

AMENORRÉIA SECUNDÁRIA: DIAGNÓSTICO

Autores:

Carmen V. Giacobbo Daudt

Maria Eugênia B. Pinto

Supervisão:

Airton Tetelbom Stein

Eno Dias de Castro Filho

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

DEFINIÇÃO DO PROBLEMA PARA O MFC:

Qual o roteiro diagnóstico na investigação diagnóstica da amenorréia secundária em APS? Em que momento da investigação deveriam ser solicitados exames? Quando encaminhar para o ginecologista?

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram consultadas as bases de dados Medline, através do PubMed utilizando-se os seguintes termos: (“amenorrhea” [MeSH] and secondary) AND (diagnosis OR evaluation). A sintaxe resultante de busca por *Clinical Queries* em “*broad*”, realizada no dia 10 de setembro de 2006, foi a seguinte: (“Amenorrhea”[MeSH] AND secondary) AND (diagnosis OR evaluation)) AND (sensitivity*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnosis*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]), recuperando 348 publicações. Foram então acrescentados os *limits*: Female, Humans e *Field*: Title/Abstract. A busca resultou em 164 artigos. A seguir, pelo *abstract*, foram selecionados 53 trabalhos relevantes quanto à questão clínica. Por fim, 14 artigos foram selecionados e utilizados na diretriz após avaliação crítica da força de evidência científica e da relevância clínica. A partir desta lista, foram selecionadas referências dos artigos originais devido à relevância clínica para a presente diretriz. Também foram realizadas buscas nos sites UpToDate e DynaMed, utilizando

o termo “amenorrhea”. Além disso, foi utilizado material impresso através da pesquisa bibliográfica em capítulos de livros referentes ao tema da diretriz.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA: ²²

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

Crítérios de inclusão: Estudos realizados em pacientes adultas, do sexo feminino e com sintoma de amenorréia secundária. Estudos com abordagem diagnóstica, realizada em nível ambulatorial.

Crítérios de exclusão: Estudos referentes à amenorréia primária, assim como amenorréia relacionada à gestação, lactação e menopausa (amenorréia fisiológica). Artigos que não eram aplicáveis na prática ambulatorial também foram excluídos.

DIRETRIZ

Introdução

O ciclo menstrual é regulado por complexas interações de *feedback* entre os ovários, hipófise e hipotálamo. Uma ruptura em qualquer um destes pontos pode levar à irregularidade do ciclo menstrual. A amenorréia é um indicador de disfunção ovariana, hipofisária e / ou hipotalâmica ¹ (D).

A amenorréia secundária é a ausência de menstruação por pelo menos 6 meses em mulheres com ciclos irregulares ou por um período equivalente a 3 ciclos menstruais em pacientes que anteriormente menstruavam de forma regular ² (D). Períodos de tempo inferiores são denominados atraso menstrual.

A prevalência de amenorréia secundária não-fisiológica é de cerca de 3% a 4% na população geral, sendo uma causa freqüente de consulta em atenção primária ^{3, 4} (D). É um desafio diagnóstico para o médico da atenção primária devido às muitas disfunções que podem causá-la. Então, sua abordagem precisa ser sistematizada para que sejam evitados procedimentos onerosos e desnecessários ⁵ (D).

Gestação é a causa mais comum de amenorréia secundária. Depois de excluída a gestação, as causas mais comuns são: causas ovarianas (40%), disfunção hipotalâmica (35%), doença pituitária (19%), causas uterinas (5%) e outras (1%) ⁶ (C). Amenorréia não é um diagnóstico, mas um sintoma que, quando patológico, indica anormalidade neuro-endócrina, genética ou anatômica ⁷ (D). A presente diretriz se concentrará nas causas patológicas de amenorréia secundária.

Avaliação

A avaliação diagnóstica da amenorréia secundária inclui anamnese, exame físico, exames laboratoriais e de imagem ⁶ (C). Na figura apresentamos um roteiro de investigação para os casos de amenorréia secundária. A anamnese deve abordar a prática de exercícios físicos intensos, perda de peso, atividade sexual, uso de medicações (anticoncepcionais orais, antipsicóticos, antidepressivos, antihipertensivos, opióides, entre outros), doenças prévias, antecedentes de manipulação uterina, história de radiação pélvica, história de quimioterapia ou irradiação do sistema nervoso central (SNC), fatores estressores, galactorréia, sintomas vasomotores, distúrbios visuais e cefaléia ^{8, 9, 10, 11} (D).

