

AMENORREIA PRI MÁ RIA

ESPECIALISTAS CONVIDADOS

José Maria Soares Jr. (SP)

Ricardo Mello Marinho (MG)

Rui Alberto Ferriani (SP)

Poli Mara Spritzer (RS)

“MCJ, 18 anos, informa ainda não ter menstruação e não ter as mamas desenvolvidas. Nenhuma outra queixa, ainda sem atividade sexual. Ao exame físico constatou-se estatura de 1,7m, envergadura de 1,8m e IMC de 26,2 kg/cm², pilificação pouco desenvolvida em axila e pube, mamas não desenvolvidas (BO) e genitais externos atroficos. Na avaliação laboratorial, MCJ apresentava FSH=0,3mUI/ml, LH=0,2mUI/ml, estradiol= 16pg/ml, testosterona total= 28ng/dl, prolactina= 8ng/ml, TSH=1,9μUI/ml, tiroxina livre= 1ng/ml, cortisol= 7μg/dl e cariótipo 46XX. Raio x de crânio normal e densitometria mineral óssea mostrando T score-2.1 em coluna vertebral”.

Considerando esse caso clínico, dirigimos aos professores José Maria Soares Jr. (SP), Ricardo Mello Marinho (MG), Rui Alberto Ferriani (SP) e Poli Mara Spritzer (RS) a seguinte carta: “Paciente foi encaminhada, com estas informações para que você: **1.** Discuta o diagnóstico e condições que possam confundir o clínico, **2.** Comente os mecanismos envolvidos nos aspectos clínicos e laboratoriais, **3.** Proponha conduta e protocolo de seguimento.” Todos os quatro responderam (SFM, Editor-Chefe de Femina).

1. MECANISMOS, ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL

José Maria Soares Jr.

O caso clínico enquadra-se no diagnóstico sindrômico de amenorreia primária que é conceituada quando há ausência da primeira menstruação até a idade de 16 anos com desenvolvimento de caracteres sexuais secundários ou 14 anos sem a presença destes, ou seja, não apareceram os pelos pubianos, nem houve o desenvolvimento das mamas.¹ Na puberdade, o desenvolvimento

das mamas é dependente de níveis séricos crescentes de estrogênio. Quando isto não ocorre, as mamas não passam do estágio M¹ dos critérios de Tanner (mama infantil)². Portanto, este fato pode sugerir que a produção de estrogênios pelas gônadas seja muito baixa ou ausente. O hipoestrogenismo pode influenciar na estatura e envergadura final desta mulher.³

No déficit da produção estrínica, ocorre o fechamento tardio da cartilagem de crescimento dos ossos longos, permitindo maior crescimento e até o surgimento do padrão eunucoide, ou seja, a envergadura é maior que a altura. Este padrão é o que ocorria com os eunucos que eram homens castrados na infância para serem os servos ideais para os haréns no Oriente Médio e na China na antiguidade, tanto que o termo grego “eunoukho” significa guardião da cama. Estes homens não tinham produção de esteroides gonadais, portanto eram altos com grande envergadura.³ Além do padrão eunucoide, as mulheres também podem apresentar infantilismo facial, pilificação escassa e genitália pouco desenvolvida, caracterizando estado de hipogonadismo, ou seja, a produção hormonal do ovário estaria baixa.

No caso clínico em pauta, as gonadotrofinas estão muito baixas (FSH=0,3mUI/ml, LH=0,2mUI/ml), ou seja, a mulher tem um quadro de hipogonadismo hipogonadotrópico. Em geral, este distúrbio é de origem central (hipotálamo ou hipófise) e as principais causas são:

- a. Atraso constitucional do crescimento e puberdade;
- b. Síndrome de Kallmann;
- c. Insuficiência renal crônica, hipotireoidismo e diabetes melito com origem precoce e estado avançado da doença;
- d. Depressão severa ou estresse psicossocial;
- e. Perda de peso excessivo;
- f. Exercício físico em excesso e extenuantes (competitivos);
- g. Tumor do SNC;
- h. Radiação do SNC;
- i. Hiperprolactinemia;
- j. Hipopituitarismo, e
- k. Idiopática.^{1,4,5}

No caso apresentado, não há menção de anosmia. Esta deve ser pesquisada, pois está relacionada com a Síndrome de Kallmann que pode ter padrão clínico semelhante.⁶ Contudo, podemos afastar as seguintes causas: insuficiência renal crônica, diabetes melito e hipotireoidismo (sem antecedentes ou sinais clínicos). As dosagens de TSH e tiroxina (T4) livre estão normais, bem como da prolactinemia (prolactina = 8ng/ml). Além disso, o índice de massa corpórea era de sobrepeso (26,2 kg/cm²), o que exclui perda excessiva de peso, bem como anorexia nervosa, que em geral está relacionada com baixo IMC.^{1,4-5}

