

Irregularidades menstruais – inter-relações com o psiquismo

Menstrual irregularities – relationship with pshyctic

NILSON ROBERTO DE MELO¹
ROGÉRIO BONASSI MACHADO²
CÉSAR EDUARDO FERNANDES³

Resumo

Dados provenientes de estudos em animais e humanos indicam que o estresse psicológico pode determinar alteração relevante sobre a função menstrual. Vários estudos procuraram analisar eventos estressores comuns – novo emprego, dificuldades financeiras, discussões diárias – e sua relação com características menstruais, como o intervalo e quantidade do fluxo, bem como com quadros de amenorréia. Sugere-se que as alterações menstruais funcionais resultam primariamente da ação direta dos hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, provavelmente modulados por CRH, induzindo maior atividade de ACTH e β -endorfina. Clinicamente, os quadros mais freqüentemente associados aos distúrbios psíquicos referem-se às anovulações de origem central e às amenorréias hipotalâmicas. A caracterização do envolvimento psíquico nessas condições representa elemento fundamental para a adequada abordagem terapêutica.

Palavras-chave: Menstruação, amenorréia, sangramento disfuncional, aspectos emocionais, estresse.

Abstract

Data from both animal and human research indicate that psychological stress is associated with altered menstrual function. A number of studies have examined the relationship between more common stressors (job strain, financial worries, daily hassles) and menstrual cycle characteristics, such as cycle length and quality of bleeding, as well as amenorrhea. Numerous investigators have suggested that functional reproductive deficits result primarily from direct actions of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical, probably modulated by a CRH-stimulated increase in the opioid beta-endorphin. The characterization of the psychic involvement in these conditions represents basic element for the adequate therapeutic approach.

Key-words: Menstruation, amenorrhea, dysfunctional bleeding, emotional aspects, stress.

Recebido: 20/03/2006 - Aceito: 27/03/2006

1 Professor livre-docente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2 Professor adjunto doutor do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

3 Professor livre-docente e chefe da Clínica Ginecológica da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC.

Endereço para correspondência: Nilson Roberto de Melo. Av. Indianópolis, 2.700 – São Paulo – SP.
E-mail: isbem@uol.com.br

Introdução

Os distúrbios menstruais representam grupo de situações clínicas bastante prevalentes no dia-a-dia do ginecologista. Estima-se que nos Estados Unidos sejam realizadas anualmente 2,9 milhões de consultas decorrentes dos distúrbios menstruais, em mulheres de 25 a 54 anos; na faixa etária dos 35 aos 44 anos, o percentual de consultas relacionadas ao sangramento anormal é de 7,2% (Harlow e Ephross, 1995).

O conhecimento dos mecanismos pelos quais algumas situações clínicas podem interferir na função menstrual é de fundamental importância, facilitando o diagnóstico e possibilitando tratamento adequado.

A menstruação corresponde à perda sangüínea cíclica e periódica durante a menacme. Para a interpretação do que é um ciclo menstrual normal, parâmetros clínicos relacionados a intervalo, duração e quantidade são comumente utilizados. Embora existam pequenas variações individuais, consideram-se como ciclos eumenorréicos aqueles com intervalos entre 28 e 30 dias, com duração entre 3 e 5 dias, e fluxo sangüíneo de até 80 ml. Classicamente são considerados desvios menstruais os intervalos menores que 21 ou maiores que 35 dias, duração menor que dois ou maior que 8 dias, com fluxo maior que 80 ml (Speroff *et al.*, 1994). Assim, como freqüentemente se observa na prática, os distúrbios relacionados ao ciclo menstrual podem manifestar-se com irregularidades para mais ou para menos.

As ginecopatias e outras doenças não ligadas à esfera genital podem determinar quadros de irregularidades menstruais. Tem-se, dessa forma, a diferenciação entre sangramento uterino disfuncional ou orgânico, classificando como disfuncional todo sangramento uterino que ocorre na ausência de doença orgânica genital ou extragenital.