As pacientes que suspendem o uso de anticoncepcional hormonal, após uso prolongado, podem não ter o retorno imediato da função hipotalâmica, devido ao bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise por longo período de tempo. Nestas, pode ocorrer amenorréia fisiológica por até seis meses após o último comprimido ou doze meses após a última administração da injeção de acetato de medroxiprogesterona ² (D).

O exame físico da paciente deve incluir: exame da pele em busca de sinais de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne), acantose nigricans (hiperinsulinemia), sinais de deficiência estrogênica (pele fina, atrofia urogenital), presença de galactorréia, medidas de peso e altura (sobrepeso/ obesidade) e exame da tireóide (presença ou não de bócio) ^{8, 9} (D). A maioria dos casos apresenta exame físico normal ⁴ (D).

Um teste de gravidez (β – hCG) é o primeiro passo na avaliação laboratorial da paciente com amenorréia ⁹ (D). Depois de descartada a gestação, solicita-se a dosagem de prolactina ⁶ (C) e realiza-se o teste de progestogênio.

A secreção de prolactina pode ser transitoriamente elevada pelo estresse ou pela alimentação. Por esta razão, recomenda-se que a dosagem seja pelo menos repetida antes da solicitação do exame de imagem do sistema nervoso central, principalmente naquelas pacientes com elevação discreta ($< 50\text{ng/ml}$). Valores acima de 100ng/ml sugerem a presença de prolactinoma ⁸ (D). O uso de medicações como metoclopramida, verapamil, risperidona, fenotiazidas (clorpromazina) e butirofenonas (haloperidol) podem levar a níveis de prolactina superiores a 100ng/ml . Inibidores de recaptção de serotonina podem causar hiperprolactinemia; porém, os níveis raramente excedem a normalidade. Inibidores da monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos também podem aumentar os níveis de prolactina ²³ (D). A magnitude da elevação dos níveis de prolactina induzido por medicações é variável e os níveis retornam ao normal dentro de alguns dias após a cessação da terapia ²³ (D). Além disso, devem ser descartadas doença tireoidiana (hipotireoidismo) e insuficiência renal, causas conhecidas de hiperprolactinemia ^{9, 19, 23} (C). Caso não seja encontrada uma explicação para o aumento da prolactina, deve ser realizado exame de imagem no seguimento da investigação (radiografia de sela túrcica, ressonância nuclear magnética, tomografia computadorizada) ^{14, 21} (D). O objetivo do exame é descartar um tumor de hipófise ou hipotálamo. Porém, um prolactinoma pode estar presente, mas ser tão pequeno que não possa ser detectado radiograficamente ^{23, 25} (D). Embora a tomografia computadorizada (TC) seja aceitável, a ressonância nuclear magnética (RNM) fornece uma melhor visão da área hipófise-hipotálamo, sendo mais efetiva em identificar microadenomas (tumores $< 10\text{mm}$) e a extensão de tumores maiores ^{9, 23} (D). Estudos pioneiros já reforçavam a necessidade de extensa avaliação em pacientes com amenorréia associada a hiperprolactinemia ^{17, 18} (C). Em mulheres com hiperprolactinemia, a prevalência de tumor de hipófise é 50% a 60% ⁴ (D).

O teste de progestogênio consiste na administração de 10mg de acetato de medroxiprogesterona uma vez ao dia, durante 7 a 10 dias. O teste é considerado positivo caso ocorra sangramento dentro de 2 a 7 dias do término do curso de progesterona e significa que: existem níveis adequados de estrogênios endógenos para estimular a proliferação endometrial,

as gonadotrofinas estimulam o funcionamento ovariano e o trato genital é competente ^{4, 8} (D). Em outras palavras, trata-se de anovulação crônica estrogênica.

