

**6 de Fevereiro de 2009.**  
**Apostila 01**

## **Amenorréia e SOP**

### **Embriologia**

#### **Sexo genético**

O óvulo sempre carrega 23X e o sptz pode carregar 23X ou 23Y.

#### **Sexo gonadal**

Tem Y? Reações dão origem ao sexo masculino – testículos com células de sertoli e Leydig.

Não tem Y? Reações dão origem ao sexo feminino – ovários com células da granulosa e da Teca.

#### **Sexo – genitália interna**

Tem Y? O testículo produz o hormônio anti-mulleriano (AMH) que estimula o desenvolvimento da genitália interna masculina a partir da fusão dos Ductos de Wolff (ou mesonéfricos) pela ação da testosterona. Os mullerianos regridem. Genitália interna: epidídimo, vesícula seminal, ducto deferente.

Não tem Y? Não há testosterona, não há ordem para inibir o ducto de Muller e este se desenvolve e funde formando a genitália interna feminina (trombas, útero, colo e 2/3 superiores da vagina). Os ductos de Wolff regridem. O terço inferior da vagina é considerado genitália externa. Assim, a mulher pode ter o terço inferior da vagina e não ter os órgãos internos pelo não desenvolvimento dos ductos de Muller (ductos paramesonéfricos).

#### **Sexo – genitália externa**

A origem embriológica é igual tanto para o homem quanto para mulher.

Seio urogenital: forma próstata e uretra e vagina e uretra.

Tubérculo genital. Glande e clitóris.

Protuberâncias lábios-escrotais: bolsa escrotal e grandes lábios.

Pregas ou dobras urogenitais: corpo do pênis e pequenos lábios.

O homem produz a 5 alfa-redutase que converte a testosterona em diidrotestosterona (a mulher apesar de produzir testosterona não possui a 5 alfa-redutase) que potencializa o efeito androgênio. É o androgênio responsável pela formação da genitália externa.

Se não há a enzima o que se forma é a genitália externa feminina.

O indivíduo pode ser 46XY, com testículo, com genitália interna masculina, mas sem a 5 alfa-redutase. O indivíduo vai ter genitália ambígua por **deficiência de 5-alfa-redutase**.

## **Amenorréia**

A amenorréia é sempre investigada primeiramente pelo beta-HCG para descartar gravidez, mesmo que a paciente seja hirsuta e com outros sinais de hirsutismo.

Também devemos investigar hipotireoidismo e hiperprolactinemia.

**Amenorréia:** ausência de menstruação.

### **Amenorréia primária**

Mulher que nunca menstruou na vida.

Primeiro a mulher desenvolve a telarca (broto mamário), a seguir ocorre a pubarca (pilificação pubiana) e depois a menarca.

Paciente que chegou aos 14 anos de idade sem caracteres secundários.

Paciente que chegou aos 16 anos com caracteres secundários, mas não menstruou.

### **Amenorréia secundária**

Mulher que já menstruou e parou de menstruar.

Quando a mulher fica seis meses ou três ciclos menstruais sem menstruar. Antes disso é considerado atraso menstrual e não amenorréia.

### **Ciclo menstrual**

FSH → recrutamento folicular → ao mesmo tempo LH estimula androgênios na teca que vão aromatizar na granulosa (FSH) → formam-se estrogênios que estimula o pico de LH → mulher ovula → corpo lúteo produz progesterona → PG inibe LH → cai estrogênio → menstruação.

A mulher para menstruar precisa do estrogênio (hipertrofia do endométrio) e da progesterona (para transformar o endométrio). Assim, para a mulher em amenorréia oferece-se primeiramente estrogênio. Se não funcionar, oferece-se estrogênio e progesterona. A mulher mesmo sem hipotálamo pode menstruar ao receber estrogênio e progesterona.

### **Compartimentos**

IV: SNC – hipotálamo (estresse, tensão).

III: Hipófise anterior (mulher que sangra muito no parto e faz isquemia da hipófise – Síndrome de Shehan; prolactinoma – produz muita prolactina que interfere na produção hipotalâmica de GnRH).

II: Ovários (menopausa – secreção hipotalâmica e hipofisária normais, mas não há como os ovários responderem aos estímulos; síndrome de Savage -?- os ovários não respondem).

I: útero e vagina (nasceu sem útero – Síndrome de ?; hímen imperfurado; estenose cervical por doença inflamatória pélvica).

Dá-se estrogênio e progesterona e tenta-se adivinhar em qual compartimento está o problema.