Estados psíquicos severos, como depressão severa, estresse psicossocial intenso, ou outro distúrbio psíquico importante poderiam ser percebidos no momento da anamnese ou a paciente ter acompanhamento psiquiátrico ou estar em uso de medicamentos psicotrópicos. Acredita-se que o mecanismo de amenorreia seria por aumento do CRH (hormônio liberador de corticotrofinas), que pode inibir o GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas e também pelo aumento do neuropeptídeo pró-opiomelanocorticotrofina que dá origem a endorfinas e corticotrofinas. As endorfinas também são potentes inibidores da liberação do GnRH, levando ao estado de hipogonadismo hipogonadotrófico.⁵⁻⁸ Em geral, são casos graves e podem ter também hiperfunção da suprarrenal e elevação do cortisol, que não é o caso.

Em relação a tumores volumosos do sistema nervoso central, podem apresentar quadro clínico neurológico que podem auxiliar na suspeita, contudo, tumores pequenos, histiocitose e sarcoidose podem ter quadros atípicos que não podem ser excluídos por resultado de raios-X de crânio normal. Além disso, quando se solicita a incidência de sela túrcica, esta teria uma sensibilidade baixa, detectando apenas tumores hipofisários acima de 2cm. Portanto, haveria necessidade de exames

de imagem mais acurados. Entretanto, pode-se, primeiramente, testar a função hipofisária com o teste do GnRH.⁹ O teste funcional do GnRH pode ser feito com a ministração de 100 µg de GnRH, por via endovenosa, com coletas basais de LH e FSH e aos 15, 30 e 60 minutos. Se for negativo, o problema é na produção de gonadotrofinas que pode estar associada com ausência ou deficiência da hipófise (Pan hipopituitarismo) ou deficiência específica de gonadotrofinas que são alterações raras que podem promover tanto a produção de FSH, como de LH, como as mutações GnRHR, GnRH1, KISS1R/GPR54, TAC3, TACR34. Neste caso, a hipófise seria o local destas alterações.

Quando o teste é positivo, o distúrbio pode estar no núcleo arqueado do hipotálamo, responsável pelos pulsos de GnRH (gonadostato). É importante ressaltar que a causa congênita mais frequente é Síndrome de Kallmann (anosmia ou hiposmia presente). São ainda descritos tumores que podem comprimir ou alterar as conexões do hipotálamo. A avaliação neurológica é importante nestes casos. Além disso, pode ser necessário exame por imagem mais acurado, como a ressonância magnética. Caso, se excluída causa anatômica do sistema nervoso central, o diagnóstico pode ser de puberdade retardada ou de amenorreia primária idiopática.^{1,8}

A solicitação do exame de densitometria óssea de coluna lombar é controversa: **a)** não há parâmetros claros de valores densitométricos nesta faixa pois a mulher está formando sua massa óssea; **b)** há investigadores que advogam pelo emprego da densitometria de corpo total ou o uso do Z-score para comparação.^{10,11} De qualquer forma, baixa massa mineral óssea é esperada para mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico.

Ricardo Mello Marinho

A paciente em questão apresenta amenorreia primária, sem desenvolvimento mamário, ca-

“Algumas causas podem ser afastadas, como insuficiência renal crônica, diabetes melito e hipotireoidismo”



racterizando uma puberdade atrasada. O hábito eunucoide (envergadura pelo menos 2cm maior que a estatura) é comum em pacientes com fechamento tardio das epífises ósseas, consequente ao hipogonadismo. A mama não desenvolvida e a atrofia genital já definem o quadro de hipoestrogenismo. A dosagem de estradiol e o teste do progestogênio seriam, portanto, dispensáveis.

As dosagens de FSH, prolactina e TSH são essenciais na avaliação de quadros de amenorreia. A dosagem de FSH define se a causa da hipoestrogenismo está nos ovários (insuficiência ovariana primária) ou em hipófise ou hipotálamo (hipogonadismo hipogonadotrófico). Níveis elevados caracterizariam a primeira situação. Na paciente MCJ, os níveis baixos de FSH nos indicam uma origem central para amenorreia. Caberia, a seguir, definir a etiologia específica.

O funcionamento do sistema hipotálamo-hipofisário se baseia na liberação pulsátil de GnRH por neurônios distribuídos difusamente pelo hipotálamo.

O controle da secreção do GNRH é complexo, envolvendo inúmeros neurotransmissores. Depois de liberado, o GnRH viaja através circulação da porta hipofisária até a hipófise anterior, provocando a produção e secreção de FSH e LH. A disfunção reprodutiva de origem central pode resultar de processos que prejudiquem qualquer destas etapas.