As alterações do psiquismo freqüentemente se associam aos distúrbios menstruais de origem disfuncional. Dados provenientes de estudos em animais e humanos indicam que o estresse psicológico pode determinar alteração relevante sobre a função menstrual (Kaplan *et al.*, 1996; Fenster *et al.*, 1999; Hatch *et al.*, 1999).

Os primeiros relatos da associação entre o estado psicológico e as alterações menstruais foram descritos durante o período das guerras na Europa, em que estados de extremo estresse relacionaram-se a quadros de amenorréias prolongadas (Sydenham, 1946; Drew, 1961).

Pesquisas em primatas não humanos têm demonstrado a influência de eventos estressantes sobre o ciclo menstrual, em geral com simples intervenções, como mudança de condições de vida dos animais. Estudos controlados mostram que macacas sinomólogas submetidas à condição social de subordinação apresentaram alterações na função ovariana, com baixa concentração de estrogênios circulantes, comparadas às primatas mantidas com os mesmos hábitos de vida (Kaplan, 1996).

Em mulheres, no entanto, pequenos eventos estressantes como os encontrados no dia-a-dia não têm sido tão bem documentados quanto o efeito sobre o ciclo menstrual. A maior parte dos estudos procura analisar eventos estressores comuns – novo emprego, dificuldades financeiras, discussões diárias – e sua relação com características menstruais, como o intervalo e quantidade do fluxo, bem como com quadros de amenorréia. Os resultados desses estudos nem sempre são conclusivos. Altos níveis de estresse têm sido associados com intervalos menstruais prolongados ou curtos, demonstrando a alta incidência de ciclos anovulatórios (Matteo, 1987; Fenster *et al.*, 1999; Hatch *et al.*, 1999).

Por outro lado, níveis de estresse mais baixos foram associados mais freqüentemente à regularidade do ciclo menstrual (Matteo, 1987). Outros autores, no entanto, não demonstraram associação significativa entre eventos estressantes perceptíveis no ambiente de trabalho e sintomas de disfunção menstrual, embora houvesse correlação com outros sintomas somáticos (Nagata *et al.*, 1986; Clarvit, 1988).

A maior parte dos estudos em que se demonstram prejuízos na função menstrual aborda preferencialmente mulheres entre 18 e 40 anos (Metcalf e Mackenzie, 1980; Tudiver, 1983; Harlow e Matanoski, 1991). Poucos estudos abordam a perimenopausa, período em que classicamente ocorrem irregularidades menstruais. Ballinger (1990) sugeriu que o estresse pode ser fator decisivo na origem dos distúrbios menstruais na perimenopausa. Em seu estudo, mulheres com alto nível de estresse relacionado à afetividade apresentaram taxas significativamente menores de estrona e estradiol e mais alta concentração de cortisol, sabidamente o primeiro hormônio a se alterar em resposta ao estresse. Entretanto, em participantes de um grande estudo populacional, o Tremin Research Program on Women's Health, pôde-se demonstrar que, em longo prazo, os eventos de vida estressantes teriam pequena influência sobre as alterações menstruais na perimenopausa (Barsom *et al.*, 2004).

Aspectos psíquicos e anormalidades menstruais: mecanismos fisiopatológicos

Numa interdependência obrigatória, número adequado de folículos ovarianos, após estímulo do eixo córtex cerebral-hipotálamo-hipofisário com secreção de gonadotrofinas, produz cíclica e regularmente os esteróides sexuais, determinando o ritmo menstrual e ovulatório na mulher. Ressalte-se, por outro lado, que inúmeros mecanismos estão envolvidos nesse processo, modulado ainda por neurotransmissores, enzimas específicas necessárias à esteroidogênese, proteínas transportadoras, prostaglandinas, fatores de crescimento, hormônio da tireóide e insulina, entre tantos outros descritos e ainda entre aqueles que certamente serão descobertos no futuro.

