

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Abordagem da Amenorreia Hipotalâmica Funcional

Rui Dinis Alves Duarte de Azevedo

M

2021





Abordagem da Amenorreia Hipotalâmica Funcional

Dissertação de candidatura de ao grau Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rui Dinis Alves Duarte de Azevedo

Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: ruiazevedocc@gmail.com

Orientador: Sandra Cristina Lopes Vilar Aguiar Soares

Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, no Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP).

Afiliação: Colaboradora externa do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: sandracristina.soares@gmail.com

Iº Coorientador: Célia Maria Amorim Costa

Assistente Hospitalar da Especialidade de Ginecologia / Obstetrícia, no Centro Materno Infantil do Norte (CMIN), Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP).

Afiliação: Professora Auxiliar Convidada, Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto

Endereço: cmcosta@icbas.up.pt

3m Jimis / Luis Juan de Javedo
(Assinatura do Estudante)

Roberto Roberto Lopez Vela
(Assinatura do Orientador)

Roberto Roberto Lopez Vela
(Assinatura do 1º Coorientador)

AGRADECIMENTOS

À Doutora Sandra Soares, por toda a disponibilidade, minuciosidade, exigência e excelência, essenciais durante todo o processo de desenvolvimento deste trabalho.

À Doutora Célia Costa, pela disponibilidade e atenção.

RESUMO

Introdução: A amenorreia hipotalâmica funcional é um dos tipos mais comuns de amenorreia primária e secundária em adolescentes. Está associada a stress metabólico, físico e/ou emocional, sendo potencialmente reversível. Caracteriza-se pela ausência de menstruação causada pela supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, sem que haja uma causa anatómica ou orgânica. Esta supressão, para além da amenorreia, anovulação e infertilidade, a longo prazo pode associar-se a patologia óssea, metabólica e cardiovascular.

Objetivos: Realizar uma revisão bibliográfica das principais abordagens ao diagnóstico e ao tratamento da amenorreia hipotalâmica funcional.

Desenvolvimento: Em mulheres em idade fértil, assumindo a ausência de gestação, amamentação, e de realização de terapêutica hormonal, a amenorreia aponta-nos para uma disfunção do sistema reprodutor feminino. Esta classifica-se em primária ou secundária. Em mulheres com amenorreia hipotalâmica funcional existe supressão da secreção de hormona libertadora de gonadotrofinas. Os pulsos de hormona luteínica ficam comprometidos, ocorrendo redução dos seus níveis totais e dos de hormona folículo estimulante. Deste modo, não ocorre estimulação dos ovários, levando a ausência de foliculogénese, de ovulação e de ciclo menstrual, devido a um estado de hipoestrogenismo. Trata-se, portanto, de uma forma de hipogonadismo hipogonadotrófico. O diagnóstico de amenorreia hipotalâmica funcional é essencialmente de exclusão. Durante a adolescência ocorre, não só o desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, mas também alterações físicas e emocionais que podem estar na génese deste distúrbio, tornando o seu diagnóstico nesta faixa etária um desafio.

Conclusão: Os principais desafios inerentes à amenorreia hipotalâmica funcional relacionam-se com o seu tratamento. A primeira linha do tratamento é a correção dos fatores desencadeantes. No entanto, em algumas mulheres verifica-se que após correção dos mesmos existe ausência de recuperação de menstruação e das comorbilidades associadas, como baixa densidade mineral óssea. Estudos que analisaram a administração de kisspeptina e estradiol transdérmico associado a progesterona cíclica demonstraram resultados promissores. No entanto, estas terapias carecem de um estudo mais aprofundado e de ensaios clínicos de maiores dimensões.

Palavras-chave: amenorreia, amenorreia hipotalâmica funcional, stress, tríade da atleta feminina, eixo hipotálamo-hipófise-ovário, hormona libertadora de gonadotrofinas, hormona luteínica, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, hormona adrenocorticotrófica e cortisol.

ABSTRACT

Introduction: Functional hypothalamic amenorrhea is one of the most common etiologies of primary and secondary amenorrhea in adolescents, commonly associated with metabolic, physical and/or emotional stress. This condition is characterized by the absence of menstruation due to suppression of the hypothalamic-pituitary-gonad axis, with no evidence of an anatomical or organic cause. Consequently, if not approached at an early stage, this suppression together with amenorrhea, anovulation and infertility can lead to bone, metabolic and cardiovascular disease. Thus, in most cases, functional hypothalamic amenorrhea is reversible.

Objectives: To carry out a literature review on the main approaches in the diagnosis and treatment of functional hypothalamic amenorrhea.

Development: Assuming the absence of pregnancy, breastfeeding and hormonal therapy in fertile women, the presence of amenorrhea indicates a dysfunction in the female reproductive system, which may be classified as primary or secondary. In women with functional hypothalamic amenorrhea, there's a suppression in the secretion of gonadotropin-releasing hormone. This results in a dysregulation of the pulsatile release of lutein hormone, subsequently reducing its levels. Furthermore, there is a decrease in total levels of follicle-stimulating hormone, absence of ovarian stimulation, folliculogenesis, ovulation and of formation of the corpus luteum. In other words, patients will have no menstrual cycles associated with hypoestrogenism. Functional hypothalamic amenorrhea is therefore a form of hypogonadotrophic hypogonadism. The diagnosis of functional hypothalamic amenorrhea is difficult and only considered after excluding other possible causes. The challenge arises especially during adolescence, since the hypothalamic-pituitary-ovarian axis is still under development and the physical and emotional changes that characterize this period may trigger the development of this disorder.

Conclusion: The main challenge regarding functional hypothalamic amenorrhea is the treatment of patients with this condition. Although modifying risk factors that trigger the disease may be considered a primary approach, in some cases, despite weight recovery and cognitive behavioral therapy, there's no improvement. Patients still have lack of menstrual cycles and no resolution of associated comorbidities such as loss of bone mineral density. Studies that analyzed the administration of Kisspeptin, and the administration of transdermic estradiol associated with cyclic progesterone have shown promising results. These therapies have not also led to the recovery of

menstrual cycles in women with functional hypothalamic amenorrhea, but also an increase in their bone mineral density. Nevertheless, these therapies still require further studying.

Keywords: amenorrhea, hypothalamic amenorrhea, stress, female athlete triad, hypothalamus-pituitary-gonadal axis, gonadotrophin-releasing hormone, luteinizing hormone, hypothalamus-pituitary-adrenal axis, adrenocorticotrophic hormone and cortisol.