A amenorreia central pode ser causada por eventos que levem à destruição de áreas produtoras

de GnRH ou de gonadotrofinas no Sistema Nervoso Central. Craniofaringiomas, adenomas hipofisários, outros tumores, doenças infiltrativas como sarcoidose e histiocitose infeções, traumas mecânicos e radioterapia prévia podem ser responsáveis pelo quadro. Por isto, a realização de anamnese e exames neurológico e oftalmológico é importante, além de exame de imagem do SNC.

Uma radiografia de crânio bem feita pode identificar destruição óssea ou calcificações. Entretanto, exames mais sofisticados como Tomografia Computadorizada ou Ressonância Nuclear Magnética são mais precisos e devem ser realizados se disponíveis, especialmente se houver alguma suspeita clínica.

A hiperprolactinemia, que com frequência está associada à amenorreia secundária, também pode causar amenorreia primária, especialmente na presença de adenoma hipofisário. Distúrbios da tireoide ou da suprarrenal também podem levar a um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico.

Atividade física muito intensa, baixa gordura corporal, perda aguda de peso, situações de estresse intenso e distúrbios alimentares como a anorexia ou bulimia são causas de amenorreia hipotalâmica e devem ser investigadas na história e exame clínico.

Descartadas as causas acima, teremos dois grupos de pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico: Um apresentando anosmia ou hiposmia, a chamada Síndrome de Kallman, causada por alterações genéticas autossômicas ou ligada ao X, que levam à migração defeituosa dos neurônios produtores de GnRH para o hipotálamo, associada com falha na formação dos bulbos olfatórios. O outro grupo inclui as pacientes com amenorreia hipotalâmica congênita sem alterações no olfato. Neste grupo estão pacientes com mutações no receptor para GnRH e outros defeitos genéticos, cujo diagnóstico não é possível de ser feito, mas não tem relevância na prática clínica.

Rui Alberto Ferriani

A paciente apresenta-se com um quadro de amenorreia primária, ou seja, nunca menstruou espontaneamente. Em geral define-se o prazo para esperar uma menarca a idade de 16 anos, se houve desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, ou 14 anos se até esta época não se iniciaram os caracteres sexuais secundários. Neste conceito, a palavra espontânea é importante, pois há casos em que as pacientes procuram profissionais que lhe receitam terapia hormonal e acabam menstruando, sem, no entanto, apresentarem eixo endócrino normal. Neste caso, esta "menstruação" só serve para dizer que ela tem útero.

Tabela 01: Principais causas de amenorreia primária

Categoria	Frequência (%)
Com caracteres sexuais secundários (CSS) <ul style="list-style-type: none"> • Agenesia Mulleriana • Insensibilidade androgênica • Septo vaginal • Hímen imperfurado • Septo vaginal 	30 10 9 2 1 8
Sem CSS + ↑ FSH (hormônio folículo estimulante) <ul style="list-style-type: none"> • A46XX • 46XY • Anormal 	40 15 5 20
Sem CSS + ↓ FSH <ul style="list-style-type: none"> • Constitucional / idiopática • Prolactinoma • Síndrome de Kallman • Outras patologias SNC • Estresse, anorexia, perda ponderal • SOP • Hiperplasia adrenal congênita 	30 10 5 2 3 3 3 3

Existem diferentes classificações de amenorreia primária. Uma das mais utilizadas, publicada há quase quarenta anos, baseia-se na presença ou

ausência de caracteres sexuais secundários. Além de bastante simples, facilita a orientação diagnóstica. Nesta classificação, pode-se classificar as causas mais comuns de amenorreia primária, subdivididas em três grupos:

- Amenorreia primária com caracteres sexuais secundários
- Amenorreia primária sem caracteres sexuais secundários, e
- Amenorreia primária com caracteres sexuais secundários ambíguos (Tabela 2).

Tabela 02: Classificação e causas de amenorreia primária

Amenorreia primária com caracteres sexuais secundários desenvolvidos

- Agenesia mülleriana (Síndrome Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser)
- Insensibilidade Androgênica Completa (feminização testicular forma completa)
- Hímen imperfurado
- Septo vaginal transverso
- Agenesia cervical isolada
- Agenesia vaginal isolada
- Aplasia endometrial congênita
- Síndrome Ovários Policísticos
- Endometrite infecciosa (tuberculose, sífilis, meningite, sarcoidose)