Quando a paciente com anovulação crônica apresenta sinais de excesso de androgênios, a causa mais comum é a síndrome dos ovários policísticos (SOP) ^{5, 12} (D). Os critérios mínimos para o diagnóstico são dois dos seguintes: hiperandrogenismo (clinicamente manifestados como acne e / ou hirsutismo e laboratorialmente como elevação de pelo menos um androgênio), oligomenorréia ou amenorréia e identificação de múltiplos cistos em ovário na ecografia ⁹ (D). Esta definição está sujeita a mudanças, devido à no mínimo um estudo que mostrou que o critério ultrassonográfico para o diagnóstico de SOP não é útil, já que 20% das mulheres com ciclos regulares apresentam ovários em que aparecem policistos ¹³ (D). Além disso, outros parâmetros ultrassonográficos da morfologia ovariana vem sendo utilizados para identificar a SOP. Em estudo retrospectivo, pacientes com a síndrome apresentaram volume ovariano aumentado, assim como o estroma, área e relação estroma/ área total, quando comparado com controles que apresentavam múltiplos folículos ovarianos ²⁶ (D). Menos freqüentemente, em cerca de 19% dos casos, a amenorréia resulta de doenças da adrenal, como hiperplasia adrenal e Síndrome de Cushing ou de tumores produtores de androgênios. Os tumores secretores de prolactina correspondem à causa mais comum de etiologia adrenal (90% dos casos) ^{4, 6} (C).

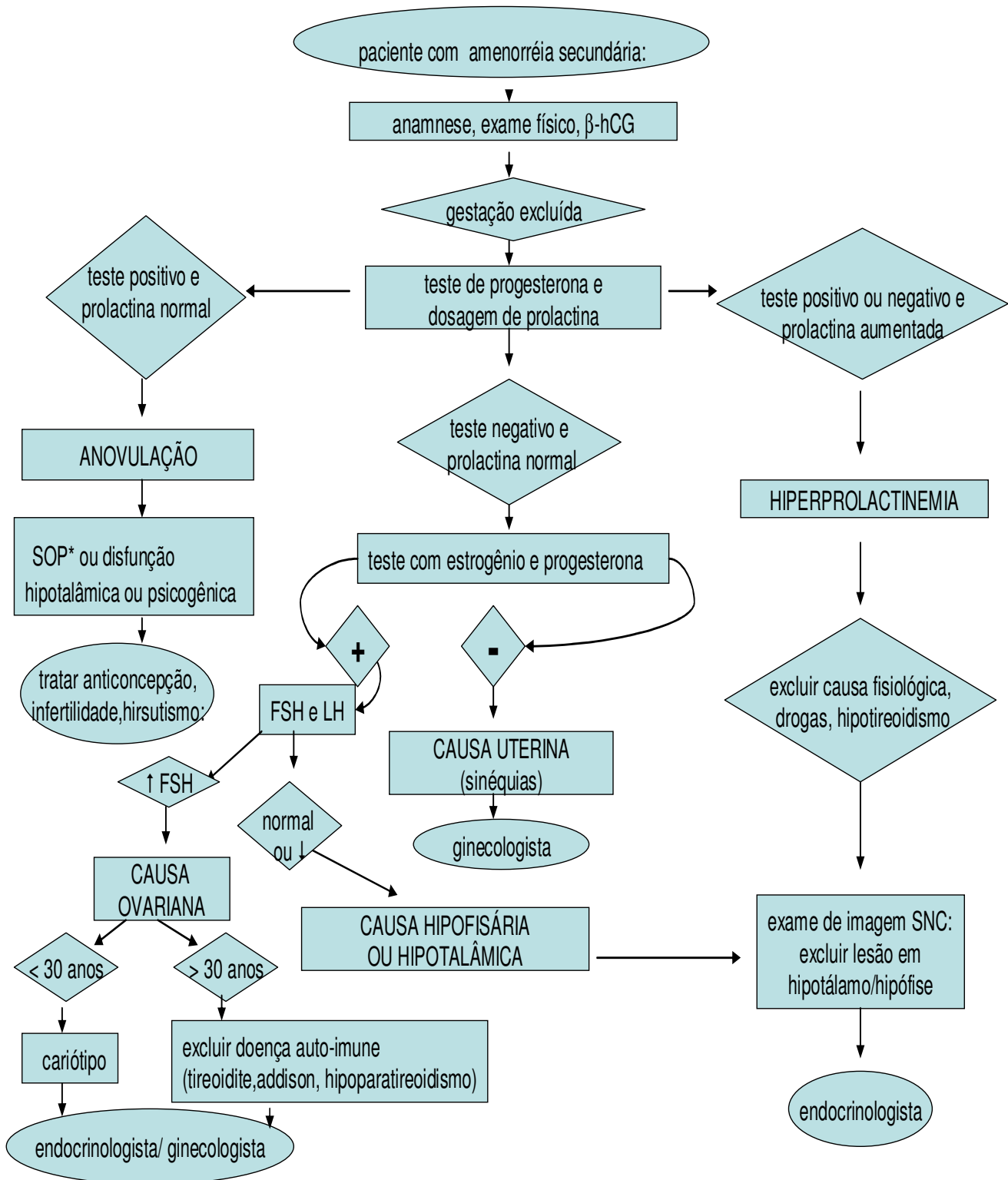
Caso a paciente não apresente sangramento, realiza-se teste de estrogênio e progestogênio, utilizando-se 1,25mg de estrogênios conjugados por 21 dias com adição de 10mg de acetato de medroxiprogesterona nos últimos 10 dias (dias 12-21) ^{8, 12} (D). Podem ser utilizados outros esquemas de estrogênio, seguido de estrogênio com adição de progestogênio. Uma vez que também não ocorra o sangramento, a causa da amenorréia é uterina. A Síndrome de Asherman é a única causa uterina de amenorréia secundária ⁹ (D). São cicatrizes e sinéquias intra-uterinas, usualmente provenientes de curetagem ou infecção ⁸ (D), e corresponde a 5% das causas de amenorréia secundária, depois de excluída a gestação ⁶ (C). Para avaliação de sinéquias intra-uterinas estão indicados procedimentos de imagem, como histerossalpingografia ou histeroscopia, havendo necessidade de encaminhamento ao ginecologista ^{4, 9} (D).

