

ANOVULAÇÃO CRÔNICA HIPOTALÂMICA

Anderson Sanches de Melo e Marcos Felipe Silva de Sá

1. Introdução

A desordem funcional do hipotálamo ou do sistema nervoso central (SNC) é a principal causa de anovulação crônica, também conhecida por hipogonadismo hipogonadotrófico ou anovulação crônica central. Esta disfunção representa, respectivamente, 8% e 33,5% dos casos de amenorréia primária e secundária em mulheres na idade reprodutiva^{1,2}; na adolescência, este distúrbio se manifesta como amenorréia primária em 3% das mulheres³.

A etiologia do hipogonadismo hipogonadotrófico pode ser dividida em causas disfuncionais [stress psicogênico ou físico (atividade física intensa), desordens nutricionais (perda de peso, desnutrição, restrição dietética, distúrbios alimentares), anormalidades genéticas (deficiência isolada de gonadotrofinas idiopática e síndrome de Kallmann), infecciosas (tuberculose, sífilis, encefalite/meningite, sarcoidose), doenças crônicas, tumores do SNC [craniofaringioma (forma mais comum entre os tumores), germinoma, hamartoma, ente outros], radiação e trauma do SNC (Quadro 1)³.

O diagnóstico e o tratamento da anovulação crônica central não têm por objetivo apenas a correção das repercussões reprodutivas, mas visa principalmente a controlar as possíveis consequências deletérias do hipoestrogenismo persistente sobre a massa óssea; isto porque os baixos níveis de estrogênio predispõem estas mulheres ao maior risco de osteoporose e de fratura ao longo da vida.

Quadro 1. Etiologia da Anovulação crônica hipotalâmica

A. Disfuncional <ol style="list-style-type: none">1. Stress psicogênico2. Stress físico (atividade física intensa)3. Desordens nutricionais<ol style="list-style-type: none">a. perda de pesob. desnutriçãoc. restrição distéticad. distúrbios alimentares (anorexia nervosa, bulimia)4. Pseudociese B. Anormalidades genéticas <ol style="list-style-type: none">1. Síndrome de Kallmann2. Deficiência isolada de gonadotrofinas Idiopática C. Medicamentosa	D. Infeciosas <ol style="list-style-type: none">1. Tuberculose2. Sífilis3. Encefalite/meningite4. Sarcoïdose E. Doenças crônicas F. Tumor do SNC <ol style="list-style-type: none">1. Craniofaringioma2. Germinoma3. Hamartoma4. Outros G. Radiação H. Trauma
---	--

SNC: Sistema Nervoso Central.

2. Fisiopatologia

A anovulação hipotalâmica ocorre pela alteração na secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e, conseqüentemente, mudança na secreção dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH). O mecanismo que desencadeia esta modificação na pulsatilidade do GnRH é variável entre as diferentes causas do hipogonadismo hipogonadotrófico; por isto, a abordagem da fisiopatologia desta anovulação será dividida em desordens funcionais (stress psicogênico, atividade física intensa, distúrbios alimentares e pseudociese), anormalidades genéticas e outras causas.

2.1 Desordens funcionais

A causa mais comum de anovulação crônica é a disfunção hipotálamo-hipofisária. Este distúrbio é auto-limitado e ocorre como resposta a alteração do padrão de secreção do GnRH sem repercussão nos níveis plasmáticos de gonadotrofinas

durante as situações de stress psicológico temporário; quando a mulher retorna ao equilíbrio emocional, a pulsatilidade do GnRH retorna aos padrões fisiológicos. Se esta alteração for mais duradoura, é possível que o quadro evolua para a insuficiência hipotálamo-hipofisária.

A resposta orgânica ao stress psicogênico pode promover aumento da secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH); conseqüentemente, ocorre elevação da secreção de opióides (β endorfinas) e da secreção hipofisária de corticotrofina (ACTH) que, por sua vez, causa aumento dos níveis séricos de cortisol. Assim, tanto o CRH quanto o cortisol e os opióides podem contribuir para a alteração da pulsatilidade do GnRH, culminando com a redução dos níveis de gonadotrofinas, com o hipogonadismo e com a anovulação crônica^{4,5} (Figura 1).

A atividade física intensa (atletas competidoras - balé, ginástica, atletismo, natação) promove aumento da produção de β endorfinas pelo cérebro que, por sua vez, altera o padrão pulsátil de secreção do GnRH, determinando a anovulação crônica⁶. Se a prática intensa de esportes ocorre antes da puberdade, pode ocorrer atraso no surgimento da menarca em torno de três anos e também maior risco de irregularidade menstrual durante a idade reprodutiva⁷ (Figura 1).

