



Adélia Laignier de Souza Tostes
Ian Bruno de Almeida Menezes
Ihágara Souza Faria

AMENORREIA SECUNDÁRIA: revisão das etiologias

IPATINGA

2021

**Adélia Laignier de Souza Tostes
Ian Bruno de Almeida Menezes
Ihágara Souza Faria**

AMENORREIA SECUNDÁRIA: revisão das etiologias

Trabalho de conclusão de curso apresentado a UNIVAÇO-
União Educacional do Vale do Aço S.A, como requisito parcial à
graduação no curso de Medicina.

Profª. orientadora: Drª Analina Furtado Valadão

IPATINGA

2021

AMENORREIA SECUNDÁRIA: revisão das etiologias

Adélia Laignier de Souza Tostes¹; Ian Bruno de Almeida Menezes¹, Ihágara Souza Faria¹; **Analina Furtado Valadão**²

1. Acadêmicos do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: amenorreia consiste na ausência de menstruação, sendo indicativo de uma disfunção no eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano-uterino em mulheres na menarca, não gestantes/lactantes e que não estejam em uso de medicamento hormonal. Classifica-se em primária ou secundária de acordo com a presença ou não da menarca e com o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários. **Objetivo:** coletar informações da literatura sobre as etiologias da amenorreia secundária, sua propedêutica e terapêutica. **Método:** trata-se de uma revisão bibliográfica, em que foram selecionados livros e artigos da literatura mundial, obtidos nas bases de dados Scielo, Pubmed, e UpToDate, publicados entre 2015-2021, com Qualis superior a B3 ou fator de impacto superior a 1,5. Foram excluídos revisões de literatura do tema tratado nesse artigo. **Desenvolvimento:** amenorreia secundária é um sintoma prevalente na população e possui vários diagnósticos etiológicos. Podendo ser derivados de: disfunções no complexo controle hormonal do ciclo menstrual ou alterações anatômicas. Dada a complexidade, frequentemente, necessita de investigação elaborada. A determinação da etiologia é importante porque permite estipular o plano terapêutico apropriado. **Conclusão:** a investigação e tratamento da amenorreia pode demandar uma equipe multiprofissional envolvida. É preciso educar as pacientes a respeito da sua condição e possíveis prejuízos a saúde em longo prazo. Mesmo que trabalhoso é importante tratar a causa base da amenorreia ainda que não seja uma queixa importante para a paciente.

Palavras-chave: Amenorreia. Hipogonadismo. Pituitária. Ovário. Adrenal.

Introdução

A amenorreia é caracterizada pela ausência de sangramento menstrual, que pode ser definitivo ou temporário. Esse distúrbio pode ser oriundo de disfunções hipotalâmicas, hipofisárias, ovarianas, uterinas ou vaginais. Segundo Welt e Barbieri (2020), a amenorreia pode ser classificada como primária – quando há ausência de menarca e caracteres sexuais até os 14 anos ou ausência de menarca até os 16 anos – ou secundária –, quando há ausência de sangramento menstrual por 6 meses ou

por 3 ciclos menstruais consecutivos. A amenorreia patológica, que ocorre durante a menacme na ausência de gravidez e lactação, é uma queixa comum na prática ginecológica, tendo prevalência estimada entre 3 e 4% e extensa lista de possíveis etiologias (HOFFMANN et al., 2014).

Diante de causas variadas, métodos diagnósticos e da elevada incidência na população, é importante para os profissionais da saúde o acesso a informações recentes que possam auxiliar na investigação diagnóstica da amenorreia de forma organizada e estruturada, contribuindo inclusive com a minimização de gastos.

Método

Trata-se de uma pesquisa de revisão descritiva da literatura. Para obter informações atualizadas sobre o tema, foram selecionados livros e artigos publicados e disponíveis nos bancos de dados PUBMED, SciELO, UpToDate e MEDLINE, mediante o uso dos descritores “amenorrhea”, “hipogonadism”, “pituitary”, “ovarian”, “adrenal”. Foram selecionados artigos publicados no período de 2015-2021, em revistas com Qualis maior que B3 ou fator de impacto acima de 1,5 (apêndice 01). Foram excluídos os artigos de revisão de literatura do tema e artigos que não abordavam o tema de interesse. No apêndice 1 está anexado o Quadro 1, que contém a lista dos periódicos científicos e dos livros utilizados no artigo com as respectivas classificações do qualis de acordo com a plataforma sucupira ou os respectivos fatores de impacto consultados diretamente nos sites das revistas.

Desenvolvimento

CICLO MENSTRUAL

Segundo Olive, Palter e Moreno (2019), ciclo menstrual é o processo pelo qual o útero se prepara para a implantação do embrião em resposta a hormônios produzidos pelo hipotálamo, hipófise e ovários.

Este ciclo pode ser dividido em duas fases: folicular (proliferativa) e lútea (secretora). A duração média do ciclo é de 28 dias, com variação entre 25 e 30 dias. O volume sanguíneo considerado normal é de 20 a 60 ml dentro de um prazo de 2 a 6 dias de sangramento (OLIVE; PALTER; MORENO, 2019).

Em um primeiro momento, o hipotálamo produz o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) de forma pulsátil, que irá agir sobre a hipófise anterior, estimulando-a a produzir o hormônio folículo estimulante (FSH) e/ou hormônio luteinizante (LH), a depender da amplitude e frequência em que ela é estimulada. Tanto o FSH quanto o LH agirão sobre os ovários, que produzirão estrógenos e progesterona. Estes terão efeito sobre o endométrio uterino, fazendo com que suas células proliferem e tornando-o secretor, respectivamente (SILVERTHORN, 2017).

Fase folicular

A fase folicular compreende o período entre o primeiro dia de sangramento até o dia da ovulação. É marcada principalmente pela maturação dos folículos ovarianos (SILVERTHORN, 2017).

Nos primeiros dias do ciclo, o hormônio folículo estimulante (FSH) está em concentrações elevadas e alguns folículos ovarianos foram recrutados no ciclo anterior para amadurecimento. Sob o estímulo de FSH, os folículos se desenvolvem, resultando no aumento da produção dos hormônios inibina B e estradiol, que então inibem a secreção de FSH, que lentamente diminui. Ao mesmo tempo, a elevação de estradiol produzido pelo folículo preovulatório inibe a produção de hormônio luteinizante (LH). Quando as concentrações de estradiol alcançam 200 pg/ml por 50 horas ocorre um shift no mecanismo de feedback - por meio de mecanismo ainda não bem elucidado - que se torna positivo para a secreção de LH. Após o shift ocorre o pico nas concentrações de LH culminando na ovulação em 16 a 24 horas (FRANCI; ANSELMO-FRANCI, 2018).

Fase lútea

Após a ovulação, o LH estimula a luteinização das células da granulosa do folículo, ou seja, após a saída do oócito, o folículo se diferencia corpo lúteo e este, após o estímulo do LH, é capaz de sintetizar, além do estradiol, também a progesterona, que aumentam nessa fase do ciclo. Na ausência de nidação, o corpo lúteo sofre luteólise em 14 dias, o que determina a fase lútea também com 14 dias (FRANCI; ANSELMO-FRANCI, 2018).

Na ausência de progesterona, o útero sofre descamação do endométrio e com

isso ocorre o sangramento (OLIVE; PALTER; MORENO, 2019).

AMENORREIA PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

É caracterizada pela ausência de sangramento menstrual, podendo ser definitiva ou temporária. Pode ser classificada como primária, quando há ausência de menarca e caracteres sexuais aos 14 anos ou ausência de menarca aos 16 anos, ou como secundária, quando há ausência de sangramento menstrual por 6 meses ou por 3 ciclos menstruais consecutivos (WELT; BARBIERI, 2020).

A forma secundária está presente em 3-5% das mulheres. As causas mais comumente encontradas envolvem disfunção hipotalâmica (35%), hipofisária (17%), uterina (7%), ovariana (40%), e outros (1%). A principal causa de amenorreia secundária na idade reprodutiva da mulher é a gravidez (DE SILVA, 2020).

A investigação da causa da amenorreia envolve uma anamnese completa, detalhando a idade da menarca, o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e os antecedentes familiares. São feitos exames laboratoriais como dosagem de gonadotrofinas séricas, β -HCG, estradiol, hormônios da tireoide, SDHEA, androstenediona, testosterona, cortisol, 17- α -hidroxiprogesterona, prolactina e cariótipo. Os exames de imagem como ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e radiografia de sela túrcica são realizados a fim de detectar alguma anormalidade estrutural ou para complementar outros métodos diagnósticos (DE SILVA, 2020).

Neste trabalho será realizado um aprofundamento no estudo sobre as causas, diagnóstico e tratamento da amenorreia secundária. Por fins didáticos, as causas serão divididas em 4 subgrupos: amenorreia com níveis baixos ou normais de FSH, amenorreia com níveis elevados de FSH, amenorreia de causa anatômica e amenorreia por estados hiperandrogênicos.