Amenorreia primária sem caracteres sexuais secundários desenvolvidos

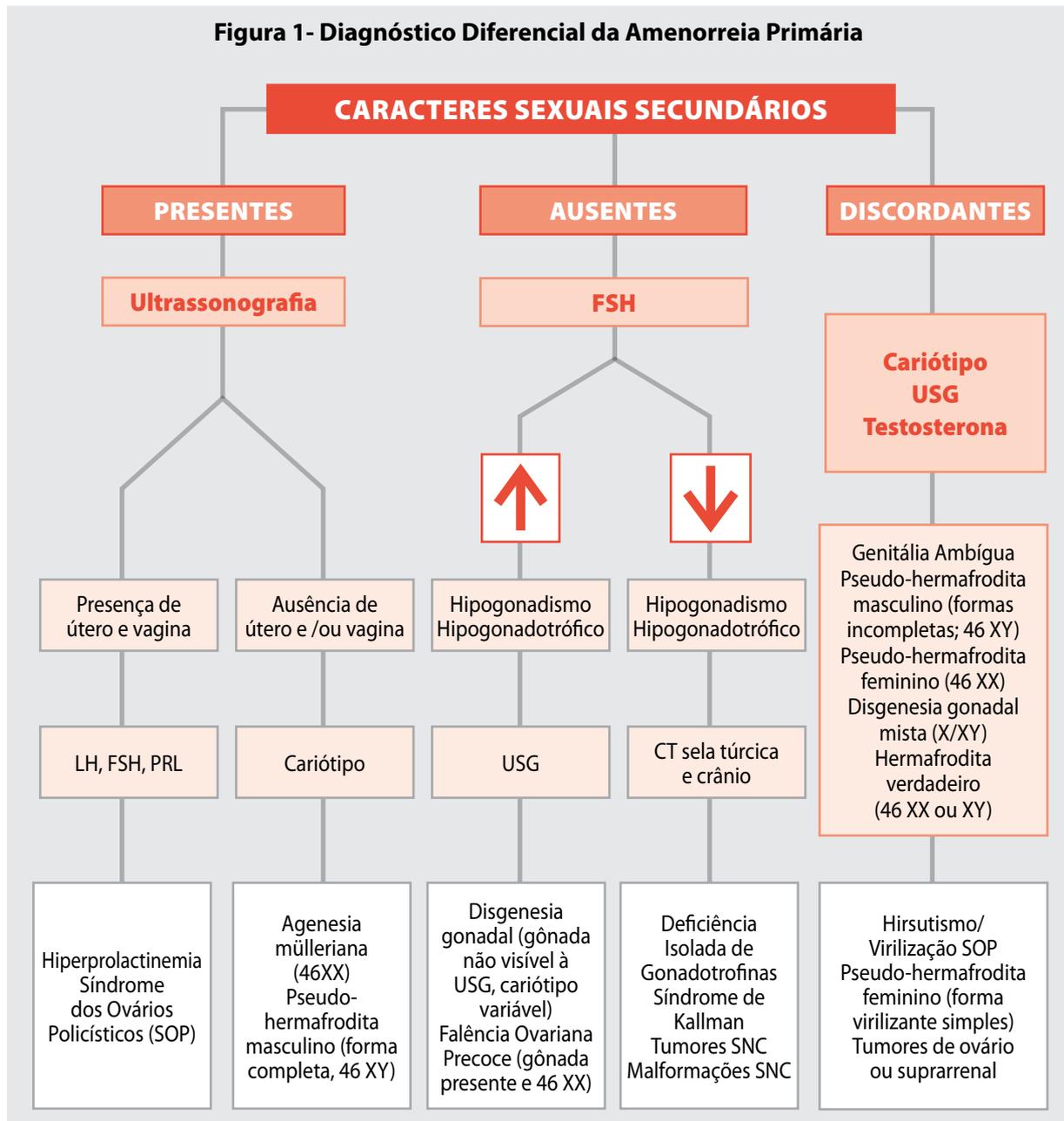
- Disgenesia Gonadal
- Agenesia Gonadal
- Falência ovariana prematura (iatrogênica: quimioterapia, radioterapia, cirurgia; ou idiopática)
- Deficiências enzimáticas (17α hidroxilase, aromatase)
- Tumores e infecções do SNC
- Desnutrição, estresse, atividade física
- Síndrome de Kallmann (deficiência isolada de gonadotrofina)

Amenorreia primária com caracteres sexuais secundários ambíguos

- Pseudo-hermafroditismo feminino
- Pseudo-hermafroditismo masculino (feminização testicular formas incompletas)
- Hermafroditismo verdadeiro
- Tumores masculinizantes dos ovários
- Tumores suprarrenal

Na presença de caracteres sexuais secundários normais, depreende-se de que o eixo reprodutivo seja normal, e a causa da amenorreia seja decorrente de alterações do trato genital, já que não há alterações hormonais. A principal causa é a agenesia mülleriana. Caracteres sexuais discordantes seriam a presença de mamas sem desenvolvimento de pelos, ou excesso de pelos, ou genitália ambígua. No nosso caso, a caracterização da presença ou não de caracteres sexuais secundários (CSS) é fundamental (Figura 1).