### **Avaliação da amenorréia**

Primeiro exclusão de gravidez, TSH, prolactina.

### **Teste da progesterona**

5 dias de acetato de medroxiprogesterona → suspender a menstruação → se houver sangramento o teste é positivo. Conclusão: a mulher não tem problema de falta de útero ou hímen imperfurado ou estenose de colo, ou seja, não são problemas do trato de saída (útero e vagina). Como só foi dado progesterona, conclui-se que a paciente tem níveis adequados de estrogênio. Como a mulher não tem progesterona e esta precisa do corpo lúteo para ser produzida, deduz-se que essa mulher tem problemas de anovulação (compartimento II). Existem diversas causas de anovulação, mas uma causa clássica de prova é a SOP.

### **SOP**

A doença é bastante comum. É a endocrinopatia mais comum nas mulheres (10%).

Associada a hirsutismo, excesso de espinha, pele oleosa, obesidade, infertilidade, alteração do lipidograma, hipertensão arterial.

Ela apresenta vários níveis de intensidade, ou seja, espectros clínicos variados.

Etiopatogenia: desconhecida.

### **Fisiopatologia:**

Resistência insulínica: toda mulher com SOP tem risco de diabetes.

Aumento da conversão de androstenediona em estrona.

Aumento da LH: a estrona e a insulina possuem feedback positivo com o LH. E o LH estimula a produção de androgênios pelos ovários e pelas adrenais.

Inibição da secreção de FSH: pelo excesso de androgênios.

Anovulação: pela inibição do FSH. Assim, não há recrutamento adequado de folículos.

Queda da globulina carreadora de hormônios sexuais: pelo excesso de androgênios e insulina. Quase 100% do androgênio circula ligado à SHBG; 1% é livre para ação clínica.

Aumenta testosterona livre: pela queda da globulina.

Hirsutismo: pelo aumento da testosterona livre.

Aumento da conversão periférica de androgênio em estrona (obesidade): o principal local de aromatização é o tecido gorduroso. 50% das mulheres com SOP são obesas.

Ou seja, é uma mulher com estrogênio aumentado e que não ovula. Assim, há um risco aumentado de câncer de endométrio. Mulher há 6 meses sem menstruar deve ser submetida a histeroscopia.

**O que cai na prova normalmente: o que está aumentado e o que está diminuído na SOP**

FSH reduzido (excesso de androgênio e estrogênio).

LH aumentado (excesso de estrogênio e resistência insulínica).

Resistência insulínica.

Aumento da estrona pelo excesso de aromatização periférica.

Aumento da testosterona livre que responde pela clínica característica.

Queda da SHBG.

### **Manifestações clínicas**

Distúrbio menstrual (oligomenorréia).

Hirsutismo (Escala Ferriman e Gallwey): pilificação em locais de implantação masculina.

Acne

Acantose nigricans: marcador de resistência insulínica aumentada. Mancha aveludada (em alto relevo) comum na axila, no pescoço, etc.

Alopécia frontal.

Obesidade.

Infertilidade.

### **Diagnóstico**

2 critérios em 3 devem estar presentes.

Hiperandrogenismo: clínico (hirsutismo, pele oleosa, etc) ou laboratorial (aumento da testosterona livre).

Distúrbio menstrual e/ou anovulação.

Ovários policísticos: 20% da população normal tem ovários micropolicísticos e não apresentam SOP e por isso não precisam ser tratadas. Micropolicísticos: ao USG transvaginal - 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm ou um volume ovariano aumentado (10 cm<sup>3</sup>).

Atenção que obesidade não é fator diagnóstico.

### **Relação LH/FSH**

Não é critério diagnóstico.

Sugere SOP quando for maior do que 2.

### **Tratamento**

Não existe tratamento específico e não há cura.

Tratam-se os sintomas da paciente, ou seja, quebra-se o ciclo fisiopatológico.

Aumenta-se a globulina carreadora de hormônios sexuais → diminui testosterona livre → reduz hirsutismo. Quem aumenta essa globulina? Anticoncepcionais. Pode-se inibir a conversão de androstediona em estrona por meio da perda de peso.

Deseja engravidar:

Não:

- Irregularidade menstrual: ACO (acetato de ciproterona – Diane 35 normalmente porque é o que apresenta maior poder anti-androgênio, mas pode utilizar qualquer um).

- Obesidade: dieta e exercícios (se ela perder 5% dos pesos ela volta a ovular).
- Hirsutismo: antiandrogênico e estética (acetato de ciproterona; finasterida; espironolactona).