AMENORREIA COM NÍVEIS BAIXOS OU NORMAIS DE FSH

Tumores hipofisários

Os tumores hipofisários compreendem uma gama de doenças que envolvem proliferação celular na glândula hipófise. O subtipo mais comum é o adenoma

hipofisário, sendo raras as formas malignas (HO et al., 2019). Destes, cerca de 80% são tumores hiperprodutores de prolactina, chamados prolactinomas, ou são tumores não funcionantes. Apenas 5% dos tumores hipofisários surgem em síndromes familiares, sendo o mais comum a Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (ALREZK; HANNAH-SHMOUNI; STRATAKIS, 2017).

Como 95% dos casos são esporádicos, sabe-se da influência da mutação dos genes GNAS, USB8, PIK3CA, GPR101 e RAS, porém não é possível estabelecer uma relação entre gene mutado e tipo neoplásico (KORBONITS; SHAID, 2017). A fisiopatologia é dependente do tipo de célula que entra em processo de replicação não controlada, e se ela mantém capacidade de produzir hormônios. Como se trata de tumor intracraniano, é comum haver compressão de estruturas cerebrais (LITHGOW et al., 2019). A sintomatologia pode ser dividida em derivada da produção hormonal ou derivada dos efeitos de massa intracraniana.

Os sintomas relacionados aos efeitos de massa podem aparecer em qualquer variante tumoral, inclusive em pseudotumores (RIZZOLI et al., 2016; LITHGOW et al., 2019; SOLARI et al., 2019). Os principais sintomas são cefaleia e hemianopsia devido à compressão do quiasma óptico (SOLARI et al., 2019). Caso haja compressão da haste hipofisária, pode haver sintomas de hipopituitarismo e hiperprolactinemia (DU; JIANG, 2020). A função gonadotrófica é a primeira afetada, seguido da somatotrófica, tireotrófica e corticotrófica (SOLARI et al., 2019). A hiperprolactinemia decorre da falta de comunicação hipotálamo-hipófise, na ausência do efeito inibitório da dopamina, há exacerbação da produção de prolactina pelas células lactotróficas (MELMED, 2020).

Os sintomas relacionados à produção hormonal é dependente do hormônio hipofisário produzido em excesso (SOLARI et al., 2019). Em caso de hormônio tireotrófico, há hipertireoidismo secundário. O somatotrófico se traduz em gigantismo ou acromegalia, o corticotrófico desencadeia a síndrome de Cushing, o gonadotrófico está relacionado a Síndrome de Hiperestimulação Ovariana, e o lactótrofico com a síndrome de Forbes-Albright. Importante notar que todas as síndromes podem cursar com amenorreia secundária (MELMED, 2020).

Cerca de 80% dos tumores não funcionantes são derivados das células gonadotróficas. É raríssima a ocorrência de síndrome da hipestimulação ovariana por tumor hipofisário. Como as células tumorais gonadotróficas geralmente produzem hormônios ineficientemente os pacientes apresentam hipogonadismo e irregularidade menstrual (SNYDER, 2020).

O diagnóstico pode ser obtido através de ressonância magnética de sela túrcica para visualização de massa tumoral. A dosagem hormonal é útil na diferenciação do tipo tumoral (SNYDER, 2020).

A exérese cirúrgica é preferida em casos de acromegalia, Cushing, tumores secretores de hormônio tireotrófico e naqueles não funcionantes com efeitos de massa, segundo Rizzoli et al. (2016), sendo a cirurgia endoscópica transesfenoidal a técnica com resultados melhores (LI et al., 2017). Nos casos de prolactinoma raramente é necessário cirurgia, pois análogos da dopamina, como a cabergolina, podem ser usados admitindo bons resultados, como relata Lin et al. (2017), inclusive em casos de tumores não produtores de hormônios residuais (BATISTA et al., 2019).

É frequente a recidiva tumoral, como apresentado por Petiti et al. (2018) e Heringer et al. (2020). Nesses casos, o uso de métodos adjuvantes, como radioterapia e radiocirurgia estereotática, vem sendo empregado com sucesso (HERINGER et al., 2020). O uso de quimioterápicos e anticorpos monoclonais como trastuzumabe também são alternativas para o futuro (PETITI et al., 2018).

Em alguns casos, após remoção cirúrgica, pacientes necessitam de reposição hormonal durante toda a vida (SNYDER, 2020).

Síndrome de Sheehan

Segundo Gokalp et al. (2016), a síndrome de Sheehan é uma condição em que um variado grau de hipopituitarismo se instala após necrose isquêmica da glândula pituitária secundária, com hipovolemia em decorrência de uma grave hemorragia pós-parto ou durante o parto. Sua ocorrência tem diminuído nos últimos anos, principalmente em países desenvolvidos. Porém, em países em desenvolvimento ainda é uma importante causa de hipopituitarismo (GONZÁLEZ-GONZÁLEZ et al., 2018). Geralmente os sintomas são leves e por vezes demoram anos após o parto para se instalar, entretanto, existem relatos de casos agudos na literatura (MATSUZAKI et al., 2017).

Apesar de não ser completamente conhecida, alguns fatores são considerados importantes na fisiopatologia da doença (GOKALP et al., 2016).

Gokalp et al. (2016) descrevem que a glândula pituitária é um dos tecidos mais vascularizados no corpo humano, entretanto, durante a gravidez ocorre hiperplasia e hipertrofia dos lactótrofos sem aumento correspondente no seu suprimento

sanguíneo. Conseqüentemente, a glândula pituitária se torna especialmente vulnerável à isquemia, devido a sangramentos no período gestacional. Outro fator considerado importante é a autoimunidade, porém, um estudo prospectivo conduzido por González-González et al. (2018) falhou em encontrar autoanticorpos antipituitária em pacientes com Síndrome de Sheehan. As células mais afetadas são somatotróficas, lactotróficas, gonadotróficas, corticotróficas e tireotróficas, respectivamente (GOKALP et al., 2016).

O quadro clínico é baseado na deficiência hormonal. Podendo causar síndromes como hipocortisolismo, hipotireoidismo, incapacidade de amamentar. A paciente pode manifestar desde sintomas bastante inespecíficos, como anorexia, fadiga, fraqueza e amenorreia secundária, que aparecem décadas após o parto até casos graves que podem levar ao coma e óbito em questão de dias (MATSUZAKI et al., 2017).

O diagnóstico da doença é em média feito 20 anos após o parto (MATSUZAKI et al., 2017). Ele é baseado na história clínica associada à dosagem dos hormônios que estarão em concentrações abaixo do valor de referência (GOKALP et al., 2016).

O tratamento é feito com reposição dos hormônios hipofisários em que há falta, ou de seus produtos (HONEGGER; GIESE, 2018).

Síndrome do Ovário Policístico

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é um dos problemas endócrinos mais comuns em mulheres no menacme. Embora a prevalência de SOP corresponda a 5-10% na idade adulta, esse valor pode aumentar para até 30% na adolescência (YETIM et al., 2016).

Essa patologia pode se manifestar com oligomenorreia e amenorreia, mas aproximadamente 30% das mulheres com SOP têm menstruação normal. É uma causa muito prevalente de amenorreia secundária: 30-40% das mulheres com amenorreia foram diagnosticadas com SOP e, ainda, é a causa mais comum de anovulação hiperandrogênica crônica (ELBOHOTY; AMER; ABDELMOAZ, 2016).

As características clínicas são muito variadas, e pode-se encontrar: sinais cutâneos de hiperandrogenismo – hirsutismo e acne moderada-grave -, irregularidade menstrual, ovários policísticos, obesidade e resistência insulínica (ELBOHOTY; AMER; ABDELMOAZ, 2016; SHAW; ROSENFELD, 2021).

De acordo com Baker e Beall (2019), o estado hiperandrogênico e anovulatório relacionado à SOP pode ser resultado de desordens em quatro sítios: ovários, glândulas suprarrenais, periferia (pele e adipócitos) e compartimento hipotalâmico-hipofisário.

Sabe-se que uma disfunção da enzima CYP17 formadora de androgênios torna os ovários mais sensíveis à estimulação gonadotrófica. Há uma hipersекреção de Hormônio Luteinizante (LH), com produção de Hormônio Folículo Estimulante (FSH) baixa. Esse aumento do LH induz hiperatividade das células da teca, que produzirão mais andrógenos sem conversão adequada em estradiol. A mesma enzima disfuncional nas suprarrenais eleva os níveis do hormônio Desidroepiandrosterona (DHEA), porém, esse fenômeno acontece em apenas 50% dos casos (BAKER; BEALL, 2019).

Em conformidade com Wu, Wei e Jiang (2017), na pele acontece um aumento na conversão periférica de testosterona em um andrógeno mais ativo, a 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT) pela via enzimática da 5 α -redutase, o que pode contribuir para a obesidade visceral, a resistência insulínica, a hiperinsulinemia compensatória, e a androgenização em mulheres.