Nas pacientes que apresentam sangramento após o teste de estrogênio e progestogênio, fica confirmada a cavidade endometrial normal e o hipoestrogenismo. O próximo passo é a solicitação da dosagem de gonadotrofinas. Porém, deve-se aguardar duas semanas para a coleta

devido aos efeitos de *feedback* negativo do estrogênio e progestogênio exógeno sobre o eixo hipotálamo-hipófise ¹⁴ (D).

Níveis elevados de FSH marcam a falência ovariana ^{15, 16} (C). Perda da regularidade menstrual é o sintoma inicial mais comumente relatado pelas pacientes ¹⁵ (C). Nestes casos, deve ser realizado cariótipo em mulheres com menos de 30 anos para excluir a possibilidade de anormalidade cromossômica, incluindo a presença de cromossomo Y, que pode ser visto na Síndrome de Turner ou na Síndrome de Swyer. Nas mulheres acima de 30 anos devem ser afastadas anormalidades auto-imunes, como tireoidite auto-imune, já que estas estão presentes em mais de 40% das pacientes com falência ovariana prematura ⁴ (D).

Amenorréia associada com níveis de FSH baixos ou normais está associada com alteração hipofisária ou hipotalâmica, ou seja, hipogonadismo hipogonadotrófico. A avaliação adicional deve incluir exame de imagem do SNC para excluir lesão hipotalâmica ou hipofisária ^{4, 12} (D). Todas as pacientes sem uma explicação clara para os achados de hipogonadismo hipogonadotrófico e também aquelas mulheres que tiverem exames laboratoriais inalterados e sintomas como cefaléia, alterações de campo visual ou outro indicativo de disfunção hipotálamo-hipofisária devem ser submetidas à ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio, preferencialmente, ou tomografia computadorizada (TC) ⁹ (D). 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 ²⁴ (D). Se a RNM mostrar a anatomia hipófise-hipotálamo normal e não se identificar uma causa secundária para a hiperprolactinemia é feito o diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática ²⁵ (D). Não estão disponíveis estudos que avaliem a indicação destes exames de imagem em atenção primária. Logo, há necessidade de maiores informações para tomarmos uma decisão baseada nas melhores evidências disponíveis. Por enquanto, estas limitações devem ser discutidas com o paciente e o mesmo deverá ser encaminhado ao especialista focal para tratamento da causa (medicamentos/ neurocirurgia).



*SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos.

Figura: Algoritmo de avaliação de pacientes com amenorréia secundária.