Na prática associamos todas as medicações, mas elas podem ser tomadas isoladas.

Sim:

- Não deve receber ACO.
- Obesidade: dieta e exercícios.
- Resistência insulínica: metformina.
- Anovulação: citrato de clomifeno ou gonadotrofina.

### Teste da progesterona negativo

A paciente não sangrou ao receber progesterona.

**Conclusão: a mulher não recebeu o outro hormônio necessário à menstruação, o estrogênio. Ou seja, o problema da paciente pode ser falta de estrogênio. O problema também pode ser no trato de saída, apesar da produção adequada de estrogênio. Assim procedemos ao teste de estrogênio e progesterona.**

### Teste do E + P

21 dias de estrogênios → 5 dias de progesterona → suspensão

Não houve sangramento: problema na saída do sangue, ou seja, no compartimento I (útero ou vagina). São causas clássicas de amenorréia:

- Síndrome de Asherman: sinéquias intra-uterinas. Mulher que teve uma infecção pélvica ou que fez uma curetagem muito agressiva com lesão da camada basal do endométrio (não há proliferação das outras camadas) e as paredes do útero se grudam. Associada a amenorréia secundária.

Criptomenorréia: não é uma doença. É um sinal. É a mulher que menstrua mas a menstruação fica escondida. Pode ser um hímen imperfurado ou estenose cervical.

- Síndrome de Rokitansky (Mayer-Rokitanski-Kuster-Hausner): 46 XX, com mal formações do ducto de Muller. Mulher com ovários, mas sem trompas, útero e terço superior da vagina. É uma mulher que nasce mulher, cresce como mulher, mas apresenta queixas como: dificuldade de engravidar (infertilidade), amenorréia primária, relação sexual ruim. Faz diagnóstico diferencial com Síndrome de Morris. Nesta última não há pilificação. Na síndrome de Rokitansky há pêlos, ovulação e tudo mais. FSH e LH são normais. Normalmente está associada com outras mal-formações: ósseas e especialmente renais. Tratamento: alongamento da vagina somente e orientações sobre gravidez.
- Síndrome de Morris: insensibilidade aos androgênios. Trata-se de um pseudohermafroditismo masculino. 46 XY, com testículos funcionantes produzindo testosterona e AMH (hormônio anti-mulleriano). Para fusão dos ductos de Wolff precisa de testosterona e por isso ele também não possui genitália interna masculina. Ele tem 5-alfa-redutase, mas os receptores de androgênios não recebem a ordem.

Pode haver história familiar.

Procura o médico por dificuldade da relação sexual (possui o terço inferior da vagina que possui origem embriológica diferente dos 2/3 superiores), amenorréia ou dificuldade de engravidar (não possui útero, ovários, etc). Paciente deve sofrer orquiectomia dos testículos na cavidade abdominal. O androgênio sofre aromatização e vira estrogênio responsável pelo fenótipo feminino. Assim, o testículo não é retirado na infância e sim na adolescência (o paciente precisa desses hormônios para se desenvolver). Tratamento: orquiectomia; aumentar a vagina (em caso de incômodo) e orientar que não pode engravidar; reposição hormonal após orquiectomia.

**Vagina curta** = Síndrome de Morris e Síndrome de Rokitansky. Mas a ausência de pêlos ocorre somente na Síndrome de Morris.

Ovários ou testículos? Testículos.

Tem útero e vagina? Não. Nem genitália interna masculina.  
Não possui pêlos pubianos.  
Sinônimos: testículos feminilizantes ou insensibilidade completa.

### **Vagina em fundo cego** **Síndrome de Rokitansky**

XX, anomalias mullerianas.  
Fenótipo feminino.  
Gonadotrofinas e hormônios normais.  
Pêlos normais.

### **Síndrome de Morris**

XY, insensibilidade completa aos androgênios.  
Fenótipo feminino.  
Genitália interna masculina ou ausente.  
Testosterona aumentada.  
Aromatização de andrógenos.  
Pêlos escassos ou ausentes.

### **Causas de genitália ambígua**

Hiperplasia adrenal congênita (principal causa) e deficiência de 5-alfa-redutase.  
Hiperplasia adrenal congênita: defeito enzimático na cadeia de produção do cortisol. Que na grande maioria das vezes (>90% das vezes) ocorre por deficiência da 21-hidroxilase. O paciente sem cortisol tem acúmulo de precursores de precursores corticóides. O Diagnóstico se faz pela dosagem de 17-OH-progesterona.  
Deficiência da 5 alfa-redutase: possui testículo que produziu genitália interna masculina; mas a genitália externa é ambígua. DX: relação Testosterona/DHT. DHT vai estar baixo. A diferença é que na HAC a genitália interna é feminina e na deficiência de 5 alfa-redutase é masculina.