De acordo com Ibáñez et al. (2017), o compartimento hipotalâmico-hipofisário apresenta um aumento da frequência de pulsos do GnRH e do LH, aumento dos níveis de LH e diminuição dos níveis de FSH, instituindo uma razão LH/FSH elevada, suficiente para causar um descontrole da esteroidogênese ovariana, dinâmica folicular e ovulação. Esses pulsos de GnRH e LH persistentemente rápidos refletem na insensibilidade de geração de pulso de GnRH para estrogênio e inibição da progesterona. Além disso, a hiperandrogenemia diminui a capacidade dos esteroides sexuais regularem a secreção de GnRH e LH através de feedback negativo.

A SOP é uma síndrome causada pela interação de vários fatores genéticos e ambientais. Alguns genes estão sendo estudados, e são divididos em: genes relacionados com a resistência à insulina, genes que interferem na biossíntese e na ação de androgênios e genes que codificam citocinas inflamatórias (BAKER; BEALL, 2019).

Segundo Bozdag et al. (2016), os critérios diagnósticos para SOP não são bem estabelecidos, motivo pelo qual várias sociedades médicas apresentam propostas de protocolos diagnósticos ao longo dos anos.

Conforme os Critérios de Rotterdam, comumente utilizados, a SOP pode ser

diagnosticada na presença de pelo menos dois dos três critérios: oligoanovulação, hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e ovários policísticos na ultrassonografia (US) (MALACHIAS, 2019).

De acordo com Barbieri e Ehrmann (2021), a avaliação clínica é seguida de testes laboratoriais para hiperandrogenemia, com início na dosagem de testosterona total ou livre. Se os níveis de testosterona total forem normais e o hirsutismo for moderado/grave, pede-se testosterona livre. Testosterona total/livre aumentadas é sinal sugestivo de SOP. Além disso, se oligomenorreia ou amenorreia, pede-se triagem para outras causas de anovulação, como dosagem de β -HCG, painel de doenças crônicas (hemograma, taxa de hemossedimentação e perfil metabólico abrangente), FSH e LH, prolactina, TSH, 17- α -hidroxiprogesterona, Sulfato de Desidroepiandrosterona (SDHEA), cortisol, IGF-1 e ultrassom abdominal e pélvico. Sabe-se que é importante avaliar o risco cardiometabólico, o que pode ser feito por meio da realização de exames, como: lipidograma, Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), além da aferição regular da pressão arterial e do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC).

De acordo com Oliveira et al. (2016), cerca de 43% das pacientes com SOP apresentam Síndrome Metabólica, podendo aumentar em até sete vezes o risco cardiovascular. Com isso, para a previsão de risco cardiovascular e avaliação do acúmulo de lipídios em adultos, foi proposto em 2005, em um estudo da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES III), um índice – Produto de Acumulação de Lipídios (LAP) – que se mostrou mais preciso que o IMC na avaliação do risco cardiovascular em adultos. Esse índice pode ser calculado usando a fórmula $\{LAP \frac{1}{4} [AC (cm) - 58] \hat{A} TGL (mmol/L)\}$, sendo que AC é a circunferência abdominal e TGL a dosagem de triglicérides em jejum. Sabe-se que um alto LAP está associado a Diabetes Mellitus tipo 2 e aumento da mortalidade por insuficiência cardíaca em mulheres com alto risco cardiovascular. Além disso, o LAP se mostrou mais específico para o diagnóstico de resistência insulínica em pacientes com SOP do que o método de Avaliação do Modelo Homeostático para Insulina (HOMA-IR), o mais comumente utilizado.

Consoante Barbieri e Ehrmann (2021), os objetivos gerais do tratamento de SOP englobam diminuição das características hiperandrogênicas, manejo de anormalidades metabólicas e redução de fatores de risco para Diabetes Mellitus tipo 2 e Doença Cardiovascular, prevenção de Hiperplasia Endometrial e Carcinoma,

contracepção para quem não deseja engravidar e indução de ovulação para quem deseja gestar. A mudança do estilo de vida é fundamental no tratamento, por isso, deve-se buscar redução de fatores de estresse psicossocial, dieta e exercício. Para a maioria das mulheres com manifestações androgênicas, os Anticoncepcionais Orais Combinados (ACOS) são recomendados, além de tratamentos dermatológicos específicos. No manejo do hirsutismo, se a resposta cosmética do ACOS for razoável em 6 meses de tratamento, um antiandrogênico é adicionado. Pode-se iniciar terapia dupla com ACOS e antiandrogênicos desde o início do tratamento, se as manifestações cutâneas incomodarem muito a paciente. Além disso, alguns métodos cosméticos podem ser utilizados no tratamento do hirsutismo, como clareamento, depilação química, barbear, eletrólise e depilação a laser (IBÁÑEZ et al., 2017).

Em caso de infertilidade, usa-se indução de ovulação com letrozol, um inibidor da aromatase, sendo o citrato de clomifeno uma alternativa (BARBIERI; EHRMANN, 2021).

Segundo Ibáñez et al. (2017), a metformina tem efeitos benéficos no sobrepeso/obesidade em adolescentes com SOP, e esse medicamento melhora os níveis de testosterona e a ovulação. Em conformidade com Barbieri e Ehrmann (2021), em pacientes com contraindicações ao uso de ACOS, a metformina pode ser utilizada como terapia de segunda linha, porém seu uso não apresenta comprovação de efeito protetor endometrial, mas está associado à redução da pressão arterial e do LDL e a uma melhora nos níveis séricos de glicose, além de poder atrasar ou prevenir a conversão de tolerância diminuída à glicose em Diabetes Mellitus tipo 2. Quando se opta pelo uso da metformina, nos primeiros seis meses de tratamento pode ser adicionada progestina cíclica até que os ciclos se tornem regulares. Pacientes com comorbidades cardio-metabólicas como dislipidemia e diabetes devem ter tratamento específico para esses distúrbios.

Síndrome de Cushing

A Síndrome de Cushing é causada pela exposição prolongada a altos níveis circulantes de cortisol, com incidência estimada de 0,2-5,0 por milhão de pessoas/ano e prevalência de 39-79 por milhão de pessoas. A idade média de diagnóstico é de 41,4 anos, sendo mais prevalente no sexo feminino. Pode ser de origem endógena – Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) dependente (80%) ou independente – ou

exógena causada pela ingestão de análogos sintéticos do cortisol, sendo esta a causa mais comum. Quanto à Doença de Cushing, ela resulta de um Adenoma Hipofisário secretor de ACTH, que tem uma incidência de aproximadamente 1,2-2,4 pessoas/milhão/ano. A Síndrome de Cushing Ectópica resulta de uma fonte produtora de ACTH não pituitária (BROERSEN et al., 2018).

Manifestações clínicas comuns são explicadas pela elevada ação dos glicocorticoides, gerando um estado de catabolismo que se manifesta com fraqueza muscular, osteoporose, atrofia da pele, estrias, úlceras, equimoses, diminuição da imunidade e intolerância à glicose – em razão do antagonismo à insulina e da gliconeogênese. Ainda, os pacientes apresentam obesidade central, com depósito de gordura sobre as clavículas, ao redor do pescoço, tronco, abdome e face, distúrbios de humor, depressão, insônia, hiperandrogenismo, amenorreia, hipertensão arterial, dislipidemia, hipercoagulabilidade, alcalose hipopotassêmica e edema dos pés (RUBINSTEIN et al., 2019).

Conforme Lacroix et al. (2015), para o diagnóstico da Síndrome de Cushing em pacientes com baixo índice de suspeita, é recomendado um dos seguintes testes de primeira linha: duas medições de cortisol salivar noturno, duas medições de cortisol livre na urina de 24 horas ou teste de supressão com 1 mg de dexametasona à noite. Já pacientes com alto índice de suspeita devem fazer dois ou três testes de primeira linha. O diagnóstico é confirmado quando pelo menos dois testes têm resultado anormal que não podem ser explicados por outras causas de hipercortisolismo. Se há apenas um teste anormal, deve ser feita uma avaliação adicional.

De acordo com Nieman (2019), primeiramente deve-se determinar se o hipercortisolismo é ACTH dependente ou independente, medindo o ACTH do plasma. ACTH < 5 pg/mL (1,1 pmol/l) indica ser independente, com isso uma Tomografia Computadorizada (TC) das glândulas suprarrenais deve ser solicitada. Se apresentar hiperplasia micronodular bilateral/macronodular, deve-se fazer testes adicionais. Se for configurado ACTH intermediário (5-20 pg/ml), deve-se realizar testes de Hormônio Liberador de Corticotropina (CRH), e, se houver aumento do ACTH e cortisol séricos, o diagnóstico de Adenoma Hipofisário (Doença de Cushing) é indicado. Já os pacientes com ACTH > 20 pg/ml devem realizar Ressonância Magnética (RM) pituitária. Se for identificado lesão > 6 mm, deve ser feito teste de supressão de dexametasona de alta dose e teste de estimulação de CRH e/ou amostra do seio petroso inferior. Se após administração de dexametasona houver supressão do

cortisol, ou após a administração de CRH houver aumento de ACTH e cortisol, o diagnóstico de Doença de Cushing é confirmado. Pacientes com lesões < 6 mm em RM ou com testes não invasivos discordantes têm recomendação de amostragem do seio medular com estimulação do CRH.

Segundo Nieman (2019), o tratamento da Síndrome de Cushing devido à terapia exógena é suspender o uso de glicocorticóides.