LISTA DE SIGLAS

ACOs – anticoncepcionais orais
ACTH – hormona adrenocorticotrófica
AHF – amenorreia hipotalâmica funcional
AMH – hormona anti-mulleriana
CRH – hormona libertadora de corticotrofina
DEXA – densitometria óssea
DHEAS – sulfato de dehidroepiandrosterona
DMO – densidade mineral óssea
EO – exame objetivo
EOPs – opióides endógenos
E2 - estradiol
FSH – hormona folículo estimulante
GABA – ácido gama aminobutírico
GnRH – hormona libertadora de gonadotrofinas
HAC – hiperplasia adrenal congénita
HPA – hipotálamo-hipófise-adrenal
HPO – hipotálamo-hipófise-ovários
HTC – hipertensão craniana
IGF-1 – fator de crescimento de insulina tipo 1
IGF-3 – fator de crescimento de insulina tipo 3
IMC – índice de massa corporal
IOP – insuficiência ovárica prematura
KNDy – kisspeptina Neurokinin B e Dinorfina
LEO – lesão ocupadora de espaço
LH – hormona luteínica
MOP – morfologia de ovário poliquístico
NPY – neuropéptido Y
OH – grupo hidroxilo
RMN – ressonância magnética
SNC – sistema nervoso central
SOP – síndrome de ovário poliquístico
TAF – tríade da atleta feminina
TCC – terapia cognitivo comportamental
TRH – hormona libertadora de tirotrófina
TSH – hormona tiroestimulante
T3 – triiodotironina
T4 – tiroxina total

ÍNDICE

RESUMO	ii
ABSTRACT	iv
LISTA DE SIGLAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
MATERIAL E MÉTODOS.....	xi
INTRODUÇÃO	1
FISIOLOGIA	2
Maturação do eixo HPO	4
FISIOPATOLOGIA.....	5
Etiologia	11
Anomalias do trato genital.....	11
Insuficiência ovárica prematura	11
Causas hipotalâmicas	12
Causas endócrinas (não hipotalâmicas)	12
Doenças crónicas.....	13
Causas fisiológicas e induzidas	13
ABORDAGEM CLÍNICA	14
História clínica	14
Exame objetivo.....	16
Exames auxiliares de diagnóstico.....	16
Prova de progestativo	19
Avaliação da densidade mineral óssea.....	19
TRATAMENTO	21
Correção dos distúrbios alimentares ou desequilíbrios energéticos	21
Terapia cognitivo comportamental.....	21
Utilização de anticoncecionais orais	22
Terapia com estradiol e progesterona oral cíclica	22
Administração de leptina e metreleptina	22
FERTILIDADE EM MULHERES COM AMENORREIA HIPOTALÂMICA FUNCIONAL.....	24
CONCLUSÃO	26
APÊNDICE	28
Figuras	28
Tabelas	32

BIBLIOGRAFIA	33
--------------------	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Regulação da secreção de GnRH

Figura 2: Variações hormonais durante um ciclo menstrual normal

Figura 3: Abordagem a amenorreia primária

Figura 4: Abordagem a amenorreia secundária

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Etiologias de amenorreia

MATERIAL E MÉTODOS

O período de seleção de artigos iniciou-se em setembro de 2020, tendo terminado em maio de 2021. Neste período foi utilizado o motor de busca PubMed onde foram introduzidas as seguintes palavras-chave na pesquisa: amenorrhea, functional hypotlamic amenorrhea, stress, female athlete triad, hypothalamus-pituitary-gonadal axis, GnRH, LH, hypothalamus-pituitary-adrenal axis, ACTH, cortisol. Os artigos foram selecionados consoante o conteúdo do título e do resumo, tendo sido selecionados artigos publicados entre janeiro de 2005 e abril de 2021 e escritos em inglês. Foram ainda analisados artigos referenciados nos artigos seriados na pesquisa original.

INTRODUÇÃO

A amenorreia caracteriza-se por ausência de menstruação em mulheres em idade fértil, assumindo a ausência de gestação e amamentação, assim como a não realização de terapêutica hormonal. A amenorreia pode ser classificada em primária ou secundária ¹.

A amenorreia primária é definida como ausência de menarca aos 15 anos ou 3 anos após a telarca ².

A amenorreia secundária, caracteriza-se por ausência de menstruação, por mais de 3 ciclos menstruais, em mulheres que menstruam regularmente, ou por mais de 6 meses, em mulheres previamente menstruadas, mas com ciclos irregulares ³.

A oligomenorreia é caracterizada por intervalos entre menstruações superiores a 35 dias, em mulheres adultas, e superiores a 45 dias em adolescentes ⁴.

A Amenorreia Hipotalâmica Funcional (AHF) é definida como uma ausência de menstruação devido a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HPO) em que há ausência de causa anatômica e orgânica ^{5,6}. A AHF pode apresentar-se como amenorreia primária ou amenorreia secundária ⁶. De um modo geral resulta da supressão do eixo HPO o que leva à supressão da pulsatilidade da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH). Os principais fatores desencadeantes de AHF são stress psicológico, stress metabólico, e stress físico ^{3,5,7}. A AHF associa-se assim a distúrbios alimentares, exercício físico intenso e / ou eventos emocionais *major*, os quais podem induzir amenorreia com ou sem perda de peso corporal ⁷. A AHF é a forma mais comum de amenorreia em adolescentes ⁸. A AHF pode ter consequências como atraso na puberdade, infertilidade, perda de densidade óssea e incapacidade de atingir o pico de massa óssea (devido a hipoestrogenismo muito prolongado) ⁹.

FISIOLOGIA

Para compreendermos os mecanismos que levam à AHF é imperativo perceber a fisiologia do ciclo menstrual normal e as alterações que ocorrem na maturação do eixo HPO durante a puberdade.

A GnRH, é o principal regulador da produção e liberação das hormonas gonadotróficas produzidas pela hipófise ¹⁰. Esta é secretada para os capilares do sistema portal hipofisário e é transportada para a hipófise. Na hipófise é responsável pela estimulação da biossíntese e liberação de hormona luteínica (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH) ^{8,10}.

A liberação de GnRH é regulada pelos níveis séricos de estrogénios e por vários neurotransmissores, incluindo dopamina, opióides endógenos, norepinefrina, ácido gama aminobutírico (GABA) e hormona libertadora de corticotrofina (CRH) ¹⁰. A liberação de GnRH é modulada pela ação e interação de neurotransmissores. Por exemplo, a dopamina tem ação inibitória na liberação pulsátil de LH. A naloxona, um antagonista dos receptores opióides estimula a liberação de LH. No entanto, o efeito inibitório da dopamina prevalece sobre o efeito estimulatório da naloxona ⁸. Outro exemplo da ação da dopamina no eixo HPO é a associação entre o uso de antipsicóticos e o desenvolvimento de amenorreia. Um estudo com 50 mulheres sob terapia com antipsicóticos, das quais 90% eram eumenorreicas antes do início do fármaco, demonstrou que durante a utilização do fármaco, 54% e 12% das mesmas referiram alterações menstruais e amenorreia, respectivamente ¹¹. Isto deve-se ao efeito antagonista que os antipsicóticos causam nos receptores da dopamina da via tuberoinfundibular, diminuindo deste modo o efeito inibitório que a dopamina tem na secreção de prolactina, na hipófise. O estado de hiperprolactinémia resultante suprime a liberação pulsátil de GnRH ¹². Outros neurotransmissores como, a serotonina, o neuropeptídeo Y e a neurotensina estão também envolvidos na regulação da secreção de GnRH. O GABA, as beta-endorfinas e a CRH têm uma ação inibitória sobre a liberação de GnRH (*Fig.1*). ^{8,10}

Durante a infância existe uma inibição ativa da secreção de GnRH, mantendo os seus níveis constantemente baixos. A puberdade marca o início da estimulação da secreção de GnRH ¹³. A secreção de GnRH é feita de forma pulsátil ¹⁴. A liberação pulsátil de GnRH leva a que as gonadotrofinas (LH e FSH) sejam também secretadas de forma pulsátil pela hipófise anterior. A frequência e a amplitude dos pulsos variam de acordo com a fase do ciclo menstrual. Na fase folicular cada pulso GnRH é seguido por um pulso de LH correspondente ¹⁴.

O ciclo menstrual normal tem grandes implicações na fertilidade feminina e na remodelação endometrial, e é regulado por interações endócrinas, autócrinas e parácrinas ¹⁴. A duração média do ciclo menstrual é de 28 ± 4 dias ¹⁴. As irregularidades da duração do ciclo menstrual são mais comuns nos anos após a menarca e antes da menopausa ¹⁵. Como referido anteriormente, a maturação do eixo HPO marca o início da puberdade e o início do ciclo menstrual ¹⁶. As hormonas que regulam o ciclo menstrual são GnRH, LH, FSH, estrogénios, progesterona e inibina ¹⁶. A interação entre estas hormonas regula as diferentes fases do ciclo menstrual ¹⁵.

