

## AMENORRÉIA EM MULHER JOVEM

João Carlos Ramos-Dias\*

### CASO CLÍNICO

**Identificação:** N.M.C., 21 anos, sexo feminino, casada, natural e procedente de Sorocaba, São Paulo, prendas domésticas.

**Queixa principal e duração:** Irregularidade menstrual há 8 anos. Galactorréia há 6 anos. Amenorréia há mais de 1 ano.

**História Progressiva da Moléstia Atual:** Paciente relata menarca espontânea aos 13 anos, sempre com ciclos irregulares, apresentando períodos de amenorréia de até 1 ano. Fez vários tratamentos, utilizando hormônios para regularizar os ciclos, mas estes voltavam a ser irregulares após a suspensão das drogas. Há 6 anos notou a presença de "leite" nas mamas após a expressão dos mamilos (bilateralmente). Não usa qualquer medicamento há mais de 1 ano e não menstrua desde então.

**Interrogatório sobre diferentes aparelhos:** cefaléia pulsátil, diátria, holocraniana, que melhora parcialmente com o uso de analgésicos comuns.

**Hábitos e vícios:** ndn.

**Antecedentes pessoais:** nuligesta.

**Antecedentes familiares:** pai hipertenso, mãe diabética.

**Exame físico geral:** bom estado geral, fácies incharacterística, corada, hidratada, acianótica, anictérica, afebril, sem lesões cutâneas. PA= 110x70 mmHg (sentada); FC= 72 bpm; Peso= 74,5 kg; Alt.= 1,63 m.

**Exame físico especial:** *Cabeça e pescoço:* tireóide normal à palpação; *Aparelhos respiratório e cardiovascular:* sem anormalidades; *Abdome:* globoso, flácido, indolor à palpação, fígado e baço não palpáveis; *Mamas:* presença de galactorréia bilateral; *Sistema nervoso:* sem anormalidades.

### QUAL A HIPÓTESE DIAGNÓSTICA?

O quadro clínico de irregularidade menstrual com períodos de amenorréia, em vigência de galactorréia sugere o diagnóstico de hiperprolactinemia. A hiperprolactinemia é considerada a alteração hipotálamo-hipofisária mais comum em endocrinologia clínica, sendo que aproximadamente 20 a 30% das mulheres jovens com queixa de amenorréia secundária têm níveis elevados de prolactina (PRL). A PRL, ao contrário dos demais hormônios secretados pela hipófise anterior encontra-se sob um controle predominantemente inibitório exercido pela dopamina, a qual é produzida no hipotálamo.

Considera-se uma hiperprolactinemia patológica quando os níveis de PRL encontram-se persistentemente elevados fora do ciclo grávido-puerperal, e sua etiologia deve ser sempre investigada. As hiperprolactinemias patológicas podem ser classificadas em funcionais ou orgânicas, dependendo da presença ou não de lesão anatômica identificável no hipotálamo e/ou hipófise.

O aumento de PRL secundário ao uso de drogas é a causa mais comum de hiperprolactinemia, sendo que os principais medicamentos responsáveis por este efeito são os neurolepticos, a metoclopramida, os contraceptivos à base de estrógenos e também a metildopa, a reserpina e os antidepressivos tricíclicos. Estes medicamentos agem alterando a síntese ou o metabolismo da dopamina, interferindo na ligação da dopamina com seu receptor de membrana hipofisário ou ainda estimulando diretamente a produção de PRL pelos lactótrofos.

A secreção tumoral é a segunda causa mais freqüente de aumento patológico nos níveis de PRL e os prolactinomas são os tumores funcionantes mais comuns da hipófise. Sua incidência na população geral não é conhecida, mas sabe-se que é mais freqüente em mulheres, sendo os microadenomas (tumores com diâmetro menor que 10 mm) mais comuns que os macroadenomas. Outras causas de aumento patológico dos níveis de PRL que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial das hiperprolactinemias são o hipotiroidismo primário; as doenças infiltrativas e os tumores hipotalâmicos que levem à destruição dos centros produtores de dopamina; além dos macroadenomas hipofisários com compressão de haste que dificultem o transporte da dopamina até a hipófise. Quando não se evidenciar nenhuma causa para o aumento dos níveis de PRL, esta é dita idiopática.

A PRL elevada cronicamente interfere na secreção hipotalâmica do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), alterando a pulsatilidade destas e, conseqüentemente, a secreção dos esteróides gonadais. Na mulher a queixa mais freqüente é a infertilidade, conseqüência dos ciclos anovulatórios associados ao aumento de PRL. As alterações menstruais são comuns e incluem desde uma oligoespaniomenorréia até amenorréia. A galactorréia está presente na grande maioria dos casos e geralmente é um achado de exame físico. Queixas de diminuição da libido e aquelas decorrentes de hipostrogenismo, como a dispareunia decorrente das alterações tróficas da mucosa vaginal, são comuns. No homem a queixa mais comum é a diminuição da libido e potência sexual. Galactorréia em homens é bem menos freqüente e a ocorrência de ginecomastia é rara. A cefaléia é uma queixa relatada com bastante freqüência em ambos os sexos.

Nos pacientes com macroadenomas, além das alterações devidas ao excesso hormonal, também podem ser encontradas as manifestações clínicas decorrentes do efeito de massa da tumoração, como alterações de campo visual por compressão quiasmática ou graus variados de oftalmoplegia nos tumores que invadem

os seios cavernosos comprometendo os nervos cranianos ali localizados (principalmente III, IV e VI nervos). Ainda em relação aos macroadenomas pode haver comprometimento da produção hormonal de outros setores hipofisários devido à compressão tumoral e o quadro clínico decorrente estará na dependência do setor hipofisário acometido.

