHEA

#### SUMÁRIO

A amenorreia secundária é uma das causas frequentes de consulta médica feminina. Diante desse desafio diagnóstico, o médico deve realizar a investigação de forma sistematizada, seguindo ordem adequada de raciocínio lógico. O objetivo é definir corretamente a causa etiológica, evitando procedimentos desnecessários, a fim de tratar a patologia de base.

#### SUMMARY

*Secondary amenorrhea represents a frequent cause of female consultation. Considering the possible multifactorial etiology an objective as well as rational approach should be taking into consideration. The main purpose of this particular study is accurate diagnosis achievement, avoiding superfluous and unnecessary procedures.*

#### INTRODUÇÃO

O ciclo menstrual ocorre adequada e ordenadamente devido a interações complexas de *feedback* entre as gônadas e o eixo hipotálamo-hipófise (HHO), e à resposta uterina. O HHO é também regulado por outros hormônios, fatores parácrinos e autócrinos, e neurotransmissores que atuam em cada uma dessas estruturas.<sup>1,2</sup> A ocorrência de amenorreia em paciente em idade reprodutiva

indica alteração e mau desenvolvimento de funções em algum dos compartimentos dessa corrente reguladora.

A amenorreia é definida como a ausência de menstruação no período do menacme, podendo ser classificada em amenorreia primária e amenorreia secundária. A amenorreia primária é a ausência de menarca em pacientes até 16 anos de idade, porém com características sexuais secundárias presentes, ou a ausência de menarca em pacientes até 14 anos de idade, porém com características sexuais secundárias ausentes.<sup>1</sup> A amenorreia secundária, por sua vez, é a ausência de menstruação por 3 meses ou por um período equivalente a três ciclos habituais, para a paciente que apresentou ou que apresentava ciclos menstruais previamente, e ocorre em 3-5% das mulheres.<sup>4</sup>

## **INVESTIGAÇÃO DA AMENORREIA SECUNDÁRIA**

### **Primeira etapa: *anamnese e exame físico***

Diante de paciente feminina, em fase de menacme, com história de ciclos menstruais prévios, a investigação deve se iniciar descartando primeiramente a presença de gravidez, principal causa de amenorreia secundária.<sup>2,5</sup>

A seguir, após obtenção de resultado de exame b-HCG negativo, deve-se prosseguir realizando anamnese detalhada e exame físico completo, que poderão orientar possíveis diagnósticos etiológicos a serem confirmados com o prosseguimento da investigação.<sup>2,6</sup>

A anamnese deve abordar a história menstrual, a atividade física, as alterações de peso, presença ou história de doenças crônicas, de cefaleia e de alterações visuais, uso de medicamentos e de drogas ilícitas, fatores de estresse emocional, manipulação uterina quimio ou radioterapia prévias, presença de fogachos ou intolerância ao frio, além de questionar sobre galactorreia, acne, hirsutismo, queda de cabelo, estrias e outras alterações na pele<sup>6</sup>.

O exame físico deve contemplar altura, peso, índice de massa corporal, avaliação de hirsutismo, pesquisa de galactorreia, acne, alopecia, estrias e manchas e de outras alterações na pele, palpação da tireoide, avaliação da distribuição dos pelos pubianos e do trofismo vaginal<sup>6</sup>.

Nesta etapa são identificadas as pacientes com hiperandrogenismo, que seguirão investigação apropriada para diagnóstico diferencial de síndrome dos ovários policísticos, hiperplasia ou tumor de suprarenal e síndrome de Cushing.

### **Segunda etapa: *dosagem de TSH (hormônio tireotrófico), de FSH (hormônio folículo estimulante) e de prolactina (PRL)***<sup>4,7</sup>

A dosagem de TSH tem como objetivo a detecção de doenças da tireoide, principalmente de hipotireoidismo subclínico encontrado em pequeno número de pacientes amenorreicas.<sup>1,7</sup>

A dosagem de prolactina visa à exclusão de hiperprolactinemia, que pode ser idiopática (disfunção hipotalâmica ou outras situações que possam alterar a produção ou concentração da dopamina – inibidora da PRL), consequente ao hipotireoidismo (se não foi dosado TSH, deve ser feito agora), causada por tumores da hipófise (micro e macroprolactinoma), devido ao uso de medicações (metoclopramida, verapamil, risperidona, fenotiazidas, butirofenonas, ACOs, dentre outras), ou em situações ditas fisiológicas (lactação, estimulação mamária, estresse, sono).<sup>1,5,8,9</sup>

A dosagem de FSH objetiva, por sua vez, avaliar se a causa da amenorreia está no compartimento ovariano ou nos compartimentos centrais (eixo hipotálamo-hipofisário).<sup>1,5</sup> É a etapa em que se exclui falência ovariana: FSH elevado indica defeito em ovários (hipogonadismo hipergonadotrófico), devido à redução no número de folículos e/ou defeitos nos mecanismos de estímulo ao desenvolvimento folicular.<sup>8,10</sup> A falência ovariana pode ser suspeitada em pacientes com menos de 40 anos, que apresentam sintomas menopáusicos precoces associados a níveis elevados de FSH.<sup>1</sup> Em pacientes com menos de 30 anos com falência ovariana não iatrogênica deve ser feito cariótipo, para afastar mosaicismos com cromossoma Y – que leva à indicação de gonadectomia pelo risco de gonadoblastoma.<sup>7</sup>

FSH normal ou diminuído (<5mUI/ml) indica causa central, com ausência de estímulo à produção hormonal ovariana (hipogonadismo hipogonadotrófico).<sup>1,2</sup> FSH normal também pode indicar alteração uterina como causa de amenorreia. Nestes casos, é necessário prosseguimento da investigação<sup>5</sup>.