O ciclo menstrual pode ser dividido em 3 fases, fase folicular, fase ovulatória e fase lútea, com cada fase caracterizada por flutuações nos níveis séricos das hormonas anteriormente referidas ¹⁷.

Num ciclo menstrual com 28 dias a fase folicular corresponde aos primeiros 14 dias ¹⁸. A fase folicular pode ser dividida em fase folicular inicial e fase folicular tardia. A fase folicular inicial caracteriza-se pelo crescimento dos folículos primordiais recrutados, o qual resulta de estimulação direta da FSH ¹⁵. De todos os folículos primordiais, existe um, o folículo dominante, que se destaca face aos outros que se tornam atroficos ¹⁵. Durante a fase folicular tardia, os estrogénios secretados pelo folículo dominante inibem a libertação de LH e de FSH. Contudo, a inibição da secreção de LH é menor que a da inibição da secreção de FSH ¹⁵. Este facto deve-se à ação da inibina, que é secretada pelo folículo dominante, e inibe a secreção de FSH, não tendo ação inibitória sobre a LH ¹⁵. À medida que a ovulação se aproxima, um aumento repentino de estradiol (E2) e um ligeiro aumento de progesterona induzem o pico de LH, ao 14º dia do ciclo menstrual, ocorrendo assim a ovulação ¹⁵. Este pico de LH dura aproximadamente 48 horas e marca o início da fase lútea ¹⁵.

A fase lútea, é caracterizada pela formação do corpo lúteo e num ciclo de 28 dias tem a duração de 14 dias ¹⁵. O corpo lúteo é formado a partir do folículo dominante após a libertação do óvulo. Com a formação do corpo lúteo, os níveis de progesterona sérica aumentam ¹⁵. Durante a fase lútea tardia, se não houver fertilização, o corpo lúteo degenera, os níveis de progesterona e estrogénios diminuem, marcando o início da menstruação.

A menstruação marca o início de um novo ciclo, e a nível hormonal caracteriza-se por um *plateau* das quatro hormonas ¹⁵. As oscilações do ciclo menstrual normal estão ilustradas na Figura 2.

Maturação do eixo HPO

O eixo HPO torna-se ativo no segundo trimestre da gravidez ¹⁹. Os níveis de gonadotrofinas permanecem baixos durante toda a infância até ao início da puberdade ^{8,19}. Durante a infância, as glândulas suprarrenais são as principais produtoras de hormonas sexuais. Até ao início da puberdade, as hormonas sexuais circulantes, através de um mecanismo de feedback negativo, são as responsáveis por suprimir a secreção de gonadotrofinas ⁸.

O mecanismo que desencadeia o início da puberdade não é completamente compreendido. No entanto sabe-se que a secreção de GnRH no hipotálamo humano é regulada não só pela Kisspeptina e pelo seu receptor, mas também por sinais estimulatórios e inibitórios mediados pela Neurocinina B e pela Dinorfina. Estes três reguladores supra-GnRH compõem o sistema de neurónios Kisspeptina, Neurocinina B e Dinorfina (KNDy), elemento crucial no início e progressão da puberdade ^{20,21}.

A produção hipotalâmica pulsátil de GnRH na puberdade estimula a produção hipofisária de FSH e de LH. Por sua vez, a FSH e a LH estimulam um aumento na produção ovárica de estrogénios, principalmente E2 e androgénios. O E2 promove a maturação dos folículos ováricos, sendo que, a cada ciclo menstrual, há um folículo que se torna no folículo dominante. Níveis crescentes de estrogénios estimulam a proliferação endometrial uterina e, eventualmente, causam um aumento na produção de LH pela hipófise. Este pico de LH causa rutura do folículo ovárico dominante e libertação do oócito ²².

FISIOPATOLOGIA

A AHF é causada por uma supressão do eixo HPO. Como descrito anteriormente, a partir da puberdade a GnRH é libertada pelo hipotálamo de forma pulsátil estimulando deste modo a síntese e a secreção de LH e FSH. Em pacientes com AHF, a secreção de GnRH está suprimida²³, sendo que a libertação pulsátil de LH fica comprometida e os níveis totais de LH e FSH diminuídos²⁴.

A AHF é classificada como uma forma de hipogonadismo hipogonadotrófico, que resulta num estado de hipoestrogenismo^{24,25}. Na AHF a supressão do eixo HPO é causada por stress, perda de peso ou distúrbios nutricionais, ou exercício físico intenso²⁶.

Existem duas hipóteses principais para explicar o mecanismo pelo qual o balanço energético negativo causa AHF. A primeira hipótese, a hipótese das reservas metabólicas, defende que vias aferentes dos tecidos periféricos, como o fígado, o pâncreas, o estômago, o tecido adiposo, o duodeno e especialmente o rombencéfalo detetam níveis reduzidos de ácidos gordos, glicose ou corpos cetónicos, modulando os mecanismos hormonais neuronais em resposta a estas alterações⁹. A segunda hipótese, a hipótese da gordura corporal crítica, defende que existe uma quantidade basal de tecido adiposo necessária para que ocorra o início da puberdade e manutenção da função reprodutiva⁹. A gordura corporal é um reflexo das reservas energéticas, pelo que estas hipóteses não são mutuamente exclusivas. O tecido adiposo provavelmente participa da patogénese da AHF por meio de adipocinas, como a leptina e a adiponectina^{27,28}. A recuperação da AHF associada à terapia cognitivo comportamental (TCC) resultou na redução da secreção noturna de cortisol e no aumento de leptina e hormona tiroestimulante (TSH) sem que se tivesse verificado aumento significativo de peso, sugerindo que a redução do stress altera positivamente a resposta neuroendócrina e metabólica independente do ganho de peso em si²⁹.

Os distúrbios alimentares são bastante comuns em adolescentes sexo feminino. Por um lado, e embora a amenorreia esteja frequentemente associada a distúrbios alimentares, como anorexia nervosa, a AHF é uma etiologia que muitas vezes está associada a pacientes amenorreicas que mantêm 90-110% do peso corporal ideal^{6,25}. Por outro, estudos têm demonstrado que pacientes com AHF apresentam mais comportamentos restritivos face à ingestão de alimentos, maior desejo de emagrecimento, e maior prevalência de comportamentos de purgação, comparativamente ao grupo de controlo mulheres eumenorreicas^{30,31}.

Existe uma correlação específica entre a perda de peso e amenorreia. Quando o peso é inferior a um certo nível, considerado o nível crítico, e a relação entre gordura e massa muscular está reduzida, a perda do ciclo menstrual é comum. De facto, tanto após regimes alimentares de jejum intermitente, como durante os períodos de treino mais intenso em bailarinas e corredoras, a amenorreia é um sintoma frequente ⁷. Isto é, exercício excessivo está também associado ao desenvolvimento de AHF ^{32,33}. Desde o início da década de 1990, a Tríade de Atleta Feminina (TAF) tem sido o termo usado para descrever atletas que apresentam distúrbios alimentares, osteoporose e amenorreia ⁶. O Colégio Americano de Medicina no Desporto define TAF como a condição que é caracterizada por baixa ingestão calórica (com ou sem distúrbio alimentar), AHF e baixa densidade óssea ³⁴. Estudos que compararam atletas com treino excessivo tanto amenorreicas como eumenorreicas e mulheres eumenorreicas que não praticavam desporto, demonstraram que as atletas amenorreicas apresentavam níveis de cortisol e grelina mais elevados e secreção de leptina e LH mais baixa quando comparadas com os dois grupos de eumenorreicas ³⁵⁻³⁷. Outro estudo demonstrou que atletas amenorreicas apresentavam uma ligeira elevação da FSH durante a transição da fase lútea para a fase folicular, a qual leva a diminuição da secreção de progesterona na fase lútea ¹¹. Um outro estudo demonstrou que atletas amenorreicas apresentam uma elevação dos níveis do péptido YY, um inibidor do apetite ³⁸.