Referências:

1. Warren MP, Hagey AR. The genetics, diagnosis and treatment of amenorrhea. *Minerva Ginecol* 2004; 56: 437-55.
2. Speroff LS, Glass RH, Kase N. Amenorrhea. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6 th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 1999. p:421-85.
3. Goroll AH, Mulley AG. Evaluation of secondary amenorrhea. *Primary care medicine: office evaluation and management of the adult patient*. 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p: 780-6.
4. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2004; 83: 266-72.
5. Malo JW, Bezdicek BJ. Secondary amenorrhea. A protocol for pinpointing the underlying cause. *Postgrad Med* 1986; 15: 86-95.
6. Reindollar RH, Novak M, Tho SP, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 531-43.
7. Crosignani PG, Vegetti W. A practical guide to the diagnosis and management of amenorrhea. *Drugs* 1986; 52: 671-81.
8. Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1374-82.
9. . Welt C, Barbieri R. Etiology, diagnosis and treatment of secondary amenorrhea. UpToDate: <http://www.uptodate.com> , acessado em 13/11/2006.
10. Warren MP, Goodman LR. Exercise-induced endocrine pathologies. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 873-8.
11. Facchinetti F, Fava M, Fiorini L, Genazzani AD, Genazzani AR. Stressful life events and affective disorders inhibit pulsatile LH secretion in hypothalamic amenorrhea. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 397-44.
12. Lemcke D, Pattison J, Marshall LA, Cowley DS. *Current care of women: diagnosis & treatment*. 2 th ed. McGraw-Hill Companies 2004; 488-93.
13. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001; 52: 401-19.

14. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Amenorréias. Rotinas em Ginecologia. 5 th ed. Artmed 2006. p: 504-9.
15. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhes and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 720-5.
16. Aiman J, Smentek C. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 09-14.
17. Wiebe RH, Hammond CB, Handwerger S. Prolactin-secreting pituitary microadenoma: detection and evaluation. *Fertil Steril* 1978, 29: 282-6.
18. Wiebe RH, Hammond CB, Borchert LG. Diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 993-6.
19. Grubb MR, Chakeres D, Malarkey WB. Patients with primary hypothyroidism presenting as prolactinomas. *Am J Med* 1987; 83: 765-9.
20. Duncan, BB, Schmidt MI, Giugliani E. Amenorréia. *Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências*. 3º ed. Porto Alegre: Artmed, 2004; 44: 439-45.
21. Amenorrhea. Dynamed: <http://dynamed102.epnet.com/Detail.aspx?id=116009> acessado em 05/12/2006.
22. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira / Conselho Federal de Medicina.
23. Schlechte J. Prolactinoma [Clinical practice]. *New England Journal of Medicine* 2003; 349 (21): 2035-41.
24. Snyder P. Causes, presentation, and evaluation of sellar masses. UpToDate: <http://www.uptodate.com> , acessado em 13/11/2006.
25. Snyder P. Clinical manifestations and diagnosis of hyperprolactinemia. UpToDate: <http://www.uptodate.com> , acessado em 13/11/2006.
26. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Pavone V, Lanzone A. A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. *Fertil Steril*. 2001 Aug; 76 (2): 326-31.

Principais recomendações e referências

Referência	Diagnóstico/etiologia	Grau de recomendação
<p>Reindollar RH, Novak M, Tho SP, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 531-43.</p>	<p>As quatro causas mais comuns de amenorréia: hipotalâmica (33,5%), anovulação estrogênica crônica (28%), hiperprolactinemia (14%) e falência ovariana (12%).</p> <p>Recomendam a prática comum de obtenção de prolactina sérica em pacientes com amenorréia.</p>	<p>C</p>
<p>Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhes and spontaneous premature ovarian failure. Obstet Gynecol 2002; 99: 720-5.</p> <p>Aiman J, Smentek C. Premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1985; 66: 09-14.</p>	<p>O sintoma inicial mais comumente relatado por pacientes com falência ovariana é a perda da regularidade menstrual.</p> <p>Níveis elevados de FSH marcam a falência ovariana.</p>	<p>C</p>
<p>Wiebe RH, Hammond CB, Handwerker S. Prolactin-</p>	<p>Enfatiza a necessidade de uma extensa avaliação em pacientes com amenorréia</p>	<p>C</p>