Em conformidade com Broersen et al. (2018), a Adenomectomia Hipofisária Transesfenoidal é um método eficaz no tratamento da Doença de Cushing. A remoção cúrgica do tumor produtor de ACTH na Síndrome de Cushing Ectópica/ACTH independente é geralmente o método de escolha, porém existem medicações de primeira linha para aqueles pacientes que possuem contra-indicações à cirurgia ou que apresentam recorrência da doença, além de controle pré-operatório e controle dos sintomas até remissão completa por radioterapia. As drogas mais usadas são cetoconazol, metirapona, mitotano, carbegolina, pasireotida e mifepristone.

O tratamento na Síndrome de Cushing tem eficácia na normalização dos níveis de cortisol em 35,7% com o uso de carbegolina, 81,8% com o uso de mitotano, enquanto a terapia combinada apresentou 65,7% de melhora no nível de cortisol (BROERSEN et al., 2018).

Doenças da Tireoide

O Hipotireoidismo trata-se da diminuição dos hormônios tireoidianos causando manifestações clínicas como fadiga, intolerância ao frio, ganho de peso, constipação, bradicardia, queda de cabelo e amenorreia (SURKS, 2020).

O Hipertireoidismo é a produção em excesso de hormônio tireoidiano. Pode acelerar o metabolismo levando a uma série de sintomas como intolerância ao calor, palpitações, ansiedade, perda de peso, tremor, dispneia e aumento da frequência de evacuações. No exame físico pode-se encontrar exoftalmia e bócio. Mulheres amenorreicas com o diagnóstico de Hipertireoidismo têm níveis mais elevados de Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG), FSH, LH e estradiol, porém não apresentam um pico de LH na metade do ciclo, levando à oligomenorreia ou amenorreia e anovulação em casos de hipertireoidismo grave (ROSS, 2021).

De acordo com Jokar et al. (2017), o Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH) e os hormônios tireoidianos foram demonstrados como tendo importante papel na

maturação dos folículos. A alteração da concentração desses hormônios tanto no Hipertireoidismo como Hipotireoidismo pode explicar a irregularidade menstrual e possível amenorreia nessas doenças.

Consoante Peterson, Link e Matthew Peterson (2019), para o rastreio dessas doenças tireoidianas usa-se a dosagem de TSH. De acordo com a clínica do paciente e do resultado do TSH, pede-se outros exames como T3 e T4 livre, Anticorpos Anti-Receptor de TSH (TRAB), Ultrassom de glândula tireoide, entre outros.

O tratamento baseia-se na reposição de tiroxina em pacientes com Hipotireoidismo Clínico ou Hipotireoidismo Subclínico com bócio, TSH acima de 10 mUI, gestantes, tabagismo inveterado, sinais ou sintomas de insuficiência tireoidiana ou hiperlipidemia grave. Já a abordagem terapêutica do Hipertireoidismo consiste no uso de betabloqueador, entre outras abordagens, na tentativa de diminuir a síntese do hormônio tireoidiano, como a administração de tionamida, ablação com radioiodo ou cirurgia (PETERSON; LINK; PETERSON, MATTHEW, 2019).

Amenorreia hipotalâmica funcional

Em conformidade com o comitê do American College of Obstetricians and Gynecologists (2017), a Amenorreia Hipotalâmica Funcional (FHA) consiste em uma forma de anovulação crônica que não se explica por nenhuma alteração orgânica identificável. Segundo Nose-Ogura et al. (2018), a baixa ingestão calórica é primordial para o estabelecimento da doença.

Para Germain et al. (2017), a amenorreia se justifica por uma disfunção hipotalâmica na secreção de GnRH pulsátil, levando a uma alteração do eixo gonadotrófico. Além disso, na ausência de ciclos normais de LH e FSH, o nível circulante de estrógeno é muito baixo, culminando em anovulação. Essa alteração do GnRH pode ser explicada por baixos níveis de leptina ou altos níveis de grelina, neuropeptídeo Y e hormônio liberador de corticotropina. Um outro efeito da amenorreia hipotalâmica funcional, resultante do hipoestrogenismo, é a baixa mineralização óssea, dado que o estrogênio tem um importante papel na manutenção de um balanço na atividade osteoclástica e osteoblástica.

Conforme Plessow et al. (2019), a Amenorreia Hipotalâmica Funcional está associada a comorbidades psiquiátricas como Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtornos Alimentares e Depressão. Essa relação pode ser explicada

pelo fato de receptores de estrogênio e progesterona serem expressos no hipotálamo bem como na amígdala, área tegmentar ventral, ínsula e hipocampo.

Segundo Gordon et al. (2017), o diagnóstico da Amenorreia Hipotalâmica Funcional deve ser feito após descartar a possibilidade de a etiologia ser por outras causas orgânicas. Além disso, uma história pessoal deve ser coletada com ênfase em hábitos alimentares, prática de exercícios e treinamento atlético, abuso de substâncias, atitudes em relação a alta necessidade de aprovação social, ambições, expectativas, flutuações de peso, padrões de sono, humor, estressores e fraturas.

O tratamento consiste em avaliação e acompanhamento nutricional, recuperação do peso e acompanhamento psicológico. Em caso de falha após 12 meses de tratamento não farmacológico, terapias fisiológicas com 17- β -estradiol deve ser preferido ao invés de terapias farmacológicas com Anticoncepcionais Orais Combinados (ACOS) no tratamento de baixa Densidade Mineral Óssea (DMO) (ACKERMAN; MISRA, 2021).

Uma alternativa para restaurar a fertilidade das pacientes amenorreicas é o uso da terapia de GnRH pulsátil por uma bomba, que mimetiza os níveis fisiológicos de GnRH. Um dispositivo intravenoso/subcutâneo é instalado para fornecer doses pulsáteis de GnRH a cada 90 minutos, semelhante à fisiologia normal, permitindo a maturação fisiológica dos folículos ovarianos (GERMAIN et al., 2017).

Hiperprolactinemia

A hiperprolactinemia é caracterizada pelo aumento sérico da prolactina, hormônio secretado pela hipófise. De acordo com Ray e Jones (2020), o intervalo normal da prolactina no sangue varia de 0 a 25 $\mu\text{g/L}$ em mulheres não grávidas. O aumento acentuado da prolactina inibe o LH e o FSH, acarretando níveis baixos de estradiol e progesterona. Seu aumento está associado ao hipogonadismo, amenorreia, hirsutismo, galactorreia, acne, disfunção sexual e osteopenia.

A elevação da prolactina sérica é desencadeada por diversos fatores, podendo ser fisiológicos, fisiopatológicos e iatrogênicos. Dentre as causas fisiológicas podemos citar a gravidez, a lactação e casos de macroprolactina, que consiste em um nível circulante acentuado de prolactina com massa molecular mais alta. Quanto às causas fisiopatológicas podemos citar tumores hipofisários, hipotireoidismo primário, doença de Cushing, rompimento da haste (hipotálamo-hipófise), lesão na parede torácica e

processos inflamatórios na hipófise (RAY; JONES, 2020). Como pontua Frohlich et al. (2015) em seu trabalho, a hiperprolactinemia pode ser de causa iatrogênica, induzida por medicamentos como antipsicóticos, antidepressivos, antiemético e anti-hipertensivos.

Em casos de amenorreia secundária deve-se atentar para os sinais e sintomas da hiperprolactinemia, como galactorreia, alteração de campo visual e cefaleia, em conjunto à investigação do uso de medicamentos e patologias prévias (RAY; JONES, 2020). De acordo com Frohlich (2015), deve-se descartar uma possível gravidez pelo β -HCG, mensurando os níveis séricos de prolactina, LH, FSH e função tireoidiana para identificar possível hipotireoidismo primário.

O tratamento da hiperprolactinemia é baseado na detecção e na intervenção da causa que a desencadeou. Como cita Ray e Jones (2020), nos casos em que a hiperprolactinemia é desencadeada por medicamentos, é necessário a redução da droga para a menor dose terapêutica efetiva ou substituí-la por outro medicamento com menor tendência a elevar a prolactina.

AMENORREIA COM NÍVEIS ELEVADOS DE FSH: INSUFICIÊNCIA GONADAL

Falência Ovariana Prematura

A Falência Ovariana Prematura (FOP) é caracterizada pela diminuição progressiva da função ovariana em mulheres antes dos 40 anos de idade. Segundo Christofolini et al. (2017), a incidência de FOP em mulheres com cariótipo 46, XX é de 1:1.000 até os 30 anos de idade; 1: 250 aos 35 anos de idade e de 1: 100 aos 40 anos, e a prevalência dessa condição em mulheres com amenorreia secundária é de 4 a 18%. De acordo com Bompoula et al. (2020), diretrizes publicadas recentemente pela European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE) sugerem que mulheres abaixo dos 40 anos de idade com oligoamenorreia ou amenorreia por pelo menos 4 meses, associada a níveis elevados de FSH maiores que 25 UI/L em duas ocasiões por mais de 4 semanas de intervalo, podem ser diagnosticadas com FOP.