Como mencionado anteriormente, as principais causas subjacentes à AHF são perda de peso e / ou exercícios vigorosos e / ou stress ^{5,39}. O défice de calórico, parece ser um dos fatores preponderantes tanto na AHF com perda de peso associada, como na AHF induzidas por exercício físico excessivo. Um estudo estimou que uma redução de 470 a 810 kcal por dia leva a um aumento na frequência de distúrbios menstruais ⁴⁰. Porém, não está definido o limite a partir do qual a diferença entre a ingestão e o gasto de energia levam amenorreia. Além do mais, algumas atletas apresentam défices energéticos devido ao aumento do gasto energético que o exercício físico provoca, e não por ambicionarem uma ingestão calórica menor que o gasto energético, ao passo que outras apresentam défices de energia simplesmente pela redução consciente da ingestão calórica ⁴¹⁻⁴³. Alguns estudos demonstraram que um aporte calórico superior a 30 kcal / kg / dia poderia reverter a amenorreia, no entanto algumas mulheres não retomam a menstruação após uma intervenção nutricional, apontando para a possibilidade de existência de outro fator associado, como o stress psicológico ⁹.

A AHF está também associada a situações de stress psicológico ²⁴. Num estudo em adolescentes com AHF, os fatores de stress identificados foram mudança de escola, início de atividade sexual, novo parceiro sexual, problemas de saúde de familiares e morte de pessoa

próxima. Por último, 50% dos adolescentes deste estudo descreveram conflito familiar ²⁴. Pacientes com AHF também demonstraram apresentar menos mecanismos de *coping* face a estes fatores de stress, quando comparados com indivíduos com síndrome de ovário poliquístico (SOP) e com o grupo de controlo de mulheres eumenorreicas ⁶. As evidências disponíveis sugerem que estes estímulos psicogénicos, sejam eles externos ou internos, ativam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Embora a combinação de fatores psicológicos e metabólicos associados ao AHF possa variar, o resultado final é a supressão do impulso de GnRH ^{24,25,44,45}. Estudos também sugeriram que o desequilíbrio energético sensibiliza o eixo HPO ao stress psicológico ⁴⁶. Existe ainda a associação dos fatores descritos anteriormente. Problemas emocionais, familiares ou de trabalho, podem ter um impacto negativo no apetite e alimentação. A ingestão reduzida de alimentos pode induzir amenorreia por meio de sinais metabólicos específicos, que amplificam a resposta ao jejum. Associados a fatores de stress psicológico como eventos negativos intensos, muitas pacientes apresentam distúrbios afetivos como neuroticismo, somatização, ansiedade, sendo que este aglomerado de situações leva à amplificação da resposta fisiológica ao stress e à supressão da atividade do eixo HPO. ⁷

Os fatores acima descritos não só suprimem a libertação de GnRH e o eixo reprodutivo, como também levam à ativação ou inibição de áreas hipotalámicas e extra-hipotalámicas. Um dos eventos-chave desta ação modulatória é realizado por neurotransmissores e neuropeptídeos produzidos no sistema nervoso central (SNC). O SNC é sensível a mudanças ambientais externas e internas, como alterações de temperatura, a eventos cognitivos, sociais e emocionais. Deste modo, a AHF representa um mecanismo adaptativo ao stress, no qual a atividade do eixo HPO é reduzida ou mesmo bloqueada. Este bloqueio da função reprodutiva é reversível, mas os estímulos associados levam a um estado de stress tão acentuado que a reprodução não é considerada essencial para a sobrevivência destas mulheres. De salientar que a ocorrência de oligomenorreia pode ser uma etapa intermédia que pode antecipar a amenorreia. ⁷

Independentemente do fator desencadeante, stress psicológico, perda de peso ou distúrbios nutricionais, exercício físico intenso, pensa-se que o mecanismo de resposta a esse estímulo passa por um aumento dos níveis de CRH ⁵. Os sistemas opióide e dopaminérgico foram propostos como mediadores potenciais da AHF ⁴⁷. Estudos com macacos e ratos, demonstraram que a resposta comum aos fatores de stress passa por um aumento da hormona adrenocorticotropina (ACTH) e dos níveis plasmáticos de cortisol, os quais ativam a lipólise e mecanismos compensatórios semelhantes à glicogenólise ⁷. Um estudo realizado em animais, demonstrou que a injeção intraventricular de CRH reduz a libertação de GnRH e de LH. Uma vez que a CRH é o fator

estimulador hipotalâmico específico para a ACTH, a elevação da ACTH em resposta ao stress é precedida pela elevação da CRH ⁷.

Relativamente ao eixo HPA o stress induz a sua hiperativação, aumentando a secreção de cortisol, por parte das glândulas suprarrenais, o que resulta num aumento dos níveis séricos de cortisol ⁴⁷. De facto, mulheres com AHF apresentam hipercortisolémia em estado basal. No entanto, apresentam resposta reduzida à estimulação com ACTH exógeno ²⁵. Tal facto demonstra que nas mulheres com AHF a diferença entre a resposta máxima do cortisol à estimulação, e o nível basal antes da estimulação, é reduzida ²⁵. Clinicamente, isto significa que nas mulheres com AHF quando ocorre uma situação de stress agudo, a glândula suprarrenal produz uma menor quantidade de cortisol ⁷.

Uma experiência em ratos demonstrou que os antagonistas da CRH revertem a redução dos níveis de LH. Isto evidenciou que a ação central da CRH leva à diminuição dos níveis de LH. A elevação da CRH como uma resposta adaptativa ao stress leva também ao aumento da libertação de beta-endorfina ^{5,7}. A beta-endorfina é um péptido da família dos opióides endógenos (EOPs), e é um inibidor potente da secreção de GnRH e LH ⁴⁸. Devido à relação entre a CRH e a beta-endorfina, e a GnRH e a beta-endorfina pensa-se que haja uma conexão entre a ativação do eixo HPA e a inibição do eixo HPO. A naloxona, um antagonista específico do receptor opióide, é capaz de aumentar a secreção de GnRH ⁴⁸, neutralizando o bloqueio secretor de LH induzido pela CRH. Deste modo, os peptídeos opióides desempenham um papel importante na modulação da inibição do eixo HPO induzida pelo stress ⁷.