<p>secreting pituitary microadenoma: detection and evaluation. <i>Fertil Steril</i> 1978, 29: 282-6.</p>	<p>associada a hiperprolactinemia.</p>	<p>C</p>
<p>Grubb MR, Chakeres D, Malarkey WB. Patients with primary hypothyroidism presenting as prolactinomas. <i>Am J Med</i> 1987; 83: 765-9.</p>	<p>Devem ser descartadas doença tireoidiana e insuficiência renal em pacientes com hiperprolactinemia.</p>	<p>C</p>
<p>Facchinetti F, Fava M, Fiorini L, Genazzani AD, Genazzani AR. Stressful life events and affective disorders inhibit pulsatile LH secretion in hypothalamic amenorrhea. <i>Psychoneuroendocrinology</i> 1993; 18: 397-44.</p>	<p>Fatores psicogênicos (presença de eventos relacionados ao início da alteração menstrual) estão associado com mudanças na atividade hipotalâmica que poderiam determinar o hipogonadismo.</p>	<p>D</p>
<p>Welt C, Barbieri R. Etiology, diagnosis and treatment of secondary amenorrhea. UpToDate: http://www.uptodate.com</p>	<p>Teste de gravidez (β - hCG) é o primeiro passo na avaliação laboratorial da paciente com amenorréia.</p> <p>Em pacientes com hiperprolactinemia deve ser descartado hipotireoidismo.</p>	

<p>Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. Am Fam Physician 2006; 73: 1374-82.</p>	<p>A ressonância nuclear magnética (RNM) fornece uma melhor visão da área hipófise-hipotálamo, sendo mais efetiva em identificar microadenomas (tumores < 10mm) e a extensão de tumores maiores.</p> <p>Os critérios mínimos para o diagnóstico são dois dos seguintes: hiperandrogenismo (cl clinicamente manifestados como acne e / ou hirsutismo e laboratorialmente como elevação de pelo menos um androgênio), oligomenorréia ou amenorréia e identificação de múltiplos cistos em ovário na ecografia.</p> <p>Para avaliação de sinéquias intra-uterinas estão indicados procedimentos de imagem, como histerossalpingografia ou histeroscopia.</p> <p>Todas as mulheres sem uma explicação clara para os achados de hipogonadismo hipogonadotrófico e também aquelas mulheres que tiverem exames laboratoriais inalterados e sintomas como cefaléia, alterações de campo visual ou outro indicativo de disfunção hipotálamo-hipofisária devem ser submetidas à ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio, preferencialmente, ou tomografia computadorizada (TC).</p> <p>Níveis séricos de prolactina acima de</p>	<p>D</p> <p>D</p> <p>D</p> <p>D</p> <p>D</p>
--	---	---

<p>The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2004; 83: 266-72.</p>	<p>100ng/ml sugerem a presença de prolactinoma.</p> <p>Em mulheres com hiperprolactinemia a prevalência de tumor de hipófise é 50% a 60%.</p> <p>Teste de progesterônio positivo significa que existem níveis adequados de estrogênios endógenos para estimular a proliferação endometrial, que as gonadotrofinas estimulam o funcionamento ovariano e que o trato genital é competente.</p> <p>Nas mulheres acima de 30 anos com níveis elevados de FSH devem ser afastadas anormalidades auto-imunes, como tireoidite auto-imune, já que estas estão presentes em mais de 40% das pacientes com falência ovariana prematura.</p>	
<p>Schlechte J. Prolactinoma [Clinical practice]. New England Journal of Medicine 2003; 349 (21): 2035-41.</p>	<p>A avaliação adicional de pacientes com amenorréia associada com níveis de FSH baixos ou normais deve incluir exame de imagem do SNC para excluir lesão hipotalâmica ou hipofisária.</p> <p>Um prolactinoma pode estar presente, mas ser tão pequeno que não possa ser detectado radiograficamente.</p>	

<p>Snyder P. Causes, presentation, and evaluation of sellar masses. UpToDate: http://www.uptodate.com</p>	<p>A ressonância nuclear magnética (RNM) fornece uma melhor visão da área hipófise-hipotálamo, sendo mais efetiva em identificar microadenomas (tumores < 10mm) e a extensão de tumores maiores.</p>	
<p>Snyder P. Clinical manifestations and diagnosis of hyperprolactinemia. UpToDate: http://www.uptodate.com</p>	<p>É recomendada a ressonância nuclear magnética (RNM) como o melhor procedimento de imagem para avaliação da anatomia hipófise-hipotálamo, não havendo necessidade de nenhum outro exame de imagem.</p> <p>Se a RNM mostrar a anatomia hipófise-hipotálamo normal e não se identificar uma causa secundária para a hiperprolactinemia é feito o diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática.</p>	