OBS:

Pseudohermafroditismo (hermafrodita é a pessoa que possui as duas gônadas; pseudo é o cara que possui gônada de um tipo, mas se parece com um ser do outro sexo): são exemplos a Síndrome de Morris (masculino) e a hiperplasia adrenal congênita (feminino).

### **Pseudo-hermafroditismo**

Masculino (genótipo de homem): Morris  
Feminino (genótipo de mulher): Hiperplasia adrenal congênita.  
Verdadeiro: duas gônadas (XY, XX ou mosaico).

### **Teste do estrogênio + progesterona positivo**

Conclusão: a mulher não tinha nem estrogênio, nem progesterona.  
O problema está no compartimento II ou III ou IV.

Assim, faz-se mais um teste: dosa-se as gonadotrofinas (FSH)

FSH alto: há FSH estimulando ovário e este não produz estrogênio e progesterona. Ou seja, o problema é no ovário (hipogonadismo hipergonadotrófico). O problema só pode estar no ovário.

FSH baixo: o problema é o sinal que vem de cima (a hipófise não produz FSH direito ou o hipotálamo não estimula a hipófise). É o hipogonadismo hipogonadotrófico.

### **Hipogonadismo hipergonadotrófico**

Compartimento II

### **Amenorréia secundária**

Menopausa

Insuficiência ovariana:

➤ Menopausa

- Irradiação
- QMT
- Infecções

### **Amenorréia primária**

Síndrome de Savage: problema nos receptores e os ovários não conseguem produzir estrogênio e progesterona.

Síndrome de Turner: principal causa de agenesia gonadal. Útero infantil; ovário em fita, baixa estatura, pescoço alado, tórax em escudo, implantação baixa de orelhas. Tratamento: na adolescência tentar aumentar o crescimento; tentativa de desenvolver os caracteres sexuais secundários com reposição hormonal.

Mosaico.

Disgenesia gonádica (principal causa de amenorréia primária): a principal causa de disgenesia é a Síndrome de Turner.

Disgenesia gonádica pura.

46 XY: Sd. Swyer.

**Dosagem de gonadotrofinas elevada é sinônimo de problema ovariano.**

### **Hipogonadismo hipogonadotrófico**

Compartimento III ou IV

Último teste diagnóstico: teste do GnRH.

Dá-se GnRH e dosam-se as gonadotrofinas que estavam baixas.

FSH e LH não mudam: problema na hipófise.

FSH e LH aumentam: problema é no hipotálamo.

### **Amenorréia hipotalâmica (distúrbio de cabeça)**

Alteram a liberação de GnRH

FSH e LH baixos.

- Atraso constitucional.
- Exercícios.
- Anorexia nervosa.
- Stress.
- Pós-pílula.
- Tumores hipotalâmicos.
- Sd Kallman.

### **Síndrome de Kallman**

Síndrome congênita com problema no hipotálamo (na placa cribiforme onde se formam as células olfativas, produtoras de GnRH e as células ópticas).

As células não migram.

- Anosmia.
- Hipogonadismo hipogonadotrófico: amenorréia primária, com não desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.
- Cegueira para cores.

Tratamento

Administração de GnRH que pode até permitir que ela engravide.

### **Amenorréia hipofisária (III)**

Adenomas

Outros tumores – craniofaringioma.

S. Sheehan: é clássica.

AVC.

Cirurgia e radioterapia.

Mutações do receptor de GnRH.

Hiperprolactinemia: por uso de medicamentos que inibem secreção de dopamina.

- FSH e LH baixos.

- Hipogonadismo hipogonadotrófico.
  - Não respondem ao GnRH exógeno. Deve-se pular a hipófise.
- Tratamento: reposição de estrogênio e progesterona.

	Amenorréia primária	Amenorréia secundária
Hipotálamo	Sd. Kallman. Puberdade tardia. Craniofaringioma.	Anorexia nervosa. Exercício. Perda ponderal. Pós-pílula, psíquico.
Hipófise	Tumores Craniofaringioma	Sheehan Hiperprolactinemia
Ovários	Disgenesia gonadal Turner Síndrome de Savage	SOP Menopausa
Útero e vagina	Hímen imperfurado. Septo transverso. Rokitansky Morris	Asherman Estenose cervical Gravidez ++++