A pregnenolona, o sulfato de pregnenolona, a alopregnanolona, a dehidroepiandrosterona e o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) também têm ação na modulação do SNC ⁷. Em mulheres saudáveis, durante o ciclo menstrual existe libertação pulsátil de alopregnanolona. Os seus níveis são mais elevados na fase lútea do que na fase folicular. As mulheres com AHF, assim como as mulheres eumenorreicas, apresentam secreção pulsátil de alopregnanolona. Porém, os níveis plasmáticos de alopregnanolona das mulheres com AHF são mais elevados. Comparando a sincronização temporal dos pulsos de LH e de alopregnanolona em mulheres com AHF e em mulheres eumenorreicas, objetivou-se que nas mulheres com AHF não havia sincronização temporal entre a LH e a alopregnanolona, enquanto que em mulheres saudáveis, durante a fase lútea havia sincronização entre os pulsos e variações dos níveis de alopregnanolona e LH. Também se observou que a sincronização entre o ACTH / cortisol e a secreção de alopregnanolona está presente tanto em mulheres eumenorreicas como em mulheres com AHF. Ou seja, em mulheres

com AHF a secreção de alopregnanolona apenas é síncrona com a função adrenal (eixo HPA) ³⁹. Em mulheres com AHF existe menor sensibilidade na resposta dos valores de alopregnanolona à estimulação com CRH, do que mulheres eumenorreicas. Este facto pode indicar que as mulheres com AHF têm expressão de receptores de CRH reduzida ³⁹.

Mulheres com baixo peso ou emagrecimento exagerado vão sofrer alterações nas vias metabólicas, não só pela redução da massa gorda, mas também pela redução significativa dos níveis plasmáticos de insulina, leptina e neuropeptídeo Y (NPY)⁷. A perda de peso causada por défices nutricionais é uma causa de AHF e é caracterizada por baixos níveis de insulina, os quais levam a um estado de hipoinsulinemia ⁴⁷. A insulina modula o eixo HPO, de forma semelhante ao NPY e à leptina, exercendo ação sobre os neurónios secretores de GnRH ³⁹. Deste modo, a redução significativa de massa gorda reduz a síntese de leptina, a baixa disponibilidade de glicose leva a níveis baixos de insulina e ambas induzem níveis de baixos NPY ³⁹. O resultado é uma diminuição da estimulação do eixo HPO.

A kisspeptina têm ação direta e estimula a síntese e libertação de GnRH ⁴⁹. De facto, mulheres eumenorreicas saudáveis demonstraram existência de relação entre os níveis de kisspeptina e os pulsos secretores de LH ⁵⁰. Foi demonstrado que em mulheres com AHF a concentração plasmática de kisspeptina está reduzida ⁵¹.

Um estudo demonstrou que a injeção subcutânea de kisspeptina foi capaz de induzir a secreção de gonadotrofinas ⁵² bem como aumento de E2 em mulheres que sofrem de AHF, apoiando assim a hipótese de que a kisspeptina estimula a libertação de gonadotrofinas participando na modulação da função reprodutiva. ⁵³. A administração continua de kisspeptina provocou diminuição dos seus efeitos estimulatórios na libertação de gonadotrofina ⁵⁰. Por outro lado, um estudo que durante oito semanas administrou kisspeptina duas vezes por semana a mulheres com AHF, demonstrou que a kisspeptina provocou um aumento dos níveis plasmáticos de hormonas reprodutivas ⁵³. Outra evidência da relação entre o eixo HPO e o eixo HPA é demonstrada pela correlação inversa entre a concentração e a frequência de pulso de kisspeptina e os níveis séricos de cortisol plasmático. Foi observado que pacientes com AHF mesmo apresentando níveis baixos de kisspeptina mantinham a pulsatilidade dos mesmos, ⁵⁴ e que esta se associava a níveis de cortisol aumentados. Quanto maiores forem os níveis plasmáticos de cortisol, menores serão os níveis plasmáticos de kisspeptina ⁵⁵. O eixo HPA é conhecido como o sistema central de resposta ao stress. Em resposta aos estímulos, o cortisol induzido pelo ACTH é libertado, inibindo o eixo HPO ⁵⁵.

Alterações nas hormonas tiroideias também são observadas em algumas doentes com AHF. Existem adaptações no eixo hipotálamo-hipófise-tiroide que minimizam o gasto de energia, isto é, diminuição da secreção de hormona libertadora de tirotrófina (TRH), com os níveis de TSH normais ou diminuídos ^{5,6}. No entanto, as mulheres com AHF apresentam níveis de triiodotironina total (T3) e tiroxina total (T4) menores que *cohort* de controlo eumenorreicas ⁶. Isto indica um aumento do feedback negativo das hormonas tiroideias a nível do hipotálamo e diminuição da resposta da tiróide aos níveis de TSH⁵. Contudo, objetiva-se que os níveis de T3 e T4 livres podem permanecer dentro do intervalo normal, sendo que os pacientes clinicamente podem apresentar função tiroideia normal ⁶.

Também foi levantada a hipótese de existir uma base genética associada ao desenvolvimento de AHF. Um estudo com 55 mulheres com AHF identificou seis mutações genéticas heterozigotas em 7 das pacientes. Estas mutações são comuns às identificadas em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico congénito idiopático, sendo levantada a hipótese de que nestes indivíduos possa haver maior vulnerabilidade do eixo HPO a fatores de stress. As mutações identificadas envolveram duas variantes do gene FGFR do recetor 1 do fator de crescimento de fibroblastos (G260E e R756H), duas variantes do gene PROKR2 do recetor 2 da procinetina (R85H e L173R), o gene GNRHR do recetor GnRH (R262Q) e o gene KAL1 da sequência da síndrome de Kallmann 1 (V371I). Estas mutações não foram identificadas em nenhuma das 422 mulheres do *cohort* de controlo composto por mulheres saudáveis ⁵⁶.

Etiologia

As etiologias de amenorreia encontram-se descritas abaixo e na tabela 1^{5,57,58}. Além da gravidez, AHF e SOP são as causas mais comuns de amenorreia secundária^{5,8}.

Anomalias do trato genital

As anormalidades do trato genital normalmente associam-se a cariótipos 46 XX e a um normal desenvolvimento de caracteres sexuais secundários na puberdade. A Agenesia Mülleriana ocorre em aproximadamente 1 em cada 5000 mulheres e corresponde a 15% dos casos de amenorreia primária. Esta caracteriza-se pelo desenvolvimento anormal do sistema reprodutor e está associada a malformações urológicas e esqueléticas⁴.

A síndrome de Asherman resulta de aderências intrauterinas que podem ocorrer após a instrumentação endometrial, sendo esta outra etiologia de amenorreia. Do mesmo modo, também pode ocorrer estenose cervical após procedimentos cervicais, exposição a radiação ou parto vaginal, podendo esta resultar em amenorreia⁵⁹.

A síndrome de insensibilidade a andrógenos é caracterizada pela resistência dos tecidos periféricos à testosterona em pacientes que apresentam cariótipo 46 XY⁶⁰. Pacientes com déficit de 5-alfa-redutase também apresentam cariótipo 46 XY, mas durante a infância apresentam fenótipo feminino. No entanto, na puberdade desenvolvem caracteres sexuais secundários masculinos⁴.

Insuficiência ovárica prematura

A insuficiência ovárica prematura (IOP) afeta 1 em 100 mulheres e é definida por disfunção ou ausência folicular⁶¹. É diagnosticada em pacientes com menos de 40 anos que apresentem amenorreia e duas elevações nos valores de FSH obtidos com pelo menos um mês de intervalo⁶¹. Na maioria dos casos é idiopática, no entanto, quimioterapia, exposição a radiação, infecções, tumores e doenças autoimunes também podem estar na sua gênese⁶¹. De salientar que baixa estatura e valores de FSH sugestivos de IOP podem indicar síndrome de Turner (ou variantes)⁶¹.

Causas hipotalâmicas

Como descrito ao longo desta dissertação a AHF é uma causa de amenorreia causada pela supressão do eixo HPO⁹. Analiticamente caracteriza-se por níveis de FSH e LH baixos ou normais e níveis de E2 baixos⁶².