Os distúrbios alimentares desencadeiam anovulação crônica através do desequilíbrio entre os hormônios que regulam o centro da fome no hipotálamo. Neste contexto, a leptina é um peptídeo sintetizado principalmente no tecido adiposo, que apresenta a função de induzir a sensação de saciedade através da inibição da secreção do neuropeptídeo Y (NPY), entre outros hormônios; já o NPY apresenta a função de estimular o apetite e é produzido no núcleo arqueado do hipotálamo nas situações de privação alimentar⁸. Em mulheres com anorexia, a redução do peso corpóreo promove

redução nos níveis de leptina e os períodos de jejum estimulam a secreção do NPY; estas alterações associadas aos níveis elevados de catecolaminas e cortisol determinam mudanças no padrão pulsátil do GnRH e, conseqüentemente, o estado anovulatório⁹ (Figura 1).

A pseudociese é uma condição rara que acomete principalmente indivíduos com distúrbios psiquiátricos, podendo inclusive ocorrer em crianças¹⁰ e adolescentes¹¹. Sua fisiopatologia ainda não foi totalmente esclarecida, mas se sugere que na presença de distúrbios psiquiátricos ocorra aumento na secreção de norepinefrina que determina alteração na freqüência de pulso do GnRH, na secreção de prolactina e do hormônio do crescimento (GH)^{12,13}. Deste modo, surgem padrões variados de secreção de gonadotrofinas, que associado a hiperprolactinemia determinam o aparecimento da amenorréia/galactorréia. Vale ressaltar que este mecanismo não foi confirmado em todos os casos de pseudociese descritos na literatura¹³ (Figura1).

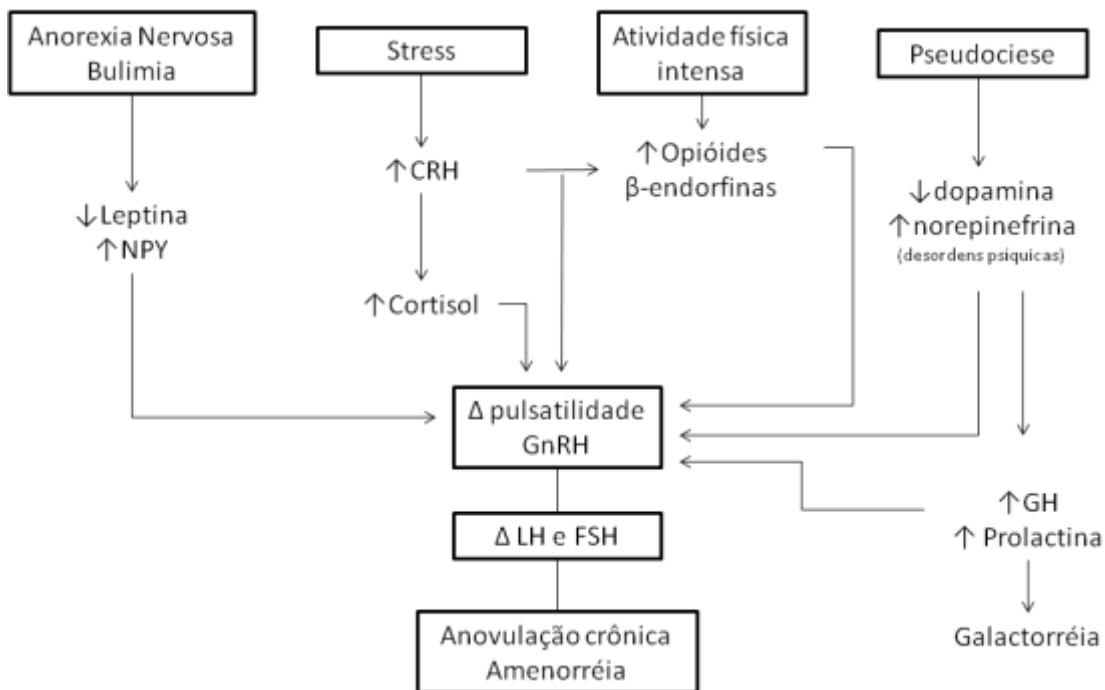


Figura 1. Fisiopatologia da Anovulação Crônica Hipotalâmica.