Dessa forma, pode-se observar o que se tem modernamente denominado de “teoria unitária”, em que uma alteração em quaisquer desses elementos poderá resultar na função inadequada do eixo córtex-hipotálamo-hipófise-ovariano, levando à secreção inadequada dos esteróides, com eventuais manifestações clínicas, como distúrbios menstruais e anovulação (Machado, 2001). Por meio da compreensão dessa visão unitária, o comprometimento da função ovariana resume-se fundamentalmente a duas situações, representadas pela secreção inadequada de esteróides (insuficiência lútea) ou pela anovulação propriamente dita. Assim, os mecanismos que levam às alterações menstruais não são diferentes: o que ocorre é um bloqueio progressivo da função ovariana, inicialmente caracterizado por insuficiência luteínica, seguida pela anovulação crônica e pela amenorréia (Figura 1).

Embora estudados há décadas, os mecanismos envolvidos entre os aspectos psíquicos e as deficiências na função reprodutiva ainda não são totalmente compreendidos (Warren, 1996). Grande parte dos estudos que abordam o assunto enfoca particularmente as amenorréias hipotalâmicas. Sabe-se que essa situação caracteriza-se por disfunção global, reflexo da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e associada a aumento no tônus opióide, depressão da função tireoideana, concentrações reduzidas de leptina e de alopregnanolona (metabólito da progesterona), além de alteração na atividade inibitória do sistema receptor de GABA (Suh *et al.*, 1988; Berga *et al.*, 1989; Laatikainen, 1991; Berga, 1996; Dominguez *et al.*, 1997).

Estudos em pacientes com quadros de anovulação crônica e insuficiência lútea parecem apresentar alterações similares, porém menos intensas, particularmente do ponto de vista psicológico (Loucks e Thuma, 2003). Deve-se notar ainda que diferentes tipos de eventos estressores podem ocasionar discretas diferenças no balanço neuro-hormonal, resultando em apresentações clínicas não uniformes entre as mulheres (Berga, 1996; Warren, 1996; Berga *et al.*, 1997).

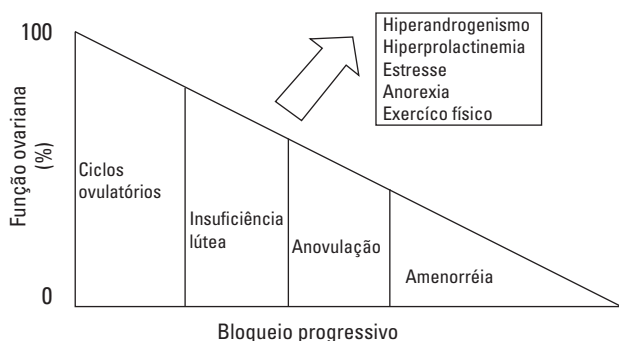


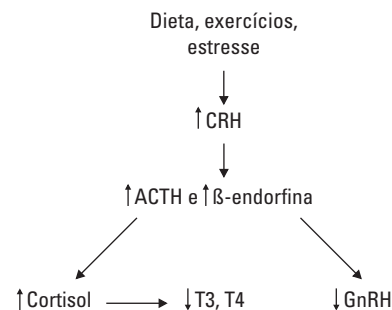
Figura 1. Alteração progressiva da função ovariana de acordo com a teoria unitária (adaptado de Machado, 2001).

O primeiro e mais facilmente demonstrável mecanismo induzido nas amenorréias hipotalâmicas relacionadas ao estresse refere-se à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O aumento no cortisol é iniciado pela liberação estresse-induzida do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) com conseqüente secreção hipofisária de ACTH. Estudos observacionais e experimentais tem demonstrado que as alterações no eixo reprodutivo podem ser induzidas pelo CRH e cortisol (Chrousos *et al.*, 1998; Chrousos, 2000; Loucks e Thuma, 2003). Deficiências alimentares, particularmente por restrição calórica, exercícios físicos extenuantes e estresse psicológico podem estimular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; sabe-se, por outro lado, que as amenorréias hipotalâmicas podem regredir a partir da melhora nessas condições (Berga *et al.*, 1997).