### QUAIS OS EXAMES SUBSIDIÁRIOS?

O diagnóstico laboratorial da hiperprolactinemia e de sua etiologia são feitos basicamente por meio da dosagem da PRL basal e avaliação radiológica da região selar. No início da investigação deve-se afastar hipotireoidismo, uso de drogas que possam alterar a secreção de PRL e, em alguns casos, gravidez. Nos macroadenomas, se houver quadro clínico sugestivo, deve-se avaliar possíveis deficiências dos diversos setores hipofisários, bem como avaliação de campo visual.

Os resultados desta paciente foram: PRL basal = 195 ng/mL (normal: 3,3-24,5); TSH = 4,1 mUI/mL (normal: 0-7); T4 total = 10,9 mg/dL (normal: 5-13). RX de crânio: normal. Tomografia computadorizada de sela túrcica evidenciou a presença de pequena lesão hipodensa em tecido hipofisário à direita, hipocaptante após administração do meio de contraste, com discreto desvio da haste para a esquerda. A lesão media 0,8 cm em seu maior eixo, não se evidenciando expansão supra ou paraselar, e o assoalho selar estava íntegro. Densitometria óssea: normal (coluna e fêmur).

### QUAL A CONDUTA TERAPÊUTICA?

A avaliação clínica e laboratorial desta paciente nos permite o diagnóstico de microadenoma hipofisário (microprolactinoma). A abordagem terapêutica de escolha nos pacientes com prolactinomas é o tratamento clínico com drogas agonistas dopaminérgicas, sendo a bromocriptina a mais difundida em nosso meio (Parlodel® ou Bagren®). Estes medicamentos são potentes inibidores da síntese e liberação de PRL, têm ação prolongada, promovem a normalização dos níveis de PRL e da função gonadal na maioria dos pacientes, além de serem eficazes na redução do volume tumoral. Os efeitos colaterais geralmente são leves, sendo mais comumente observados náuseas, vômitos e hipotensão postural, que geralmente ocorrem apenas nos primeiros dias ou semanas de tratamento. A dose de bromocriptina utilizada para controle da hiperprolactinemia é, em média, de 7,5 mg/dia, porém deve ser ajustada individualmente. A administração é por via oral, de preferência em dose única ao deitar, podendo ser fracionada em 2 a 3 tomadas. O aumento gradual da dose no início do tratamento ajuda a minimizar bastante a incidência dos efeitos colaterais da medicação. Nos últimos anos vêm sendo desenvolvidos novos agonistas dopaminérgicos seletivos para os receptores dopaminérgicos hipofisários, que são mais potentes que a bromocriptina, como o quinagolide (Norprolac®) e a cabergolina (Dostinex®). Estes novos medicamentos têm-

se demonstrado muito eficazes no tratamento dos prolactinomas, inclusive nos casos resistentes à bromocriptina. A cabergolina é uma droga bastante promissora pois além de sua maior potência em relação à bromocriptina, tem duração bastante prolongada, podendo ser administrada em apenas 1 a 2 tomadas por semana.

Nos casos de falência do tratamento clínico podemos optar pelo tratamento cirúrgico e/ou a radioterapia.

### EVOLUÇÃO

A paciente recebeu tratamento clínico com bromocriptina na dose inicial de 1,25 mg/dia, a qual foi aumentada progressivamente até 10 mg/dia. Apresentou náuseas de leve intensidade no início da medicação. Após 3 meses de tratamento houve desaparecimento da cefaléia, diminuição importante da galactorréia e redução de 63% nos níveis de PRL (PRL = 72,3 ng/mL). Após 6 meses a galactorréia havia desaparecido, foi observado normalização da PRL (PRL = 17,5 ng/mL) e retorno da menstruação. Nova tomografia computadorizada de sela túrcica realizada nesta ocasião mostrava redução importante do adenoma, cujo maior diâmetro estava em 0,3 cm.

A paciente abandonou seguimento ambulatorial após aproximadamente 1 ano e meio de tratamento por motivo de mudança de cidade. Retornou após dois anos e meio de ausência, com as mesmas queixas de amenorréia, galactorréia e cefaléia. Nova avaliação laboratorial revelou PRL = 170 ng/mL e a tomografia de sela túrcica mostrou imagem semelhante ao exame inicial. Relatava um episódio de gravidez logo após ter abandonado o seguimento em nosso serviço. A gestação transcorreu sem intercorrências, com RN de termo, sem anormalidades. Havia interrompido a bromocriptina no início da gravidez, estando desde então sem medicação.

Foi reiniciado o uso da bromocriptina até a dose de 10 mg/dia, com normalização do quadro clínico e dos níveis de PRL.

### CONCLUSÃO

Este caso ilustra a evolução favorável de uma paciente portadora de hiperprolactinemia devido a microadenoma hipofisário (microprolactinoma). Houve normalização do quadro clínico e dos níveis de PRL e a paciente obteve uma gestação com sucesso.

Devemos lembrar que a infertilidade pode ser uma das principais queixas das pacientes portadoras de hiperprolactinemia e, muitas vezes, o motivo pelo qual procuram atendimento médico. Assim, a reversão do quadro de infertilidade é um dos principais objetivos do tratamento. Outro motivo importante para o tratamento das pacientes com hiperprolactinemia é evitar o risco de osteoporose em decorrência do hipoestrogenismo prolongado secundário ao aumento dos níveis de PRL. Desta maneira, os pacientes com hiperprolactinemia devem ser encarados como portadores de uma doença crônica e como tal, orientados que o uso da medicação pode ser necessário por toda a vida.