(NPY: neuropeptídeo Y, CRH: hormônio liberador de corticotrofina, GH: hormônio do crescimento, LH: hormônio luteinizante, FSH: hormônio folículo-estimulante, Δ : alteração).

2.2 Anormalidades genéticas

A principal anormalidade genética associada ao hipogonadismo hipogonadotrófico é a Síndrome de Kallmann, uma desordem rara que pode ser transmitida como autossômica dominante ou recessiva ou ligada ao cromossomo X¹⁴. Sua fisiopatologia está associada com um defeito anatômico específico: durante o desenvolvimento fetal não ocorre a migração dos neurônios olfatórios e do GnRH da área olfatória nasal do feto para o córtex cerebral e hipotálamo. Como resultado deste processo, a secreção local de GnRH falha em estimular a síntese de gonadotrofinas na hipófise anterior¹⁵ e surge o hipogonadismo hipogonadotrófico, que cursa com amenorréia primária, infantilismo sexual e a incapacidade para perceber odores (hiposmia ou anosmia).

2.3 Outras causas

As doenças infecciosas, a radiação, o trauma e os tumores do SNC (craniofaringioma é o tumor supra-selar mais comum) podem alterar os pulsos de GnRH através da destruição ou inibição da atividade dos neurônios que modulam a liberação deste hormônio; já as doenças crônicas apresentam particularidades que modificam a relação entre as substâncias endógenas do SNC e a secreção do GnRH³.

A causa medicamentosa da anovulação crônica central atua em nível de neurotransmissores, alterando a secreção do GnRH e das gonadotrofinas. As principais

drogas relacionadas com este distúrbio são os anticoncepcionais hormonais, a metoclopramida, a metildopa, o sulpiride, as anfetaminas e as fenotiazinas.

3. Diagnóstico

A abordagem da adolescente com anovulação hipotalâmica deve-se iniciar com a anamnese e o exame clínico, apesar do diagnóstico definitivo ser realizado pela avaliação complementar (métodos laboratoriais e de imagem).

3.1 Diagnóstico clínico

O quadro de anovulação crônica central na adolescência manifesta-se principalmente como amenorréia primária sem desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (deficiência isolada de gonadotrofinas) ou como amenorréia secundária em adolescentes com distúrbio alimentar ou que exercem a prática excessiva de esportes. Neste contexto, é importante destacar os seguintes aspectos clínicos:

- Idade: para se definir o diagnóstico de anovulação crônica de qualquer etiologia (central ou periférica) é necessário aguardar os dois primeiros anos após a menarca, pois durante este período existe a imaturidade fisiológica do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO).
- Idade da menarca: é importante definir esta data para verificar a existência ou não da imaturidade do eixo HHO.
- Aspectos psicológicos: tanto o nível intelectual alto (stress psicológico) quanto o baixo (pseudociese) podem estar associados com os quadros de amenorréia central. No caso do stress pode ocorrer história anterior de problemas psico-sexuais e/ou psico-sociais; na anorexia nervosa, existem

desordens bio-psico-sociais e é mais freqüente em adolescentes brancas, classe social média alta, estudantes hiperativas e introvertidas em que há preocupação excessiva com a dieta e exercícios físicos; além disto, a família valoriza o sucesso, a realização e a aparência ("a filha perfeita"); também pode haver história de incesto e/ou abuso sexual.

- Hábitos: atividade física intensa, bem como restrição dietética importante em adolescentes com irregularidade menstrual sugerem a existência do mecanismo central da anovulação.
- Padrão do sangramento: deve-se caracterizar o padrão do sangramento quanto ao intervalo, quantidade, duração do fluxo e tempo de aparecimento do quadro. A oligomenorréia (ciclos com intervalo maior do que 35 dias) ou amenorréia (ausência de fluxo por três ciclos consecutivos em mulheres que menstruam regularmente ou por seis meses quando o intervalo é irregular) sugerem a presença da anovulação crônica.
- Doença prévia: existem doenças crônicas tais como diabetes juvenil, doença renal terminal, síndrome de imunodeficiência ou mal absorção que podem determinar a anovulação central na adolescência. É importante avaliar história prévia de trauma, radiação do SNC ou doenças infecciosas.
- Medicamentos: por mecanismo de ação central, os anticoncepcionais hormonais, a metoclopramida, a metildopa, o sulpiride, as anfetaminas e as fenotiazinas podem desencadear a anovulação central.
- Sinais e sintomas: verificar a seqüência (telarca, pubarca, menarca) e o momento do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários,

principalmente mamas e pilificação pubiana; caracterizar sinais ou sintomas de deficiência estrogênica (fogachos, sudorese noturna) que pode sugerir a insuficiência hipotálamo-hipofisária; constipação intestinal, hipotensão arterial, hipotermia, bradicardia, edema, pele seca e áspera, pêlos macios do tipo lanugem na face, costas e nádegas, associados a perda importante de peso, podem sugerir a presença da anorexia nervosa; náuseas e vômitos, aumento do volume abdominal, ganho de peso, amenorréia, aumento do volume mamário e colostro podem estar presentes na pseudocirose; cefaléia e alterações do campo visual sugerem crescimento tumoral.