A maioria das causas de Falência Ovariana Prematura estão associadas à genética, metabolismo, doenças autoimunes, causas idiopáticas e iatrogênicas.

Conforme relatado por Luisi et al. (2015), aproximadamente 21% dos casos de

FOP familiares têm relação com a pré-mutação do gene FMR1 localizado no cromossomo X, e a mutação completa caracteriza a síndrome do X frágil. Na síndrome de Turner (45, X), os níveis foliculares iniciais são normais, mas ocorre uma redução folicular mais acelerada. Desse modo, algumas pacientes apresentam amenorreia primária, e outras podem ter alguns ciclos menstruais e, logo após, entrar em falência ovariana precoce.

No estudo realizado por Mendoza et al. (2015), dentro das causas metabólicas podemos citar a galactosemia, condição rara caracterizada pela deficiência de galactose-1-fosfato-uridil-transferase. A toxicidade de seus metabólitos tem efeito direto sobre as células germinativas.

Dentre as causas autoimunes, as mais comumente associadas à FOP são o hipotireoidismo, diabetes mellitus tipo I, doença de Addison, miastenia gravis, doença de Crohn, vitiligo, anemia perniciosa, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e a síndrome autoimune poliglandular (MENDOZA et al., 2015).

Consoante à pesquisa realizada por Wang et al. (2020) sobre o conhecimento da FOP iatrogênica entre obstetras e ginecologistas chineses, destacam-se os tratamentos para tumores – radio e quimioterapia –, cirurgias ginecológicas – cistectomia ovariana, histerectomia com salpingectomia bilateral, embolização da artéria uterina e laqueadura tubária bilateral –, e o uso de medicamentos imunossupressores. O desenvolvimento da FOP secundária à quimioterapia está relacionada à idade de início do tratamento e à combinação de medicamentos utilizados. Estima-se que quanto mais jovem a paciente, maior é o risco de lesão ovariana. O aconselhamento sobre a fertilidade deve ser enfatizado com as pacientes em idade fértil e que ainda desejam gestar, informando sobre os riscos que o tratamento oferece e a possibilidade de reprodução assistida.

As mulheres com falência ovariana prematura apresentam sintomas semelhantes aos da menopausa, como amenorreia, sintomas vasomotores (ondas de calor, sudorese noturna), secura vaginal, dispareunia, infecções urogenitais recorrentes, além dos sintomas psicológicos como labilidade emocional, irritabilidade e distúrbios do sono (LUISI et al., 2015).

De acordo com Mendoza et al. (2015), a avaliação da FOP deve incluir a dosagem de gonadotrofinas, sobretudo o FSH e estradiol. Caso os níveis de FSH estejam elevados, deve-se repetir o exame dentro de um mês. O estradiol abaixo de 50 pg/mL indica um quadro de hipoestrogenismo. Caso confirmado o diagnóstico,

deve ser solicitado uma ultrassonografia transvaginal, testes genéticos e imunológicos, observando sempre a história clínica, ginecológica e/ou obstétrica, história familiar, patologias pregressas e o biotipo de cada paciente. Ademais, é interessante fazer um estudo da reserva ovariana da paciente com desejo de gestar, por meio da contagem de folículos antrais detectados por ultrassom e da dosagem de hormônio antimulleriano. Luisi et al. (2015) pontua que em mulheres com FOP, os níveis de inibina B no sangue são reduzidos, porém, é menos preditivo quando comparado ao hormônio antimulleriano.

A diminuição da atividade hormonal ovariana pode aumentar os riscos de desenvolvimento de distúrbios cognitivos, afetivos, predispor doenças cardiovasculares, AVC e osteoporose. De acordo com a declaração de Pinkerton et al. (2017) para a Sociedade Norte-Americana de Menopausa, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é aprovada para mulheres com FOP, recomendando o início precoce da reposição e sua manutenção até a idade mediana da menopausa (50-52 anos). É importante observar se há contraindicações para a reposição hormonal, como, por exemplo, histórico pessoal ou familiar de câncer estrogênio-dependente. A TRH traz benefícios para a saúde, prevenindo a perda mineral óssea, problemas de cognição/humor e doenças cardiovasculares. A terapia consiste na reposição de 100 mcg/dia de estradiol para mimetizar uma dose fisiológica e na adição de progesterona cíclica por 10-12 dias mensalmente, prevenindo contra hiperplasia e câncer endometrial (LUISSI et al.,2015). Para Mishra et al. (2019), além da terapia hormonal, a reposição de cálcio e vitamina D e a prática de exercícios físicos são eficazes na abordagem das pacientes com FOP.

No estudo realizado por Yela, Soares e Benetti-Pinto (2018), é possível verificar que a sexualidade e a relação das mulheres com seus parceiros são afetados quando o diagnóstico de FOP é firmado. Há também a redução do desejo e da excitação, secura vaginal e dispareunia devido ao hipoestrogenismo, contribuindo para o desenvolvimento de problemas com a autoestima, prejudicando a vida pessoal e social dessas pacientes (MACIEJEWSKA-JESKE; SZELIGA; MECZEKALSKI, 2018).

AMENORREIA DE CAUSA ANATÔMICA

Síndrome de Asherman

A síndrome de Asherman é determinada pela presença de sinéquia intrauterina associada a sintomas como amenorreia ou oligomenorreia, dor pélvica, abortos recorrentes ou infertilidade. As aderências uterinas podem surgir de traumas na camada do endométrio causados por procedimentos como curetagem, miomectomia e infecções intrauterinas (BOUGIE et al., 2015; GILMAN et al., 2016; CHEN et al., 2017). Hanstede et al. (2015) ainda incluem dentre as causas dessas aderências os fenômenos isquêmicos pós-parto, embolização de artéria uterina e histeroscopias cirúrgicas.

Como mencionado por Hanstede et al. (2015), o método de escolha diagnóstico e terapêutico para a síndrome de Asherman é a histeroscopia. De acordo com Bougie et al. 2015, a adesiólise histeroscópica, técnica para remover as aderências uterinas, oferece riscos de perfuração do útero e pode ser necessário repetir o procedimento para alcançar resultados satisfatórios.

O estudo realizado por Chen et al. (2017) demonstrou que 53,4% das pacientes amenorreicas/oligomenorreicas submetidas à adesiólise histeroscópica apresentaram retorno ou aumento da menstruação após o tratamento cirúrgico. Já no trabalho de Hanstede et al. (2015), de 638 pacientes com síndrome de Asherman, 95% obtiveram resultado satisfatório em 1 a 3 tentativas cirúrgicas e em 97,8% das pacientes a menstruação foi restaurada.

A recorrência espontânea das aderências intrauterinas verificada no estudo de Hanstede et al. (2015) é de 27,3%, e no estudo de Yu et al. (2016) a recidiva variou em torno de 16,1%. Atualmente, o uso de estrogênio no pós-operatório tem mostrado benefício no crescimento endometrial, ocasionando epitelação no local do procedimento e diminuindo a taxa de recorrência das aderências.

AMENORREIA POR ESTADOS HIPERANDROGÊNICOS

Hiperplasia Adrenal Congênita não clássica

El-Maouche, Arlt e Merke (2017) definem Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) como um grupo de doenças autossômicas recessivas causadas por defeitos enzimáticos na cadeia de esteroidogênese adrenal, causando um bloqueio na biossíntese de cortisol. A depender do tipo e do nível de perda da função enzimática, as apresentações variam desde um distúrbio eletrolítico grave e genitália ambígua na

fase neonatal até formas oligoassintomáticas com hirsutismo e irregularidade menstrual, esta sendo chamada de Hiperplasia Adrenal Congênita não clássica (HACNC). Dado o enfoque deste artigo, será tratado especificamente da forma não clássica da Hiperplasia Adrenal Congênita.

Segundo El-Maouche, Arlt e Merke (2017), o gene que codifica a enzima 21-hidroxilase, CYP21A2, está localizado no cromossomo 6 e o pseudogene CYP21AP1 localiza-se cerca de 30kb de distância deste. CYP21AP1 possui um elevado grau de similaridade com o gene que codifica a 21-hidroxilase, fazendo com que eventos de recombinação gênica se tornem comuns nessa região genômica. Cerca de 95% das doenças do gene CYP21A2 são variantes do gene CYP21AP1 ou deleções devido recombinação gênica.

Quando existe uma perda da função da 21-hidroxilase de 20-50% tem-se a forma não clássica da hiperplasia adrenal congênita, a 21-hidroxilase é catalisadora da reação de conversão de progesterona e 17- α -hidroxiprogesterona em desoxicorticoesterona e 11-desoxicortisol, respectivamente. Estes são precursores de hormônios como aldosterona e cortisol. Sendo assim, uma perda funcional da 21-hidroxilase causa uma redução na biossíntese de aldosterona e cortisol e uma elevação de precursores, principalmente a 17- α -hidroxiprogesterona. Além disso, devido ao aumento na concentração do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), graças ao mecanismo de feedback, ocorre uma elevação de andrógenos adrenais (CARMINA et al., 2017).