A hiperprolactinemia pode induzir amenorreia pela ação inibitória que os valores elevados de prolactina induzem na secreção de gonadotrofinas. As principais causas incluem o uso de fármacos (como antipsicóticos), gravidez e tumor hipofisário⁴.

Lesões do eixo HPO causadas por doenças autoimunes, isquemia, infecção ou trauma podem também levar a amenorreia⁴.

Distúrbios que afetam o desenvolvimento pubertário, como déficit de GnRH e atraso constitucional da puberdade são também causas hipotalâmicas de amenorreia.

Causas endócrinas (não hipotalâmicas)

A SOP define-se pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios, presença de morfologia ovário poliquístico MOP, clínica de hiperandrogenismo e oligomenorreia⁶³. A SOP está associada a síndrome metabólica e resistência à insulina. Deste modo, nas mulheres com SOP deve ser avaliado o IMC, o perfil tensional, o perfil lipídico e os níveis de hemoglobina glicada regularmente⁶⁴. A correção do IMC pode restaurar a menstruação e melhorar as comorbidades metabólicas em mulheres que previamente apresentavam IMC elevado⁶⁴. Os anticoncepcionais hormonais combinados são terapia de primeira linha para anormalidades menstruais, hirsutismo, acne⁶⁴. AHF e SOP podem coexistir e, se a AHF for provocada por déficit de ingestão calórica, o estado de déficit energético pode silenciar os sintomas de hiperandrogenismo característicos do SOP. Em 2003 foi estabelecida na conferência de Rotterdam a definição de MOP a qual se caracteriza por uma contagem excessiva de folículos antrais, ≥ 12 folículos por ovário e / ou aumento do volume ovárico, ou seja, ≥ 10 ml⁶³. Contudo, considera-se que o valor de 12 folículos por ovário é reduzido para estabelecer o diagnóstico de MOP, pois a evolução dos meios complementares de diagnóstico permite, atualmente, identificar folículos antrais com maior sensibilidade do que em 2003, pelo que o diagnóstico deve ter como base o volume ovárico⁶⁵. Deste modo, na suspeita de AHF deve ser descartada a presença de SOP ou MOP⁹

O hipotireoidismo e o hipertireoidismo podem causar amenorreia ⁹. Deste modo, a função tiroideia deve ser avaliada nas doentes amenorreicas.

A hiperplasia adrenal congénita (HAC) também é uma causa comum de amenorreia hiperandrogénica.

Tumores secretores de androgénios são extremamente raros, mas devem ser considerados em pacientes apresentem hiperandrogenismo de início rápido ou níveis sérios de androgénios muito elevados ³.

Se a doente apresentar face pletórica, pescoço de búfalo, acantose nigricans ou outros sinais sugestivos de síndrome de Cushing esta etiologia deve ser ponderada ⁹.

Doenças crónicas

Pacientes com doença celíaca, doença inflamatória intestinal, ou outras doenças crónicas podem apresentar amenorreia com causa na patologia de base. No entanto, nestes casos a causa de amenorreia costuma ser facilmente identificável pela sua associação à patologia de base ⁴.

Causas fisiológicas e induzidas

A menopausa deve ser considerada em pacientes amenorreicas com mais de 40 anos ⁶⁶.

A gravidez, a amamentação, o uso de anticoncecionais hormonais e androgénios exógenos (por exemplo, cuidados em transgéneros) levam a amenorreia ⁹.

ABORDAGEM CLÍNICA

A AHF é um diagnóstico de exclusão, pelo que o seu diagnóstico só deve ser feito após serem descartadas causas orgânicas e anatómicas que possam ser a causa de amenorreia ⁹. Deste modo a abordagem ao doente com suspeita de AHF é idêntica à abordagem ao doente com outras etiologias de amenorreia.

O primeiro passo na abordagem a uma mulher com amenorreia, seja esta primária ou secundária, é a colheita de história clínica e realização de exame físico completo. Seguidamente deve ser determinada a concentração de beta-hCG. Se esta estiver elevada a causa de amenorreia é a gravidez. Se estiver diminuída a avaliação da doente deve continuar ⁴.

Num caso de amenorreia primária, após exclusão de gravidez, devem ser avaliados os valores de gonadotrofinas, hormonas tiroideias e prolactina. Se não se objetivar alteração nos valores de hormonas tiroideas ou no valor de prolactina deve ser realizada uma ecografia transvaginal ou uma ecografia abdominal para confirmar a presença de útero. Caso o útero não esteja presente deve ser pedido estudo do cariótipo e dosagem dos níveis de testosterona. Caso o útero esteja presente o padrão dos valores de gonadotrofinas indica as etiologias possíveis (figura 3) ⁴.

No caso de a doente apresentar amenorreia secundária, devem ser pedidos os valores de gonadotrofinas, hormonas tiroideias e prolactina. Caso os valores de hormonas tiroideias ou de prolactina estejam alterados devemos procurar a causa dessas alterações. Caso estes valores estejam normais, devemos analisar os valores de gonadotrofinas. Caso os valores de gonadotrofinas estejam elevados, devemos repetir o seu doseamento no intervalo de 1 mês. Caso a sua elevação se mantenha, as etiologias possíveis são IOP, menopausa, ou causas genéticas como síndrome de Turner. Caso os valores de LH e FSH estejam normais ou diminuídos, devemos pensar em AHF, SOP, HAC e síndrome de Asherman (figura 4) ⁴.

História clínica

A anamnese deve incluir o padrão menstrual, a dieta, presença de distúrbios alimentares, alterações de peso, rotinas de exercício físico intenso, antecedentes de fraturas. O consumo de substâncias ilícitas, o padrão de sono, atitudes e traços psicológicos associadas a perfeccionismo e elevada necessidade de aprovação social, ambições pessoais e expectativas futuras devem também ser questionados. Abortos espontâneos e complicações obstétricas, são mais comuns em mulheres

com antecedentes de distúrbios alimentares restritivos, pelo que a história obstétrica deve fazer parte da entrevista clínica ⁶⁷. Fármacos como antipsicóticos ¹¹, antidepressivos, agentes anticoncepcionais e opióides ⁶⁸ influenciam o ciclo menstrual e podem levar a alterações que resultam em amenorreia. Também deve ser obtida uma história familiar completa, com especial foco em distúrbios alimentares, endócrinos, e alterações menstruais e reprodutivas ⁵.

Na suspeita de AHF, é imperativo questionar sobre galactorreia, cefaleia grave ou persistente, náuseas, vômitos ou alterações visuais, sede ou micção (volume e frequência), as quais apontam para a possibilidade de prolactinoma ou outro tipo de tumor intracraniano. Sintomas que sugiram disfunção tiroideia como bradicardia, intolerância ao frio, astenia, xerose cutânea, ou sintomas que sugiram excesso de androgénios e SOP como hirsutismo, alopecia e acne devem também ser questionados ⁶⁹. Em pacientes com amenorreia primária, a presença de anosmia ou hiposmia pode indicar síndrome de Kallmann, a qual é causada por uma anormalidade na migração dos neurónios secretores de GnRH da zona olfativa para o hipotálamo aquando do desenvolvimento embrionário ⁷⁰.