O exame clínico deve ser completo, rigoroso e detalhado, enfatizando-se os seguintes aspectos:

- Exame físico geral: verificar sinais ou sintomas de anemia, aferir pressão arterial, pulso periférico, peso, altura e índice de massa corpórea.
- Pele: avaliar caracteres sexuais secundários (pêlos) pelo estadiamento de Tanner e Marshal (Anexo 1); presença de pêlos do tipo lanugem em face, dorso e nádegas.
- Mamas: avaliar o desenvolvimento mamário pelo estadiamento de Tanner e Marshal (Anexo 1); verificar presença de galactorréia.
- Exame ginecológico: importante para se fazer o diagnóstico diferencial com causas obstrutivas de amenorréia; deve ser completo (toque e especular) se a atividade sexual já foi iniciada; se a paciente for virgem a inspeção deve ser considerada. No caso da Síndrome de Kallman pode ocorrer o infantilismo sexual.

Em suma, a anovulação hipotalâmica apresenta características peculiares de acordo com sua etiologia, conforme representado no Quadro 2.

Quadro 2. Aspectos clínicos das principais causas de anovulação hipotalâmica.

<p>A. Stress psicogênico</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Solteira✓ Magra✓ Nível intelectual elevado✓ Problemas psico-sexuais ou sociais <p>B. Pseudociese</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Nível intelectual baixo✓ Distúrbios psiquiátricos✓ Náuseas/vômitos✓ Aumento do volume abdominal✓ Aumento do volume mamário✓ Colostro e amenorréia <p>C. Síndrome de Kallman</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Amenorréia✓ Anosmia/hiposmia✓ Infantilismo sexual	<p>D. Anorexia nervosa</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Adolescentes raça branca✓ Classe social média-alta✓ Estudantes hiperativas e introvertidas✓ Família valoriza o sucesso, a realização e a aparência (“filha perfeita”)✓ Preocupação excessiva com dieta e exercícios físicos✓ Pode haver história de incesto e abuso sexual✓ Constipação intestinal, hipotensão arterial, hipotermia, bradicardia, edema, pele seca e áspera, pêlos macios do tipo lanugem (face, dorso e nádegas) <p>E. Tumores</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Cefaléia✓ Alteração do campo visual
--	---

3.2 Diagnóstico complementar

Apesar da importância da suspeita clínica da anovulação hipotalâmica, o diagnóstico definitivo deste distúrbio é realizado através dos seguintes exames complementares:

- Dosagem das gonadotrofinas (FSH e LH): anovulação central apresenta níveis reduzidos de gonadotrofinas; o FSH é importante para se fazer o diagnóstico diferencial entre as causas de amenorréia primária sem desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (disgenesia gonadal e amenorréia hipotalâmica).

- Prolactina e hormônio tireoestimulante (TSH): importante para se fazer o diagnóstico diferencial com outras causas de anovulação crônica.
- Teste do GnRH: auxilia na identificação do local anatômico da disfunção central (hipotalâmico ou hipofisário). Fisiologicamente, quando se administra o GnRH existe a liberação das gonadotrofinas que estão armazenadas na hipófise (efeito flare up); assim, quando a disfunção é hipofisária, não há liberação das gonadotrofinas; quando o problema é no hipotálamo, ocorre a liberação de gonadotrofinas com a administração do GnRH. Vale ressaltar que a ausência de resposta com GnRH também pode indicar que a alteração é no hipotálamo, pois em alguns casos a hipófise nunca foi estimulada pelo GnRH; deste modo, é necessário dessensibilizar a hipófise administrando-se baixas doses de GnRH por uma semana e após repete-se o teste, que demonstra liberação de gonadotrofinas.
- Ressonância nuclear magnética do crânio e da sela túrcica: exame de imagem padrão ouro para o rastreamento dos tumores do SNC. Deve ser realizado em todos os casos de anovulação com níveis reduzidos de gonadotrofinas, desde que se descarte o uso de medicações que alterem a secreção destes hormônios hipofisários.
- β HCG: a fração β da gonadotrofina coriônica humana deve ser dosada nos casos de amenorréia secundária, quando a atividade sexual estiver presente.
- Ultra-sonografia pélvica: auxilia no diagnóstico diferencial da anovulação crônica/amenorréia secundária.
- Densitometria óssea: a deficiência estrogênica promove redução da massa óssea, principalmente em adolescentes^{16,17}. Embora controverso, o diagnóstico de massa óssea reduzida para a idade pode ser baseado no Z score (compara a