É possível apresentar o fenótipo da HACNC quando há deficiência das enzimas como 11- β -hidroxilase e 3- β -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 2, porém, devido a sua raridade não serão abordadas neste artigo (EL-MAOUCHE; ARLT; MERKE 2017).

El-maouche, Arlt e Merke (2017) descrevem que, apesar da redução de aldosterona e cortisol, essa não é significativa o bastante para causar sintomas, e o quadro clínico se dá devido à elevação de andrógenos circulantes. As principais manifestações na infância são pubarca precoce e rápido crescimento ósseo com fechamento prematuro epifisário (CARMINA et al., 2017). Durante a adolescência e idade adulta o quadro pode ser indistinguível clinicamente de uma SOP (EL-MAOUCHE; ARLT; MERKE, 2017). Em um estudo multicêntrico, os sintomas mais comuns entre adolescentes eram hirsutismo (59%), oligoamenorréia (54%) e acne (33%) (LIVADAS; BOTHOU, 2019).

Em 56% dos casos a amenorreia secundária ou oligomenorreia eram os

sintomas primários que levaram as pacientes a procurar atendimento médico. Cerca de 11% das mulheres com HACNC não conseguem engravidar, e destas cerca de 23% têm abortos espontâneos (LIVADAS; BOTHOU, 2019).

Segundo Carmina et al. (2017), é possível realizar o diagnóstico via estudo genético, porém, devido ao alto custo geralmente é feito pela dosagem de 17- α -hidroxiprogesterona. Carmina et al. (2017) esclarecem que a dosagem deve ser feita antes das 08:00 horas da manhã e que um valor acima de 30nmol/L é confirmatório. Apesar de haver discordância entre autores, valores menores que 2 nmol/L e obtidos durante a fase folicular de uma mulher em idade fértil geralmente excluem a doença. Valores entre 2 e 30nmol/L devem ser testados novamente com estímulo de ACTH.

Livadas e Bothou (2019) indicam o tratamento com suplementação de hidrocortisona na infância a fim de evitar a fusão prematura das epífises em pacientes com sinais de pubarca precoce, de forma rotineira em pacientes adultos que não tolerem uso de anticoncepcionais orais e drogas antiandrogênicas, em casos de infertilidade, em situações de estresse como cirurgias, traumas e infecções e durante a gestação a fim de manter níveis de testosterona no limite superior da normalidade.

Entretanto, existem controvérsias na literatura sobre a recomendação devido aos benefícios e os malefícios causados pela medicação não estarem bem elucidados. Dessa forma, não existem guidelines disponíveis a respeito do tratamento de acordo com Carmina et al. (2017). Além disso, uma metanálise conduzida por Ng, Stepien e Krishan (2020) foi incapaz de demonstrar evidências de benefícios em relação a altura final adulta, fertilidade, prevenção de crise adrenal, qualidade de vida e prevenção de osteopenia com a suplementação rotineira de glicocorticóides em adultos em casos de HAC.

Em caso de hirsutismo, o uso de pílulas de contraceptivos orais por 6 a 12 meses está bem indicado. A remissão dos sintomas se inicia com 2 a 3 meses de uso, sendo que, ao utilizar progestogênios com efeitos antiandrogênicos, ela deve ocorrer mais rapidamente. Em caso de falha no tratamento é possível adicionar drogas antiandrogênicas como finasterida, espironolactona e acetato de ciproterona. A acne responde bem ao tratamento com contraceptivos, já o hirsutismo é mais bem controlado com medidas cosméticas como depilação convencional e a laser (LIVADAS; BOTHOU, 2019).

Tumor ovariano dos cordões sexuais

Tumores dos cordões sexuais são um grupo de neoplasias raras e clinicamente heterogêneas com diversos tipos patológicos. Diferentemente dos outros tumores ovarianos que aparecem entre a sexta e a sétima décadas de vida, os tumores ovarianos dos cordões sexuais frequentemente aparecem em adolescentes e adultos jovens (LUKE et al., 2017). Os 2 tipos mais frequentes são os tumores de células da granulosa e o tumor de células de Sertoli-Leydig, representando 85% dos tumores de cordões sexuais em crianças e adolescentes (SCHULTZ et al., 2016). A maioria desses tumores tem comportamento benigno (MARQUES; PORTUGAL, 2019).

A fisiopatologia é indiferente de qualquer outro tumor e tem forte base genética. Diferentes mutações já são associadas a diferentes tipos histológicos. O gene DICER1 codifica uma endonuclease crítica para o processamento de microRNA e está associado a diversos tumores da infância, entre eles o tumor de células de Sertoli-Leydig e o gynandroblastoma (LUKE et al., 2017). Mutações no gene STK11 estão associadas aos tumores de cordões sexuais com túbulos anulares e à síndrome de Peutz-Jegher. Doença de Ollier e a síndrome de Mafucci, que estão associadas a mutações nos genes IDH1 e IDH2, também possuem risco elevado para tumores de células da granulosa (SCHULTZ et al., 2016).

Os tumores dos cordões sexuais apresentam massa pélvica e são produtores de hormônios. O quadro clínico é derivado dessa capacidade residual em produzir hormônios. Os sintomas mais comuns são irregularidade menstrual, hirsutismo, virilização e puberdade precoce (LUKE et al., 2017).

O prognóstico varia desde quadros com evolução lenta até casos rapidamente fatais (SCHULTZ et al., 2016).

Para visualizar massa pélvica, o ultrassom é o método de escolha. Dosagens de inibina, estradiol, testosterona e α -fetoproteína devem ser realizadas (LUKE et al., 2017). A inibina B geralmente está aumentada em tumores de células da granulosa, enquanto a testosterona aumenta nos tumores de células de Sertoli-Leydig (SCHULTZ et al., 2016).

O tratamento envolve a exérese cirúrgica do tumor (MARQUES; PORTUGAL, 2019). Inicialmente se indica a histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral, porém, quando é razoável, é priorizado manter a fertilidade da paciente (LUKE et al., 2017).

Conclusão

Amenorreia secundária é uma condição extremamente comum na prática clínica e pode surgir de diversas condições patológicas ou fisiológicas, crônicas ou agudas, com diferentes prognósticos. Diante de tal variedade de diagnósticos, é indispensável uma anamnese e exame físico completo que envolvam informações sobre o uso de pílulas anticoncepcionais, presença de acne, hirsutismo, virilização, progressão de peso, altura e estágio de Tanner. Os exames laboratoriais cumprem papel importante, sendo a dosagem do β -HCG indispensável em quase todos os casos. Além dela, é recomendado dosar LH, FSH, estradiol prolactina e TSH logo na investigação inicial da paciente. É importante lembrar que durante o uso de anticoncepcionais hormonais o eixo hormonal fica suprimido e, por isso, para obter valores de LH, FSH e estradiol é necessário não estar em uso de métodos contraceptivos hormonais. Dentre os exames de imagem, a ultrassonografia pélvica é uma importante ferramenta para avaliar anormalidades anatômicas ou mesmo um tumor ovariano. A investigação e tratamento da amenorreia podem necessitar de uma equipe multiprofissional envolvida para se obter um resultado satisfatório. Diante dos possíveis prejuízos à saúde em longo prazo é importante tratar a causa base da amenorreia, mesmo que a infertilidade não seja uma queixa no momento do diagnóstico.

SECONDARY AMENORRHEA: LITERATURE REVIEW

Abstract

Introduction: amenorrhea is the absence of menstruation and is indicative of a dysfunction in the hypothalamic-pituitary-ovarian-uterine axis in women at menacme, non-pregnant/lactating women and not using hormonal medication. It is classified as primary or secondary according to the presence or absence of menarche and the development of secondary characters. **Objective:** to collect information from the literature on the etiologies of secondary amenorrhea, its propedeutics and therapeutics. **Method:** this is a literature review, in which books and articles from the world literature were selected, received in the Scielo, Pubmed, and UpToDate databases, published between 2015-2021, with Qualis greater than B3 or impact factor greater than 1.5. Literature articles on the topic addressed in this article were published. **Development:** Secondary amenorrhea is a prevalent symptom in the population and has several etiological diagnoses. It can be derived from: dysfunctions in the hormonal control complex of the menstrual cycle or anatomical changes. Given the complexity, it is often a requirement for elaborate research. Determining the etiology is important because it allows us to stipulate the appropriate treatment plan. **Conclusion:** the investigation and treatment of amenorrhea may require a multidisciplinary team involved. It is necessary to educate patients about their condition and possible damage to health in the long term. Although laborious, it is important to treat the cause based on amenorrhea, even if it is not an important complaint for a patient.

Keywords: Amenorrhea. Hypogonadism. Pituitary Ovary. Adrenal.

Referências

ACKERMAN, Kathryn; MISRA, Madhusmita. Amenorreia hipotalâmica funcional: Avaliação e gestão. **UpToDate**. 2021. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 1 abr. 2021.

ALREZK, Rami; HANNAH-SHMOUNI, Fady; A STRATAKIS, Constantine. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of the men syndromes. **Endocrine-Related Cancer**, [S.L.], v. 24, n. 10, p. 195-208, Out. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28824003/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

BAKER, Valerie; BEALL, Stephanie. Amenorrhea. In: BEREK, Jonathan S. **Berek & Novaks Gynecology**. 16. ed. New York: Wolters Kluwer, 2019. Cap. 34. p. 2032-2088.