Em adolescentes ou mulheres com AHF que manifestam défice de ingestão calórica, existe um espectro de apresentações. Este prolonga-se desde mulheres que, inadvertidamente ou conscientemente, consomem calorias insuficientes para igualar seu gasto energético, até àquelas que têm distúrbios alimentares podendo estar gravemente desnutridas. Da mesma forma, existe um espectro de estado menstrual que inclui eumenorreia ovulatória, disfunção menstrual subclínica, como defeitos na fase lútea e eumenorreia anovulatória, oligomenorreia e amenorreia ⁹. Algumas mulheres podem apresentar um estado hipogonadotrófico com concentrações de gonadotrofina e de hormonas sexuais mais baixas do que seria esperado para sua idade. Clinicamente, estas pacientes podem apresentar um fenótipo de defeito da fase lútea que se manifesta por ciclos menstruais longos com fases foliculares prolongadas e fases lúteas curtas com hemorragia pré-menstrual ou início precoce da menstruação devido à secreção reduzida de progesterona ⁷¹. Um estudo com maratonistas eumenorreicas, demonstrou que este grupo apresentava maior proporção de ciclos anovulatórios ou fase lútea curta, quando comparadas com mulheres sedentárias ⁹. Entre estas mulheres, a densidade mineral óssea (DMO) varia entre normal e baixa, pelo que na história clínica a doente de ser inquirida sobre antecedentes de fraturas. A prevalência de amenorreia induzida por exercício é mais elevada em desportos, como ginástica, patinagem artística, corrida, desportos em que um baixo índice de massa corporal (IMC) pode conferir uma vantagem ⁷²⁻⁷⁴. Por vezes verifica-se que quando o peso está próximo do normal, normalmente em períodos nos quais o ritmo e regularidade dos treinos é mais baixa, a amenorreia

pode reverter temporariamente, sendo que este padrão menstrual aponta o stress físico e metabólico como causas desta disfunção ⁹. Por outro lado, comportamentos como exercício físico excessivo e distúrbios alimentares podem refletir perturbações obsessivas e perturbações ansiedade subjacentes ⁴⁵. Deste modo, torna-se relevante realizar uma avaliação psicológica para exclusão de distúrbio de humor ou de personalidade.

Exame objetivo

Na suspeita de AHF o exame objetivo (EO), deve incluir avaliação do peso, altura e exame ginecológico, de modo a permitir diagnósticos diferenciais para adolescentes e mulheres jovens com AHF ^{5,8}. O EO deve também incluir a avaliação do fundo de olho e dos campos visuais de modo a descartar papiledema e défices de campo visual. Sinais neurológicos de lateralização podem indicar patologia intracraniana.

Além da perda de peso, a AHF também se pode manifestar com bradicardia, extremidades frias e manifestações dérmicas de hipercarotenemia ^{4,9}. Sinais hiperandrogenismo como acne, hirsutismo, alopecia de padrão masculino, clitoromegália e sinais de hiperinsulinismo como acantose nigricans podem apontar para SOP ⁷⁵. Ocasionalmente, mulheres jovens com hiperandrogenismo grave apresentam amenorreia, refletindo o efeito atrófico que os androgénios causam no endométrio ⁷⁶. O exame ginecológico externo pode revelar mucosa vaginal fina e avermelhada em mulheres jovens com défice de estrogénios e uma protuberância azulada nas pacientes com hímen imperfurado. O exame bimanual pode ser útil em alguns casos, como para descartar a presença de massa anexial ou malformação Mulleriana ⁷⁷. Pode ser considerado, para a avaliação inicial, o recurso exames de imagem como ecografia ⁷⁸.

Exames auxiliares de diagnóstico

Relativamente aos exames complementares de diagnóstico, deve ser requisitada a beta-hCG, para descartar a gravidez. Excluída a gravidez, deve ser requisitado hemograma completo, bioquímica geral, perfil e função hepática, velocidade de sedimentação e / ou proteína C reativa para descartar a presença de doença crónica que se possa manifestar com hipogonadismo ⁷⁹. Uma velocidade de sedimentação e / ou nível de proteína C reativa elevadas apontam para uma causa inflamatória. Relativamente à função hepática, estudos demonstraram que esta está alterada em adolescentes e mulheres com distúrbios alimentares ^{80,81}.

Na ausência de sinais de hiperandrogenismo, a avaliação da FSH, LH, prolactina, TSH e T4 livre geralmente é suficiente para descartar causas orgânicas de amenorreia, incluindo insuficiência ovárica, hiperprolactinemia e disfunção tiroideia.

As pacientes com AHF apresentam níveis de LH baixos ou muito próximos do limite inferior da normalidade, concentrações de FSH normais, E2 < 50 pg / mL, e progesterona < 1 ng / mL. A resposta aguda da gonadotrofina à estimulação de GnRH encontra-se preservada e é definida como um aumento de duas a três vezes nos valores de LH e FSH em comparação com os níveis basais. As medições E2 são normalmente limitadas pelo facto de que uma única medição não tem significado clínico relevante, pelo que é necessário obter várias medições para analisar o padrão de E2 ⁸².

Níveis elevados de FSH e LH com E2 < 20 pg / mL e progesterona < 1 ng / mL apontam para insuficiência ovárica ⁹. Por outro lado, níveis elevados de FSH e LH com E2 >150 pg / mL e progesterona < 2 ng / mL indicam existência de pico de gonadotrofinas no meio do ciclo. Como descrito anteriormente, na AHF os níveis de LH são baixos ou muito próximos do limite inferior da normalidade, e as concentrações de FSH estão dentro da normalidade, pelo que níveis muito baixos ou indetectáveis de LH e FSH sugerem amenorreia hipotalâmica de causa orgânica, como tumores da hipófise, hipotálamo ou outros tumores cerebrais e lesões infiltrativas. A avaliação das hormonas hipofisárias geralmente é suficiente para estabelecer o diagnóstico de hipopituitarismo, sendo que os testes de estimulação hipofisária geralmente não determinam as causas da disfunção hipofisária ⁹. Caso a prolactina sérica seja > 100 ng / mL, e / ou haja sinais de HTC ao EO deverá ser realizado estudo complementar para identificar a causa da hiperprolactinemia, nomeadamente RMN cerebral de modo a excluir causas estruturais, como prolactinoma ou outro tumor cerebral, os quais possam estar na origem da amenorreia⁸³. Excetuam-se aqueles que não apresentam sinais de HTC, e que realizam fármacos que levam a hiperprolactinemia e nos quais os níveis de prolactina normalizaram até 3 dias após a suspensão do fármaco ⁸⁴. De salientar que alimentação, os hábitos do sono, o exercício físico, a estimulação mamilar, a amamentação e os fármacos, podem aumentar as concentrações de prolactina

Na AHF os níveis de TSH e T4 livre encontram-se próximos do limite inferior do normal, sendo que com o ganho de peso e a terapia psicológica costumam retomar ao valor médio do intervalo

normal^{29,82}. Se a TSH estiver baixa, deve-se considerar uma avaliação diagnóstica para tireotoxicose, principalmente se os valores de T4 livre estiverem elevados. Do mesmo modo, se a TSH estiver elevada e os valores de T4 livre estiverem baixos ou na faixa inferior do normal, deve ser considerada a hipótese de hipotireoidismo ou hipotireoidismo subclínico. Por outro lado, valores de TSH normais ou minimamente elevados com valores de T4 livre reduzidos podem indicar hipotireoidismo central⁹.