Figura 1- Diagnóstico Diferencial da Amenorreia Primária



O desenvolvimento mamário é escasso, há hipotrofia genital, a pilificação é escassa (veja que neste caso ela tem pilificação mas não desenvolveu, o que é decorrente apenas do eixo adrenal, e não do eixo reprodutivo que, quando presente, mostra pelos com distribuição farta e triangular em região púbica).

Repare que a envergadura é maior que a estatura, isso indica um retardo de fechamento de epífises ósseas, e reflete um hipoestrogenismo (hábitos eunucoídes). Veja também que ela tem estatura normal. Isso porque em casos de disgenesias gonadais, pode haver baixa estatura (fenótipo de Turner).

Constata-se assim que ela tem um hipogonadismo. Diante disso, é fundamental saber a origem desta inativação do eixo reprodutor, se de causa central (Sistema Nervoso Central, Hipotálamo ou Hipófise), ou se de causa periférica (ausência ou baixa produção gonadal). Apenas uma dosagem hormonal se faz necessário neste caso: FSH. Se elevada, o hipogonadismo é hipergonadotrófico e a causa, gonadal: se baixo, o hipogonadismo é hipogonadotrófico, e a causa, central.

Portanto, diante da história e exame físico, fica fácil dar o diagnóstico síndrome de amenorreia primária e hipogonadismo. Diante da dosagem baixa de FSH podemos fazer um segundo diagnóstico síndrome, hipogonadismo hipogonadotrófico.

No caso presente, o hipogonadismo hipogonadotrófico parece ser congênito, pois se manifestou ainda na puberdade. Caso haja um caso de hipogonadotrofismo e seja causa de amenorreia secundária, ou seja, em uma paciente que vinha normal e apresentou o quadro posteriormente, é mister afastar a possibilidade de tumor central causador desta diminuição de gonadotrofinas, e o exame de imagem de sela túrcica é fundamental. No caso presente, esta necessidade não existe.

Sabemos, portanto, que a causa é central. Podemos solicitar o teste de GnRH para elucidação da origem da disfunção, se a nível hipofisário ou

hipotalâmico. As amenorreias de origem hipofisária compreendem os tumores hipofisários e hiperprolactinemia e as suprahipofisárias, a Síndrome de Kallman. O teste do GnRH é realizado da seguinte forma: após duas horas de repouso, coleta-se sangue para dosagem de LH e FSH basais, segue-se a administração de 100µg endovenoso de GnRH, e nova coleta sanguínea após 30 minutos.

Uma alternativa é a administração de 10UI (0,5mg), subcutânea de acetato de leuprolide, e coleta de amostra sanguínea basal, três e 24 horas após a administração da droga. Se houver aumento de 200% no valor das gonadotrofinas basais, o teste é considerado positivo e o defeito é ao nível do hipotálamo. Se o teste for não-responsivo, devemos prosseguir na investigação, e realizar o teste prolongado; coleta-se uma amostra sanguínea basal, administra-se 10µg GnRH endovenoso de 10/10 minutos por seis vezes e colhe-se amostra sanguínea nos tempos: 30, 45, 60, 90, 120 minutos. Permanecendo negativo após o teste prolongado, conclui-se que o defeito é em nível da hipófise.

Veja que, na prática, isso pouco muda a conduta, pois a maioria dos casos de amenorreia primária central é decorrente de problemas suprahipofisários, associados a defeitos do trato olfatório. A Síndrome de Kallmann / Deficiência isolada de gonadotrofinas (DIG) é a principal causa. É a doença congênita rara (1: 50.000), que consiste em anormalidade anatômica dos axônios na área olfatória e na conexão com núcleos hipotalâmicos produtores do GnRH. Está associado com anosmia ou hiposmia e infantilismo sexual. Paciente apresenta cariótipo 46XX. Sua causa é genética esporádica, relacionada a mutações de moléculas responsáveis por migração neuronal durante a embriogênese. As pacientes são hipoestrogênicas e demandam terapêutica hormonal adequada.

Poli Mara Spritzer

No presente caso, o retardo do desenvolvimento puberal com desenvolvimento pondero-estatural adequado sugere um quadro de hipogonadismo isolado. A avaliação hormonal indica hipogona-



dismo hipogonadotrófico, com função tireoide normal bem como valores de prolactina, testosterona e cortisol normais. O raio x de crânio foi também normal e, junto com os valores de hormônios, indica ausência de comprometimento dos demais eixos hipotálamo-hipofisários. A avaliação retrospectiva do caso, sua idade atual, crescimento normal e valores de gonadotrofinas também afastam a possibilidade de tratar-se de retardo puberal simples. O raio x de mão e punho esquerdos para avaliação de idade óssea poderia complementar este caso. O cariótipo normal reduz a possibilidade de estar associado à disgenesia gonadal.