BARBIERI, Robert; EHRMANN, David. Diagnóstico da síndrome do ovário policístico em adultos. **UpToDate**. 2021. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 1 abr. 2021.

BARBIERI, Robert; EHRMANN, David. Metformina para tratamento da síndrome dos ovários policísticos. **UpToDate**. 2021. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 1 abr. 2021.

BARBIERI, Robert; EHRMANN, David. Tratamento da síndrome do ovário policístico em adultos. **UpToDate**. 2021. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 1 abr. 2021.

BATISTA, Rafael et al. Cabergoline in the Management of Residual Nonfunctioning Pituitary Adenoma. **American Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 221-227, Fev. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30540568/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

BOMPOULA, Maria Sotiria et al. Demographic, clinical and hormonal characteristics of patients with premature ovarian insufficiency and those of early menopause: data from two tertiary premature ovarian insufficiency centers in greece. **Gynecological Endocrinology**, [S.L.], v. 36, n. 8, p. 693-697, Mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208770/>. Acesso em: 2 abr. 2021.

BOUGIE, Olga et al. Treatment of Asherman's Syndrome in an Outpatient Hysteroscopy Setting. **Journal Of Minimally Invasive Gynecology**, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 446-450, Mar. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497164/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

BOZDAG, Gurkan et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction**, [S.L.], v. 31, n. 12, p. 2841-2855, Set. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664216/>. Acesso em: 27 mar. 2021.

BROERSEN, Leonie et al. Effectiveness of medical treatment for Cushing's

syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Pituitary**, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 631-641, Mai. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29855779/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

CARMINA, Enrico et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. **Human Reproduction Update**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 580-599, Jun. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28582566/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

CHEN, Limei et al. Reproductive Outcomes in Patients With Intrauterine Adhesions Following Hysteroscopic Adhesiolysis: experience from the largest women's hospital in china. **Journal Of Minimally Invasive Gynecology**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 299-304, Fev. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856386/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

CHRISTOFOLINI, Denise Maria et al. How polymorphic markers contribute to genetic diseases in different populations? The study of inhibin A for premature ovarian insufficiency. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 269-272, Set. 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082017000300269. Acesso em: 1 abr. 2021.

Committee Opinion No.702: Female Athlete Triad, Obstetrics & Gynecology. **American College of Obstetricians and Gynecologists**. June 2017 – v. 129, ed. 6. p 160-167. Disponível em: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2017/06000/Committee_Opinion_No_702__Female_Athlete_Triad.50.aspx Acesso em: 23 mar. 2021.

DE SILVA, Nirupama. Abnormal uterine bleeding in adolescents: Evaluation and approach to diagnosis. **UpToDate** 2020. Disponível em: < https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-adolescents-evaluation-and-approach-to-diagnosis?search=amenorreia&topicRef=7402&source=see_link#H1415891180 > Acesso em: 2 abr. 2021.

DU, Yinglei; JIANG, Zhiquan. Pituitary inflammatory pseudotumor with amenorrhea, polyuria, and impaired vision: case report and review of the literature. **International Journal Of Clinical And Experimental Pathology**, [s. l.], v. 4, n. 13, p. 778-784, Abr. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191143/> Acesso em: 1 abr. 2021.

ELBOHOTY, Ahmed; AMER, Mohamed; ABDELMOAZ, Mohamed. Clomiphene citrate before and after withdrawal bleeding for induction of ovulation in women with polycystic ovary syndrome: randomized cross-over trial. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology Research**, [S.L.], v. 42, n. 8, p. 966-971, Abr. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126971/>. Acesso em: 15 mar. 2021.

EL-MAOUCHE, Diala; ARLT, Wiebke; MERKE, Deborah P. Congenital adrenal hyperplasia. **The Lancet**, [S.L.], v. 390, n. 10108, p. 2194-2210, Nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576284/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

FROHLICH, Denise et al. A 17-Year-Old Female With Secondary Amenorrhea, Galactorrhea, and Headaches. **Journal Of Pediatric Health Care**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 205-211, Mar. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25547318/>. Acesso em: 27 mar. 2021.

FRANCI, Celso Rodrigues; ANSELMO-FRANCI, Janete Aparecida. Gônadas: Sistema Genital feminino. In: AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 5ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 1737-1768.

GERMAIN, Natacha et al. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in persistent amenorrheic weight-recovered anorexia nervosa patients. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 107, n. 2, p. 502-509, Fev. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887708/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

GILMAN, Ashley et al. Intrauterine Adhesions Following Miscarriage: look and learn. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada**, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 453-457, Mai. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27261221/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

GOKALP, Deniz et al. Four decades without diagnosis: sheehan's syndrome, a retrospective analysis. **Gynecological Endocrinology**, [S.L.], v. 32, n. 11, p. 904-907, Jun. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27252045/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, José Gerardo et al. Sheehan's Syndrome Revisited: underlying autoimmunity or hypoperfusion?. **International Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 2018, p. 1-8, Fev. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29681937/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

GORDON, Catherine et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 102, ed. 5, p. 1413-1439, Mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368518/>. Acesso em: 2 abr. 2021.

HANSTEDE, Miriam et al. Results of centralized Asherman surgery, 2003–2013. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 104, n. 6, p. 1561-1568, Dez. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26428306/>. Acesso em: 27 mar. 2021.

HERINGER, Lindolfo Carlos et al. Effect of Stereotactic Radiosurgery on Residual or Relapsed Pituitary Adenoma: a systematic review and meta-analysis. **World Neurosurgery**, [S.L.], v. 136, p. 374-381, Abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899390/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

HO, Ken et al. A tale of pituitary adenomas: to net or not to net. **Pituitary**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 569-573, Set. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31571098/>. Acesso em: 2 abr. 2021.

HOFFMANN, Bárbara et al. Amenorrhea. In_____. **Williams Gynaecology**. 2ªEd. Porto Alegre: AMGH Editora, 2014. p. 440-459.

HONEGGER, Jürgen; GIESE, Sabrina. Acute pituitary disease in pregnancy: how to handle hypophysitis and sheehan's syndrome. **Minerva Endocrinologica**, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 465-475, Nov. 2018. Disponível em:

<https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-endocrinology/article.php?cod=R07Y2018N04A0465>. Acesso em: 20 mar. 2021.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. An International Consortium Update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. **Hormone Research In Paediatrics**, [S.L.], v. 88, n. 6, p. 371-395, Nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156452/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

JOKAR, Tahereh Orouji et al. Higher TSH Levels Within the Normal Range Are Associated With Unexplained Infertility. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 103, n. 2, p. 632-639, Dez. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5800836/>. Acesso em: 5 abr. 2021.

KORBONITS, Márta; SHAID, Mario. Genetics of pituitary adenomas. **Neurology India**, [S.L.], v. 65, n. 3, p. 577, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488625/>. Acesso em: 20 mar. 2020.

LACROIX, André et al. Cushing's syndrome. **The Lancet**, [S.L.], v. 386, n. 9996, p. 913-927, Ago. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26004339/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

LI, Aijun et al. Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in the Treatment of Pituitary Adenoma: a systematic review and meta-analysis. **World Neurosurgery**, [S.L.], v. 101, p. 236-246, Mai. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28104521/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

LIN, Shao Jian. et al. Pituitary Tumor Suppression by Combination of Cabergoline and Chloroquine. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 102, n. 10, p. 3692-3703, Jul. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973192/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

LITHGOW, Kirstie. et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: visual morbidity in patients with pituitary adenoma. **European Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 181, n. 5, p. 185-197, Nov. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416048/>. Acesso em: 20 mar. 2020.

LIVADAS, Sarantis; BOTHOU, Christina. Management of the Female With Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): a patient-oriented approach. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 10, p. 1-11, Jun. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31244776/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

LUISI, Stefano et al. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. **Journal Of Endocrinological Investigation**, [S.L.], v. 38, n. 6, p. 597-603, Jan. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596661/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

LUKE, Amy et al. Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumor with Elevated Inhibin B as a Cause of Secondary Amenorrhea in an Adolescent with Germ Line DICER1 Mutation. **Journal Of Pediatric And Adolescent Gynecology**, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 598-600, Out. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28502826/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

MACIEJEWSKA-JESKE, Marzena; SZELIGA, Anna; MEĆCZEKALSKI, Blazej. Consequências da insuficiência ovariana prematura na saúde sexual das mulheres. **Przegląd Menopauzalny**, [S.L.], v. 17, p. 127-130, Set. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30357022/>. Acesso em: 27 mar. 2021.

MALACHIAS, Marcus. A Síndrome do Ovário Policístico e as Doenças Cardiovasculares: Uma Porta Ainda Aberta. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 112, n. 4, p. 430-431, Abr. 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000400430&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 mar. 2021.

MARQUES, Ana; PORTUGAL, Raquel. Ovarian Steroid Cell Tumor in an Adolescent With Von Hippel-Lindau Syndrome: a case report and review of the literature. **International Journal Of Gynecological Pathology**, [S.L.], v. 39, n. 5, p. 473-477, Ago. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433374/>. Acesso em: 2 abr. 2021.