massa óssea da paciente com mulheres da mesma idade) menor do que 2 desvios-padrão associado a fratura clínica em ossos longos e extremidades baixas¹⁸. O termo osteoporose é controverso para crianças e adolescentes porque estes indivíduos ainda não atingiram o pico de massa óssea que ocorre entre 20 e 26 anos de idade.

Deste modo, a Figura 2 sumariza esquematicamente a abordagem da amenorréia secundária/anovulação crônica.

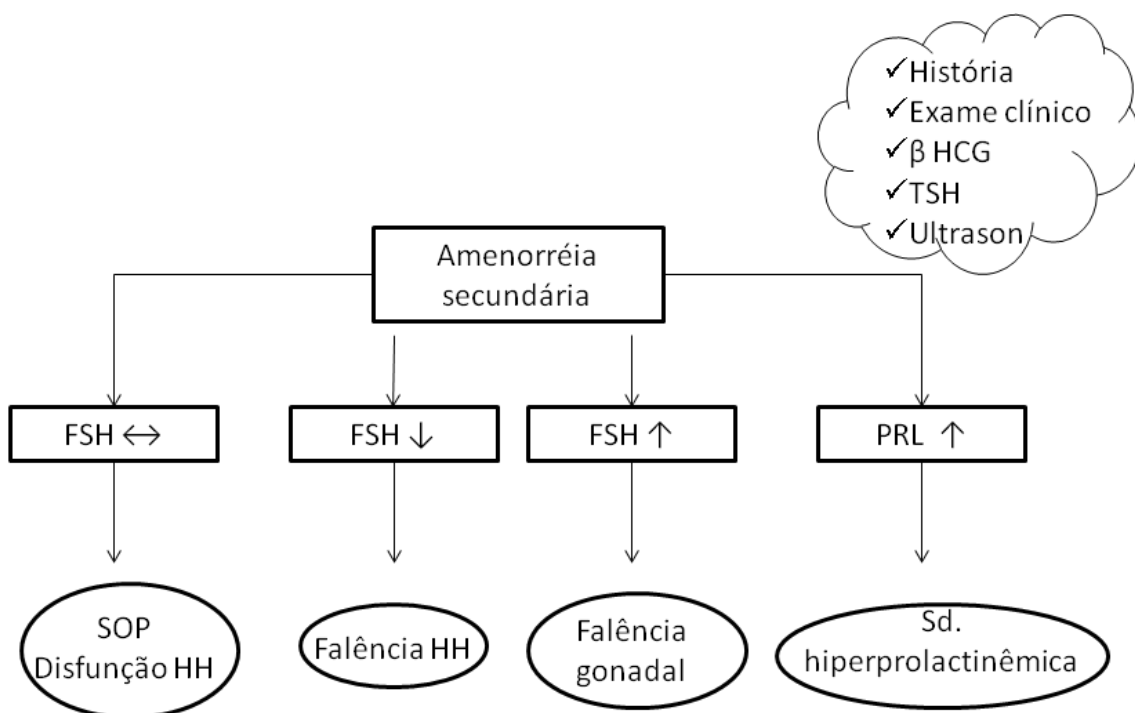


Figura 2. Diagnóstico diferencial da amenorréia secundária / anovulação crônica. (TSH: hormônio tireo-estimulante, β HCG: fração β da gonadotrofina coriônica humana, FSH: hormônio folículo estimulante, HH: hipotálamo-hipofisário, PRL: prolactina, Sd: síndrome)

4. Tratamento

- **Medidas gerais**

Identificação do fator causal e tratamento específico:

* Apoio psicológico.

* Correção de distúrbios nutricionais e do peso corporal.

* Adequação à intensidade dos exercícios físicos.

* Interrupção, quando possível, de medicamentos causadores da anovulação.