O resultado de densidade mineral óssea em uma jovem de 18 anos poderia ser apresentado em Z-score, considerando a idade e provavelmente indica que o pico de massa óssea ainda não foi alcançado, o que poderá ser obtido com o tratamento hormonal, descrito a seguir. A deficiência isolada de gonadotrofinas pode ocorrer com olfato normal em 40% dos casos e com hiposmia ou anosmia em 60%. Cerca de metade dos casos decorre de mutações gênicas conhecidas.

A deficiência congênita de GnRH cursa com amenorreia primária, e é denominada hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático ou, se associada à anosmia ou hiposmia, Síndrome de Kallmann. É a forma mais comum de hipogonadismo hipogonadotrófico não adquirido, e apresenta incidência estimada de 1:10.000 homens e 1:50.000 mulheres.

A Síndrome de Kallmann é causada por um defeito da migração neuronal que abrange as células produtoras do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e os neurônios dos bulbos olfatórios, que têm a mesma origem embriológica.

Alguns casos são esporádicos, mas outros ocorrem por transmissão ligada ao X ou autossômicas. A Síndrome de Kallmann ligada ao X resulta de mutações ou deleções no gene KAL-1. Pode também ter herança autossômica dominante (p. ex., mutações no FGFR1) ou autossômica recessiva (p. ex., mutações no PROKR2).

Em casos positivos para Síndrome de Kallmann, o exame de imagem, em especial a ressonância magnética cerebral, pode mostrar hipoplasia do giro olfatório e aplasia/hipoplasia dos bulbos e/ou tratos olfatórios. A hiposmia/anosmia pode ser verificada pela história e principalmente pelo teste com diferentes odores (café, álcool, etc.) ou ainda por olfatometria.

2. CONDUTA E PROTOCOLO DE SEGUIMENTO

José Maria Soares Jr.

Entre as preocupações no acompanhamento das mulheres com deficiência estrínica nesta faixa etária seriam restaurar as características secundárias e prevenir fraturas osteoporóticas. Neste caso, a reposição estrogênica é imperativa, principalmente em altas doses, no início do tratamento, para o fechamento rápido das epífises, uma vez que a estatura é boa.

Muitos autores recomendam os estrogênios naturais por via oral pelo menor impacto hepático e endotelial, como os conjugados (2,5 mg ao dia, VO),¹⁷ beta-estradiol ou Valerato (4 mg ao dia) até o aparecimento dos caracteres sexuais secundários. Lembrar que esta dose mais elevada deve ser associada ao progestagênio contínuo ou sequencial pelo menos 10 dias no mês (15º ao 25º do ciclo) para proteção endometrial.^{1,8}

Após o desenvolvimento dos caracteres sexuais, as doses podem ser reduzidas. Alguns autores sugerem ainda o emprego de contraceptivos hormonais combinados. Não podemos esquecer de orientar também a paciente para atividade física, ingestão adequada de alimentos ricos em cálcio, evitar substâncias ricas em xantinas ou que aumentem o fósforo, como café, refrigerantes e chá e exposição solar adequada. Estes fatores são importantes para a formação de massa óssea.

Nos casos de desejo hipoativo da mulher, recomenda-se também a reposição androgênica. Há algumas mulheres que não desenvolvem os caracteres secundários, mesmo em alta dose. Neste caso, a alternativa seria a colocação de prótese ou outras técnicas de cirurgia plástica. Além disso, deve-se também avaliar a menstruação durante a pausa do progestagênio com o uso sequencial da terapia hormonal. Em caso de volume excessivo, deve-se ajustar a dose hormonal e avaliar o útero pelo exame de ultrassonografia pélvica.^{1,8} Quando houver desejo reprodutivo, pode-se induzir a ovulação com gonadotrofinas ou emprego de outras técnicas de reprodução humana.

Ricardo Mello Marinho

Após a exclusão de pacientes com um diagnóstico que demande um tratamento específico, a paciente com atraso puberal deverá utilizar terapia hormonal com esteroides sexuais para promover o desenvolvimento sexual secundário.

Nos primeiros 6 meses a 1 ano, deverá ser utilizado apenas um estrogênio em baixa dose. Após se obter o desenvolvimento mamário, deverá ser adicionado um progestogênio de forma cíclica, por 10 a 14 dias por mês, simulando um ciclo menstrual fisiológico. A manutenção da terapia hormonal é obrigatória, não só para manter o trofismo genital, mas também pelos seus efeitos favoráveis no metabolismo ósseo e cardiovascular.

Futuramente, havendo desejo de gravidez, pode ser feita a indução da ovulação com gonadotrofinas (FSH e LH) por via subcutânea, com boa chance de sucesso. Embora na amenorreia hipotalâmica a indução pudesse ser feita, em

teoria, com a utilização de GnRH pulsátil, não há disponibilidade para este procedimento na prática clínica.