Com base nessas observações, sugere-se que as alterações menstruais funcionais resultam primariamente da ação direta dos hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, provavelmente modulados por CRH, induzindo maior atividade de ACTH e β -endorfina (Ferin, 1999) (Figura 2).

Aspectos práticos do diagnóstico e tratamento

Os quadros de irregularidade menstrual relacionados ao estresse ou a problemas na esfera psíquica, embora dependentes do mesmo mecanismo fisiopatológico, variam em sua intensidade, assumindo diferentes formas clínicas. As manifestações mais freqüentes referem-se a insuficiência lútea, anovulação crônica e amenorréia. Ressalte-se que os estados anovulatórios e as amenorréias podem ser associados a outros mecanismos, a exemplo da anovulação crônica por retrocontrole inadequado (síndrome dos ovários policísticos) e a amenorréia por falência gonadal. Assim, os processos que envolvem a anovulação crônica e a amenorréia de origem psicogênica são basicamente classificados como hipotalâmicos, em seu diagnóstico anatômico.



CRH: hormônio liberador de corticotrofina; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas.

Figura 2. Mecanismos clássicos de alteração da função reprodutiva por estressores ambientais.

A insuficiência lútea é a manifestação mais discreta das disfunções no eixo córtex-hipotálamo-hipófise-ovário. Assintomática na maior parte das vezes, seu diagnóstico, porém, deve ser suspeitado em mulheres que apresentam infertilidade, abortos recorrentes e ciclos com intervalos curtos. Outras características que aventam possibilidade de interação entre o psiquismo e a insuficiência lútea correspondem ao perfil de pacientes de risco para a afecção: pacientes de baixo peso ou obesas, pacientes em atividade física intensa ou atletas, quadros de esterilidade sem causa aparente e hiperprolactinemia. Os métodos diagnósticos complementares incluem a curva de temperatura basal, a biópsia endometrial e a dosagem de progesterona. A identificação de eventos estressantes ou de distúrbios psíquicos deve ser cuidadosamente avaliada, sendo adequado o encaminhamento psiquiátrico nos casos moderados ou graves. O tratamento hormonal é realizado com progesterona na segunda metade do ciclo, podendo ser induzida a ovulação nos casos de desejo de gravidez.

Os quadros anovulatórios podem manifestar-se por irregularidades menstruais ou amenorréia. As irregularidades menstruais, em geral, caracterizam-se por alongamento do ciclo – denominadas de espaniomenorréicos. Podem ser transitórias e autolimitadas, a partir de um evento estressante definido. Por vezes, os quadros são mais prolongados, exigindo tratamento hormonal e psiquiátrico, quando do encontro de evidências que

sugiram a participação de alterações psíquicas relevantes. As dosagens de gonadotrofinas encontram-se em níveis de supressão – FSH e LH abaixo de 5 mU/ml. O teste de progestogênio pode ser positivo ou negativo, na dependência da intensidade do bloqueio gonadotrófico. O déficit estrogênico prolongado pode levar à perda de massa óssea, particularmente em pacientes com índice de massa corporal menor que 19. O tratamento hormonal recai sobre a administração cíclica de estrogênios e progestogênios, mimetizando um ciclo menstrual normal. O tempo do tratamento é variável, baseando-se na evolução concomitante do quadro psicológico.

Mais graves são os casos de amenorréias hipotalâmicas prolongadas, particularmente nos distúrbios alimentares, como bulimia e anorexia nervosa. Alguns quadros são dramáticos e envolvem outras alterações, como o hipotireoidismo. A terapia de reposição hormonal deve ser instituída precocemente, visando à restituição dos ciclos menstruais e à prevenção da perda óssea. Muitas vezes o tratamento é bastante difícil, uma vez que envolve equipe multidisciplinar, sendo a abordagem psiquiátrica, sem dúvida, a mais importante, aliada ao manejo nutricional e endocrinológico. A estabilização psíquica e conseqüente aumento do peso levam à normalização espontânea da função menstrual, momento em que poderá ser suspensa a terapia de reposição hormonal.