- **Pacientes com desejo de gravidez:**

- * Indução da ovulação com gonadotrofinas (LH e FSH).

- * Em caso de distúrbio hipotalâmico de origem psicogênica de grau leve (sem amenorréia ou com teste de progesterona positivo), pode-se usar citrato de clomifeno para indução da ovulação.

- **Não havendo desejo de gravidez:**

- * Amenorréia primária sem desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários: iniciar valerato de estradiol ou 17 β estradiol 1 mg/dia com reavaliação a cada 3 meses. Quando houver desenvolvimento das mamas ou espessamento endometrial adequado (demonstrado por exame ultrassonográfico) ou sangramento genital, considerar o progestagênio cíclico ou contínuo. No Anexo 5, estão representados os principais tipos de estrogênio e progestagênio para uso em terapia hormonal na adolescência.

- * Risco de gravidez: anticoncepcional oral.

- **Massa óssea reduzida para a idade**

- *Dieta rica em cálcio

- *Atividade física de impacto (musculação, pilates). Entretanto, na ausência do estrogênio, a resposta do osso ao exercício físico está prejudicada¹⁹.

- *Tratamento medicamentoso: o uso dos bifosfonatos (alendronato, risendronato) é controverso, mas pode ser considerado na presença de recorrência de fraturas das extremidades, compressão vertebral e massa óssea reduzida.

- **Pan-hipopituitarismo:**

Estrogênio e progestogênicos, hormônios tireoidianos e corticóides.

- **Presença de tumores:** tratamento específico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bachmann G, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:98 –102.
2. Reindollar RH, Novak M, Tho SP, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155: 531–43.
3. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2008; 90: S219-25.
4. Biller BMK, Federoff HJ, Koenig JI, Klibanski A. Abnormal cortisol secretion and responses to corticotrophin-releasing hormone in women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 311-17.
5. Berga SL, Mortola JF, Suh GB, Laughlin G, Pham P, Yen SSC. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68: 301-7.
6. Harber VJ, Sutton JR, MacDougall JD, Woolever CA, Bhavnani BR,. Plasma concentrations of β -endorphin in trained eumenorrheic and amenorrheic women. *Fertil Steril.* 1995; 64: 951-56.
7. Cumming DC, Wheeler GD. Exercise-associated changes in reproduction: a problem common to women and men. In Frisch RE, ed. *Adipose Tissue and Reproduction – Prog Reprod Biol Med.* 1990; 14: 125-37.
8. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res.* 2004; 59: 305-11.
9. McShane TM, May T, Miner JL, Keisler DH. Central actions of neuropeptide-Y may provide a neuromodulatory link between nutrition and reproduction. *Biol Reprod* 1992; 46: 1151-59.
10. Brooks JG. Pseudocyesis in a 6-year-old girl: follow-up report at 23. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1985;24:359-62.
11. Silber TJ, Abdalla W. Pseudocyesis in adolescent females. *J Adolesc Health Care.* 1983; 4: 109-12.
12. Sachar EJ, Asnis G, Halbreich U, et al. Recent studies in the neuroendocrinology of major depressive disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 1980; 3: 313-326.
13. Starkman MN, Marshall J, La Ferla J, Kelch RP. Pseudocyesis: Psychologic and Neuroendocrine Interrelationships. *Psych Med.* 1985; 47: 46-47.
14. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, Geyer A, Natchgail LB, Boepple PA, Holmes LB, Crowley WF. The genetical and clinical heterogeneity of

- gonadotrophins-releasing hormone deficiency in the human. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 4388-96.
15. Quinton R, Hasan W, Grant W, Thrasivoulou C, Quiney RE, Besser GM, Bouloux PG. Gonadotropin-releasing hormone immunoreactivity in the nasal epithelia of adults with Kallmann's Syndrome and isolated hypogonadotropic hypogonadism and in the early midtrimester human fetus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 309-15.
16. Drinkwater BL, Nilson K, Chesnut CH, Bremner WJ, Shainholtz S, Southworth MB. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. *New England J Med* 1984. 1984; 311: 277-82.
17. Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox RP, Holderness CC, Hyle EP, Hamilton WG. Osteopenia in exercise-associated amenorrhea using ballet dancers as a model: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3162-71.
18. Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. *J Clin Endoc Metab.* 2009; 94:400–409.
19. Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox RP, Lancelot C, Newman D, Hamilton WG. Lack of bone accretion and amenorrhea: evidence for a relative osteopenia in weight-bearing bones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 847-51.