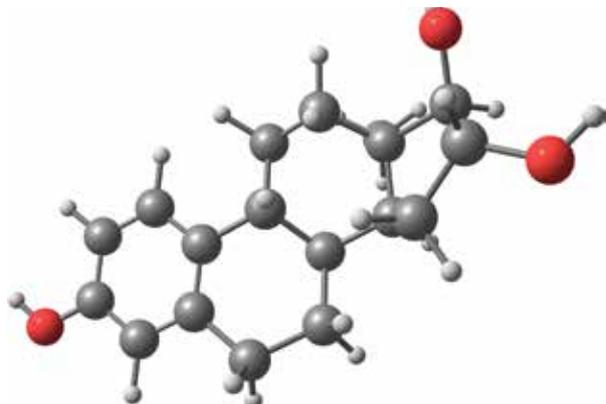
Rui Alberto Ferriani

Diante do quadro, atenção geral deve ser dada a estas pacientes. Sabe-se que jovens hipoestrogênicas têm mais doença arterial coronariana, disfunção endotelial e osteoporose que as normoestrogênicas.

Não se sabe ao certo o mecanismo da ação anti-reabsortiva do estrogênio no osso. Mas, já está bem estabelecido, que deficiência estrogênica resulta em aumento na taxa de remodelação óssea, levando ao aumento no risco de osteoporose. Estudos epidemiológicos sugerem que mulheres hipoestrogênicas têm também maior risco de mortalidade por causa cardiovascular.

Desta forma, o manejo clínico tem como objetivo prevenir as consequências do hipo-estrogenismo crônico (osteoporose e doenças cardiovasculares – DCV). Ele baseia-se na reposição hormonal com estrogênio, que induzirá os caracteres sexuais secundários femininos; seguida da combinação com progestagênio cíclico para evitar hiperplasia endometrial, e permitir um padrão de sangramento cíclico, se for este o desejo da paciente.

Ao contrário do tratamento hormonal empregado para as mulheres climatéricas, não existem estudos comparando a segurança/ eficácia desta terapia nas adolescentes com amenorreia primária; desta forma, a terapêutica deve ser individualizada em cada caso, levando-se em consideração os fatores de risco pessoal para DCV e neoplasia de mama.



Os estrogênios podem ser utilizados por via oral, transdérmica e subcutânea. A via oral é a mais utilizada, por ter menor custo e ser utilizada há mais tempo. A via transdérmica, gel ou adesivo, tem-se mostrado uma excelente opção por ser de fácil aplicação rapidamente absorvida e metabolizada e, ter a vantagem de evitar a primeira passagem hepática. A dosagem do estrogênio prescrita deve alcançar níveis séricos médios de estradiol correspondentes ao observado no ciclo menstrual (± 104 pg/ml), o que, na prática clínica, significa doses maiores que aquelas prescritas para alívio dos sintomas vasomotores na paciente climatérica.

O aumento lento das doses de estrogênio é fundamental para garantir o completo desenvolvimento mamário.

Após o desenvolvimento dos CSS tende-se a reduzir a dose hormonal para as mesmas recomendadas habitualmente na menopausa. Na arte de repor estradiol, existem algumas opções de tratamento como:

- *EEC (estrogênio equino conjugado): iniciar com 0,625 mg/dia. Reavaliar em 2 a 3 meses e, se boa adaptação, aumentar até 1,2 mg/dia. Usar por cerca de 6 meses e fazer US pélvico: se evidenciada proliferação endometrial ou ocorrer sangramento genital, associar progestágeno (uso cíclico ou contínuo),*
- *Valerato de estradiol ou 17 β estradiol: iniciar com 1 mg/dia. Reavaliar em 2 a 3 meses e, se boa adaptação, aumentar até 4 mg/dia para valerato estradiol e até 2 mg/dia para 17 β estradiol. Usar por cerca de 6 meses e fazer US pélvico: evidenciada proliferação endometrial ou ocorrer sangramento genital, associar progestágeno (uso cíclico ou contínuo).*

Para as pacientes que desejam gestação, a indução da ovulação com gonadotrofinas (gonadotrofina de mulher menopausada - HMG ou associação entre FSH recombinante e HMG ou LH recombinante) pode promover ciclos ovulatórios para tentativa de gestação espontânea ou realização de procedimentos de reprodução assistida.

Poli Mara Spritzer

O tratamento tem como objetivos completar o desenvolvimento puberal, assegurar a manutenção dos caracteres sexuais secundários e o trofismo dos tecidos dependentes de estrogênio, bem como propiciar a aquisição de massa óssea e prevenir a osteoporose. O tratamento para infertilidade será oportunizado no momento que a paciente queira gestar no futuro.