MATSUZAKI, Shinya et al. A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. **Bmc Pregnancy And Childbirth**, [S.L.], v. 17, n. 1, Jun. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471854/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

MELMED, Shlomo. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 10, p. 937-950, Mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130815/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

MENDOZA, Nicolás et al. Spanish consensus on premature menopause. **Maturitas**, [S.L.], v. 80, n. 2, p. 220-225, Fev. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25578643/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

MISHRA, Gita et al. EMAS position statement: predictors of premature and early natural menopause. **Maturitas**, [S.L.], v. 123, p. 82-88, Mai. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027683/>. Acesso em: 27 mar. 2021.

NG, Sze May; STEPIEN, Karolina; KRISHAN, Ashma. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. **Cochrane Database Of Systematic Reviews (Online)** Mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190901/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

NIEMAN, Lynnette. Estabelecendo a causa da síndrome de Cushing. **UpToDate**. 2019. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 20, mar., 2021.
NOSE-OGURA, Sayaka et al. Management of the female athlete triad. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology Research**, [S.L.], v. 44, n. 6, p. 1007-1014, Abr. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6021313/>.

Acesso em: 1 abr. 2021.

OLIVE, David; PALTER, Steven; MORENO, Juan Luis Giraldo. Reproductive Physiology. In: BEREK, Jonathan. **Berek & Novaks Gynecology**. 16ª ed. New York: Wolters Kluwer, 2019. Cap. 7. p. 282-322.

OLIVEIRA, Flávia Ribeiro et al. Association between Lipid Accumulation Product and Hirsutism in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Rbgo Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 38, n. 02, p. 071-076, Fev. 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032016000200071&script=sci_abstract. Acesso em: 26 mar. 2021.

PETERSON, Kurt; LINK, Megan; MATTHEW PETERSON, C. Endocrine Disorders. In: BEREK, Jonathan S. **Berek & Novaks Gynecology**. 16. ed. New York: Wolters Kluwer, 2019. Cap. 35. p. 2089-2215.

PETITI, Juan Pablo et al. Trastuzumab inhibits pituitary tumor cell growth modulating the TGFB/SMAD2/3 pathway. **Endocrine-Related Cancer**, [S.L.], v. 25, n. 10, p. 837-852, Out. 2018. Disponível em: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/91168>. Acesso em: 13 mar. 2021.

PINKERTON, JoAnn et al. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. **The North American Menopause Society**, New York, v. 24, n. 7, p. 728-753, Abr. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28650869/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

PLESSOW, Franziska et al. Estrogen administration improves the trajectory of eating disorder pathology in oligo-amenorrheic athletes: a randomized controlled trial. **Psychoneuroendocrinology**, [S.L.], v. 102, p. 273-280, Abr. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30639922/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

RAY, Ipsita; JONES, Roland. A 30-year-old woman with galactorrhea. **Canadian Medical Association Journal**, [S.L.], v. 192, n. 15, p. 397-398, Abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392501/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

RIZZOLI, Paul et al. Headache in Patients With Pituitary Lesions: a longitudinal cohort study. **Neurosurgery**, [S.L.], v. 78, n. 3, p. 316-323, Out. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26485333/>. Acesso em: 3 mar. 2021.

ROSS, Douglas. Diagnóstico de hipertireoidismo. **UpToDate**. 2021. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 1 abr. 2021.

RUBINSTEIN, German et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: a meta-analysis based on 5367 patients. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 105, n. 3, p. 12-22, Out. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665382/>. Acesso em: 3 mar. 2021.

SCHULTZ, Kris Ann et al. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. **Journal Of Oncology Practice**, [S.L.], v. 12, n. 10, p. 940-946, out. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27858560/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

SHAW, Natalie; ROSENFELD, Robert. Etiologia e fisiopatologia da síndrome do ovário policístico em adolescentes. **UpToDate**. 2021. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 2 abr. 2021.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. Reprodução e desenvolvimento. In_____. **Fisiologia Humana: Uma abordagem integrada**. 7ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 801-835.

SNYDER, Peter. Clinical manifestations and diagnosis of gonadotroph and other clinically nonfunctioning pituitary adenomas. **UpToDate**. 2020. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 01 abr. 2021.

SNYDER, Peter. Treatment of gonadotroph and other clinically nonfunctioning pituitary adenomas. **UpToDate**. 2020. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 01 abr. 2021.

SOLARI, Domenico et al. Pituitary Adenomas: what are the key features? what are the current treatments? where is the future taking us?. **World Neurosurgery**, [S.L.], v. 127, p. 695-709, Jul. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31266132/>. Acesso em: 22 mar. 2021.

SURKS, Martin. Clinical manifestations of hypothyroidism. **UpToDate**. 2020. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 3 mar. 2021.

WANG, Yanfang et al. Knowledge of iatrogenic premature ovarian insufficiency among Chinese obstetricians and gynaecologists: a national questionnaire survey. **Journal of Ovarian Research**, [S.L.], v.13, n. 1 p.134-142, Nov. 2020. Disponível em: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-020-00739-z>. Acesso em: 2 abr. 2021.

WELT, Corrine; BARBIERI, Robert. Etiology, diagnosis, and treatment of secondary amenorrhea. **UpToDate**. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-secondary-amenorrhea?search=epidemiologia%20amenorreia%20secundaria&source=search_result&selectedTitle=2~61&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 25 mar. 2021.

WU, Chuyan; WEI, Ke; JIANG, Zhongli. 5 α -reductase activity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Reproductive Biology And Endocrinology**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 15-21, Mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28347315/>. Acesso em: 24 mar. 2021.

YELA, Daniela Angerame; SOARES, Patrícia Magda; BENETTI-PINTO, Cristina Laguna. Influence of Sexual Function on the Social Relations and Quality of Life of Women with Premature Ovarian Insufficiency. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Rbgo Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 40, n. 02, p. 066-071, Fev. 2018. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032018000200066&script=sci_abstract&tIng=pt. Acesso em: 25 mar. 2021.

YETIM, Aylin et al. Anti-Müllerian Hormone and Inhibin-A, but not Inhibin-B or Insulin-Like Peptide-3, may be Used as Surrogates in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: preliminary results. **Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 288-297, Set. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5096492/>. Acesso em: 3 mar. 2021.

YU, Xiao et al. The incidence of post-operative adhesion following transection of uterine septum: a cohort study comparing three different adjuvant therapies. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**, [S.L.], v. 201, p. 61-64, Jun. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062103/>. Acesso em: 3 mar. 2021.

Apêndice

Quadro 1: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

Título da Revista (em ordem alfabética)	Dados da revista
American College of Obstetricians and Gynecologists	Fator de impacto - 5,52
American Journal Of Clinical Oncology	Qualis B1
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Qualis B3
Berek & Novaks Gynecology	Livro
Bmc Pregnancy And Childbirth	Qualis B1
Canadian Medical Association Journal	Qualis A1
Cochrane Database of Systematic Reviews	Qualis A1
Einstein (São Paulo)	Qualis B3
Endocrine-Related Cancer	Qualis A1
European Journal Of Endocrinology	Qualis A2
European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology	Qualis B1
Fertility And Sterility	Qualis A1
Fisiologia	Livro
Fisiologia Humana: Uma abordagem integrada	Livro
Frontiers In Endocrinology	Qualis A2
Gynecological Endocrinology	Qualis B2
Hormone Research In Paediatrics	Qualis B2
Human Reproduction Update	Qualis A1
International Journal Of Clinical And Experimental Pathology	Qualis B2
International Journal Of Endocrinology	Qualis B1
International Journal Of Gynecological Pathology	Qualis B2
Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology	Fator de impacto – 1,9
Journal Of Endocrinological Investigation	Qualis B2
Journal Of Endocrinology	Qualis A1
Journal Of Minimally Invasive Gynecology	Fator de impacto – 3,107
Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada	Qualis B2
Journal Of Obstetrics And Gynaecology Research	Qualis B2
Journal Of Oncology Practice	Fator de impacto – 3,551
Journal of Ovarian Resarch	Fator de impacto – 3,000
Journal Of Pediatric And Adolescent Gynecology	Fator de impacto – 1,753
Journal Of Pediatric Health Care	Qualis B1

Maturitas	Qualis A2
Minerva Endocrinologica	Qualis B2
Neurology India	Fator de impacto – 2,3
Neurosurgery	Qualis A2
New England Journal Of Medicine	Qualis A1
Pituitary	Qualis A2
Przegląd Menopauzalny	Fator de impacto – 1,851
Psychoneuroendocrinology	Qualis A1
Reproductive Biology And Endocrinology	Qualis B1
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Rbgo Gynecology And Obstetrics	Qualis B3
The European Journal Of Contraception & Reproductive Health Care	Qualis B2
The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism	Qualis A1
The Lancet	Qualis A1
The North American Menopause Society	Fator de impacto – 3,305
UpToDate	Base de dados
Williams Gynecology	Livro
World Neurosurgery	Qualis B1