### ***Terceira etapa: teste da progesterona***

Após afastar causas tireoidianas ou relacionadas ao aumento da PRL, e falência ovariana precoce, prossegue-se a investigação realizando o Teste da Progesterona.<sup>3</sup>

O Teste da Progesterona é uma maneira prática de determinar a presença ou não de estrogênio suficiente para ocorrência de menstruação, avaliando indiretamente se há hormônio estrogênico em níveis adequados para produzir proliferação endometrial.<sup>1,3</sup> Administra-se progesterona da seguinte forma: acetato de medroxiprogesterona (ou outro progestágeno em dose equivalente), 5 a 10mg, por 7 a 10 dias, via oral.<sup>3,6</sup> Se ocorrer hemorragia de privação entre 2 a 7 dias após o término da administração, o teste é considerado positivo e possibilita as seguintes conclusões: (1) o trato genital é competente, (2) o ovário secreta estrogênios em quantidade suficiente (normal >40pg/mL), (3) o endométrio apresenta proliferação, (4) os compartimentos hipófise e hipotálamo atuam adequadamente, ou seja, a paciente estava em amenorreia devido à anovulação, que determina deficiência de progesterona.<sup>1,3</sup> Em caso de

haver teste com resposta negativa, deve-se prosseguir a investigação, suspeitando-se de alterações no trato genital (obstrução, inexistência de endométrio ou de receptores estrogênicos) ou de falta de produção estrogênica.<sup>1,2</sup>

#### ***Quarta etapa: teste do estrogênio***

O teste do estrogênio é a etapa seguinte da investigação no caso de a paciente não ter apresentado sangramento após o teste da progesterona. É a fase em que se visa descobrir se a ausência de ciclos menstruais é devido à deficiência estrogênica, à lesão endometrial ou a anormalidades no trato de saída.<sup>1, 3, 8</sup>

Esta etapa mimetiza um ciclo com estrogênio e progesterona exógenos, baseando-se na administração de estrogênios conjugados na dose de 1,25 mg/dia ou 2 mg de estradiol via oral por 21 dias, com associação de progesterona (acetato de medroxiprogesterona) nos últimos 5 a 10 dias, nas mesmas doses citadas anteriormente para o teste de progesterona.<sup>1,4</sup> A ocorrência de sangramento indica teste positivo e exclui as causas uterovaginais, sendo a falta de estrogênio a causa de amenorreia.<sup>1,5</sup> Trata-se, portando, de amenorreia central e pode-se prosseguir a investigação a fim de avaliar se a causa encontra-se em compartimento hipofisário ou hipotalâmico.<sup>1</sup> A resposta negativa ao teste, por sua vez, indica alteração anatômica uterina. Neste caso, recomenda-se solicitação de exames de imagem – histerossonografia, histerossalpingografia ou histeroscopia.<sup>2</sup>

#### ***Quinta etapa: teste do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas)***

E por fim, em casos de deficiência central, pode-se realizar o teste do GnRH, além de exames de imagem do SNC para avaliação adicional.<sup>1</sup>

Alterações funcionais hipotalâmicas são as razões mais frequentes hipogonadismo hipogonadotrófico, e na maior parte das vezes estão relacionadas ao estresse psicológico, à perda de peso acentuada ou à desnutrição e ao exercício físico excessivo.<sup>1-3</sup> Se houver dúvida, a administração de GnRH exógeno pode ser utilizada a fim de determinar se a origem da disfunção é hipotalâmica ou hipofisária.<sup>2</sup> Aumento dos níveis de LH e FSH após administração de GhRH corroboram diagnóstico de distúrbio hipotalâmico; se não aumentarem, o problema é hipofisário, o que é incomum.

Se houver suspeita de lesão anatômica é recomendada a ressonância nuclear magnética (RNM) como o melhor procedimento de imagem, não havendo necessidade de nenhum outro exame de imagem caso esta esteja disponível.<sup>1</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Daudt CVG, Pinto MEB. Amenorréia secundária: diagnóstico [Internet]. [2006] [capturado 2015 mar 10]. Disponível em: [http://sbmfc.org.br/media/file/diretrizes/amenorreia\\_diagnostico.pdf](http://sbmfc.org.br/media/file/diretrizes/amenorreia_diagnostico.pdf)
2. Badalotti M, Petracco A, Frasson A, et al. Manual de ginecologia. Porto Alegre: Edipucrs; 2009.
3. Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2006;73(8):1374-82.
4. Santoro N. Update in hyper and hypogonadotropic amnorreha. *JCEM* 2011;96(11):3281-8.
5. Welt CK; Barbieri RL. Etiology, diagnosis, and treatment of secondary amenorrhea. [Database on internet]. 2015 Apr. [updated 2015 Apr, cited 2015 Apr 10]. In: UpToDate. Available: [http://www.uptodate.com/contents/etiology-diagnosis-and-reatment-of-secondary-amenorrhea?source=search\\_result&search=amenorreia&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/etiology-diagnosis-and-reatment-of-secondary-amenorrhea?source=search_result&search=amenorreia&selectedTitle=1~150)
6. Heiman D. Amenorrhea. *Prim Care*. 2009 Mar;36(1):1-17.
7. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Current evaluation or amenorrhea. *Fertil Steril* 2008;90(suppl 3):219-25.
8. Gindoff PR, Jewelewicz R. Amenorrhea. In: GLOWM: The Global Library of Womens's Medicine. [Internet] 2015 [cited 2015 Mar 10]. Available: [http://www.glowm.com/section\\_view/heading/Amenorrhea/item/294](http://www.glowm.com/section_view/heading/Amenorrhea/item/294)
9. Klein D e Poth M. Amerrorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2013;87(11):781-8.
10. Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P et al. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1205:23-32.