O princípio do tratamento é, portanto, a terapia hormonal com hormônios sexuais, inicialmente apenas com estrogênios em doses pequenas que serão progressivamente aumentadas, de forma a promover o desenvolvimento uterino, endometrial e mamário. O aumento lento das doses de estrogênio é fundamental para garantir o completo desenvolvimento mamário. A progesterona/progestogênios será associada ao tratamento com estradiol em torno de 2 anos depois ou caso a paciente tenha a menarca. Pode-se utilizar estrogênios por via oral ou não oral (gel ou adesivo). A preferência é pelo estradiol 17-beta, mas se pode utilizar também os estrogênios conjugados.

Após completar o desenvolvimento puberal é importante assinalar que as doses de estrogênio devem ser compatíveis com concentrações circulantes de estradiol na fase folicular, ou seja, superiores às doses utilizadas para tratar mulheres menopáusicas sintomáticas.

Progesterona/progestogênios devem ser usados em todas as pacientes com útero, em esquema cíclico por 12 a 14 dias ao mês, propiciando o sangramento de privação mensal. No entanto, caso seja preferência da paciente, pode-se utilizar o esquema contínuo, com ausência de menstruações. Nesta etapa é também possível utilizar anti-concepcional oral combinado.



Nos primeiros dois anos, o seguimento deve ser mais frequente, a cada 3 ou 6 meses, por conta do aumento progressivo das doses de estrogênio e avaliação do desenvolvimento puberal. Neste período, o exame físico é fundamental para esta avaliação e o ultrassom pélvico poderá complementar este acompanhamento, se necessário.

Posteriormente, com o tratamento hormonal combinado, o seguimento pode ser anual. As opções para o tratamento da infertilidade incluem, preferencialmente, a infusão pulsátil com GnRH ou a indução de ovulação com gonadotrofinas. Se não houver sucesso, a fertilização *in vitro* pode ser uma outra alternativa terapêutica. Aconselhamento genético e testagem genético-molecular podem ser recomendados, se disponíveis.

LEITURAS SUPLEMENTARES

José Maria Soares Junior

1. Souza MA, Fonseca AM, Massabki JOP, Soares-Junior JM, Baracat EC. Amenorreia primária – diagnóstico e tratamento. In Baracat EC. **2.** Tanner JM. Growth at adolescence. 2. ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1962. **3.** Bulun SE. Aromatase deficiency and estrogen resistance: from molecular genetics to clinic. *Semin Reprod Med.* 2000;18(1):31-9. **4.** Bry-Gaillard HL, Trabado S, Bouligand J, Sarfati J, Francou B, Salenave S, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010 May;71(3):158-62. **5.** Liu JH, Patel B, Collins G. Central

Causes of Amenorrhea. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA):MDText.com, Inc.; 2000-2016, 2016. **6.** Jonklaas J. Atypical presentation of a patient with both Kallmann syndrome and a craniopharyngioma: case report and literature review. *Endocr Pract.* 2005;11(1):30-6. **7.** Rodrigues de Lima G, Soares Jr JM, Pompei LM. Amenorreia. In: *Ginecologia Clínica,* Rodrigues de Lima G (Ed). Atheneu, São Paulo, 2015:47-57. **8.** Rodrigues de Lima G, Pellini E. Aspectos psicossomáticos das ginecopatias. In: *Ginecologia Clínica,* Rodrigues de Lima G (Ed). Atheneu, São Paulo, 2015:373-379. **9.** Juul A, Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Mouritsen A, Frederiksen H, et al. Endocrine evaluation of reproductive function in girls during infancy, childhood and adolescence. *Endocr Dev.* 2012;22:24-39. **10.** Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C. Peak bone mass. *Osteoporos Int.* 2000;11(12):985-1009. **11.** Lomholt S, Amstrup AK, Moser E, Jakobsen NF, Mosekilde L, Vestergaard P, et al. Unexplained high BMD in DXA-scanned patients is generalized throughout the skeleton and characterized by thicker cortical and trabecular bone. *Calcif Tissue Int.* 2015;96(4):284-94.

Rui Alberto Ferriani

1. Hayden CJ e Balen AH. Primary amenorrhoea: investigation and treatment. *Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine* 2007; 17(7): 199-204. **2.** Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140(4): 371-80. **3.** American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhoea. *Fertility and Sterility* 2006; 86 (S4):S148-S155. **4.** Baird DT. Amenorrhoea. *Lancet* 1997; 350(9073): 275-279.

Poli Mara Spritzer

1. Spritzer PM, Mallmann ES. Abordagem diagnóstico-terapêutica da amenorréia. In Vilar L, ed, *Endocrinologia Clínica,* 3ª Ed, Ed Guanabara Koogan, pp516-526. **2.** Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Sep;11(9):547-64. Disponível em: <http://www.nature.com/nrendo/journal/v11/n9/full/nrendo.2015.112.html>