Referências bibliográficas

- BALLINGER, C.B. - Psychiatric aspects of the menopause. *Br J Psychiatry* 156:773-87, 1990.
- BARSON, S.H. *et al.* - Association between psychological stress and menstrual cycle characteristics in perimenopausal women. *Womens Health Issues* 14(6):235-41, 2004.
- BERGA, S.L. - Functional hypothalamic chronic anovulation. In: Adashi, E.Y.; Rock, J.A.; Rosenwaks, Z. (eds.). *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Vol 1. Philadelphia: Lippencott-Raven, 1996. pp 1061-75.
- BERGA, S.L.; DANIELS, T.L.; GILES, D.E. - Women with functional hypothalamic amenorrhea but not other forms of anovulation display amplified cortisol concentrations. *Fertil Steril* 67:1024-30, 1997.
- BERGA, S.L. *et al.* - Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 68:301-8, 1989.
- CHROUSOS, G.P. - The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuroendocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes* 24(Suppl 2):S50-S55, 2000.
- CHROUSOS, G.P.; TORPY, D.J.; GOLD, P.W. - Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med* 129:229-40, 1998.
- CLARVIT, S.R. - Stress and menstrual dysfunction in medical students. *Psychomatics* 29:404-9, 1988.
- DOMINGUEZ, C.E. *et al.* - Altered binding of serum thyroid hormone to thyroxine-binding globulin in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 68:992-6, 1997.
- DREW, F.L. - The epidemiology of secondary amenorrhea. *J Chronic Dis* 4:396-407, 1961.
- FENSTER, L. *et al.* - Psychological stress in the workplace and menstrual function. *Am J Epidemiol* 149(2):127-34, 1999.
- FERIN, M. - Clinical review 105: Stress and the reproductive cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1768-74, 1999.
- HARLOW, S.D.; MATANOSKI, G.M. - The association between weight, physical activity, and stress and variation in the length of the menstrual cycle. *Am J Epidemiol* 133(1):38-49, 1991.

- HARLOW, S.D.; EPHROSS, S.A. - Epidemiology of menstruation and its relevance to women's health. *Epidemiol Rev* 17(2):265-86, 1995.
- HATCH, M.C.; FIGA-TALAMANCA, I.; SALERNO, S. - Work stress and menstrual patterns among American and Italian nurses. *Scand J Work Environ Health* 25(2):144-50, 1999.
- KAPLAN, J.R. *et al.* - Psychosocial factors, sex differences, and atherosclerosis: lessons from animal models. *Psychosom Med* 58(6):598-611, 1996.
- LAATIKAINEN, T.J. - Corticotropin-releasing hormone and opioid peptides in reproduction and stress. *Ann Med* 23:489-96, 1991.
- LOUCKS, A.B.; THUMA, J.R. - Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab* 88:297-311, 2003.
- MACHADO, L.V. (ed.). - Visão unitária da fisiopatologia ovariana. *Endocrinologia ginecológica*. 1 ed. Rio de Janeiro, 2001. pp.19-22.
- METCALF, M.G.; MACKENZIE, J.A. - Incidence of ovulation in young women. *J Biosoc Sci* 12(3):345-52, 1980.
- MATTEO, S. - The effect of job stress and job interdependency on menstrual cycle length, regularity and synchrony. *Psychoneuroendocrinology* 12(6):467-76, 1987.
- NAGATA, I. *et al.* - Ovulatory disturbances. Causative factors among Japanese student nurses in a dormitory. *J Adolesc Health Care* 7(1):1-5, 1986.
- SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. - Dysfunctional uterine bleeding. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. pp. 531-46.
- SUH, B.Y. *et al.* - Hypercortisolism in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 66:733-9, 1988.
- SYDENHAM, A. - Amenorrhoea at Stanley Camp, Hong Kong, during internment. *Br Med J* 2:159, 1946.
- TUDIVER, F. - Dysfunctional uterine bleeding and prior life stress. *J Fam Pract*. 17(6):999-1003, 1983.
- WARREN, M.P. - Clinical Review 77: evaluation of secondary amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 81:437-42, 1996.