Na avaliação do hiperandrogenismo, devem ser obtidos os níveis de testosterona total ou livre⁸⁵. Caso os valores de testosterona livre estejam elevados, estes podem ser um indicador de SOP⁸⁶. A concentração sérica de hormona anti-Mulleriana (AMH) é um indicador das reservas ovárias^{87,88} e pode ser uma medida de avaliação útil em mulheres com SOP⁸⁹. A IOP também se associa a níveis reduzidos de AMH. Durlinger et al. demonstraram através de um modelo animal que a AMH previne ou inibe direta ou indiretamente os folículos primordiais de maturarem e entrarem em crescimento de forma desregulada⁹⁰. Deste modo, níveis reduzidos de AMH associam-se a defeitos neste mecanismo de controlo, podendo esta ser uma das etiologias de IOP. No entanto, e ao contrário do que se verifica na AHF, a IOP é caracterizada por concentrações séricas de FSH > 40 UI / L⁹⁰. Comparativamente à SOP que normalmente se caracteriza por níveis de androgénios elevados, a IOP caracteriza-se por níveis de androgénios reduzidos⁹¹.

A medição do DHEAS sérico permite descartar etiologias adrenais⁹². Se a paciente apresentar sinais de hiperandrogenismo e / ou elevações substanciais de DHEAS e / ou testosterona livre ou total, o nível de 17-OHprogesterona às 08.00h da manhã pode ser útil na avaliação inicial de hiperplasia HAC. Em todo o caso, é necessário, para confirmação do diagnóstico, uma prova de estimulação de ACTH em alta dose⁹³. Níveis elevados de DHEAS com concentrações que excedem substancialmente a faixa normal (por exemplo, DHEA-S > 600 mg / dL) podem indicar um tumor adrenal.

A acromegalia pode manifestar-se com amenorreia ou ciclos menstruais irregulares, sendo que a nível analítico se caracteriza por elevação nos valores da hormona do crescimento, fator de crescimento de insulina tipo 1 (IGF-1) e, ocasionalmente, elevação na concentração de prolactina⁹. A diabetes mal controlada pode apresentar-se com sintomas como oligomenorreia ou amenorreia devido à redução na pulsatilidade de GnRH⁹. O IGF-1 é um fator dependente da nutrição que estimula a função dos osteoblastos e a formação óssea, sendo recomendada a sua avaliação em casos de AHF com baixa massa óssea⁹⁴.

Antecedentes de curetagem pós-parto ou infecção pélvica podem levantar suspeita de lesão endometrial ⁹⁵. A síndrome de Asherman decorrente de sinéquias intrauterinas, aderências ou ablação endometrial pode apresentar-se como amenorreia secundária ⁹⁶. Deste modo, na suspeita de AHF deve ser realizada histerossalpingografia, ultrassonografia com infusão de solução salina ou histeroscopia para excluir anormalidades adquiridas do trato ginecológico.

Prova de progestativo

Após exclusão de gravidez pode ser realizada prova de progestativo. Esta prova consiste na administração de 10mg / dia de acetato de medroxiprogesterona ou acetato de noretindrona 5 mg / dia, durante 5 a 10 dias. A prova é considerada positiva se houver perda hemática nos 2 a 7 dias seguintes ao término do curso de progesterona. O teste positivo indica que existem níveis adequados de estrogénios endógenos para estimular a proliferação endometrial, que as gonadotrofinas estimulam o funcionamento ovário e que há integridade anatômica. Se a prova for negativa, pode indicar obstrução do trato de saída, ou seja, anomalia anatômica, ou níveis reduzidos de estrogénios endógenos, os quais não têm capacidade para sustentar a proliferação endometrial, o que é a favor de AHF. Caso o teste seja negativo, deve ser realizada ecografia abdominal e / ou transvaginal para determinar a espessura endometrial e avaliar a integridade anatômica. Pode ser necessária realização de ressonância magnética para avaliar a anatomia e para excluir malformações Mullerianas que são causa amenorreia primária ⁹.

Avaliação da densidade mineral óssea

Nas mulheres com história de mais de 6 meses de amenorreia, especialmente nas que apresentam concomitantemente sinais de déficit nutricional ou distúrbio alimentar, deve ser realizada uma densitometria óssea (DEXA) ^{41,43}. O objetivo é identificar mulheres com baixa DMO, determinar a magnitude da perda de massa óssea ⁹⁷. As pacientes que apresentem score Z de DMO basal < 22 devem ser alvo de estudo. A coluna vertebral e o fêmur, por serem os locais mais comuns de diminuição de DMO devem ser os primeiros locais a avaliar ^{98,99}. Em mulheres jovens com distúrbios alimentares o risco de fratura é sete vezes superior, sendo as fraturas de stress um problema recorrente entre atletas do sexo feminino com amenorreia ¹⁰⁰. Os défices nutricionais levam a baixa formação óssea e o hipogonadismo após puberdade favorece a reabsorção óssea. Estudos demonstraram desregulação nos mecanismos de remodelação óssea na amenorreia

associada ao exercício, sendo a desregulação mais grave e a diminuição de massa óssea mais significativa em mulheres com deficiência de energia e hipoestrogenismo ^{101 102}. Em concordância, Miller et al demonstraram que a recuperação de DMO na região lombar está associada à recuperação de menstruação, e que a recuperação de DMO da zona da bacia tem relação com o ganho de peso, evidenciando assim a etiologia multifatorial inerente à diminuição da DMO ¹⁰³.

TRATAMENTO

Correção dos distúrbios alimentares ou desequilíbrios energéticos

Em adolescentes e mulheres com AHF e que apresentem distúrbios alimentares ou déficit energético provocado por exercício excessivo, a primeira abordagem deve passar pela correção do desequilíbrio nutricional de base, de modo a restaurar a função do eixo HPO. Um estudo demonstrou que, em mulheres amenorreicas com anorexia nervosa, o aumento de peso devido à reimplantação de uma alimentação equilibrada está, não só associado a um aumento da disponibilidade energética, mas também ao reaparecimento de menstruação ¹⁰⁴. O aumento da disponibilidade de energia por meio de dieta e modificação das rotinas de treino em bailarinas e atletas com AHF também melhorou a função menstrual ^{105,106}. Atendendo à etiologia multifatorial da AHF, stress, baixo peso, exercício físico excessivo, a abordagem deve ser multidisciplinar, incluindo, para além da avaliação médica, aconselhamento nutricional e acompanhamento psicológico ^{5,62}. Um estudo sugeriu que o ganho de peso necessário para a recuperação da menstruação era 2,0 kg maior do que o peso no qual a menstruação parou ¹⁰⁷. Podem ser necessários pelo menos 6 a 12 meses de estabilização do peso para recuperar a menstruação ¹⁰⁸. Em alguns casos, a menstruação regular pode nunca ser retomada após a estabilização do peso ^{108,109}.

Terapia cognitivo comportamental

Nas mulheres ou adolescentes com AHF também está recomendado acompanhamento psicológico, nomeadamente TCC ¹⁰⁷. As mulheres com AHF têm maior dificuldade em lidar com situações diárias de stress e demonstram maior dependência interpessoal do que as mulheres eumenorreicas. Apresentam também maior frequência de antecedentes psiquiátricos e distúrbios de humor que mulheres eumenorreicas ¹¹⁰. Berga et al, realizaram um estudo com 16 mulheres com AHF e sem déficit de peso, no qual randomizam 8 para TCC e 8 para observação durante 20 semanas. Das 8 mulheres do grupo tratado com TCC 6 recuperaram a ovulação, enquanto apenas 1 das 8 mulheres do grupo de observação recuperou ovulação ⁹.

Utilização de anticoncepcionais orais

Relativamente à utilização de anticoncepcionais orais (ACOs) em mulheres com AHF a utilização destes fármacos pode mascarar o retorno da menstruação espontânea. Os ACOs são comumente prescritos na prática clínica a mulheres com AHF com o objetivo de melhorar a DMO. No entanto, um estudo demonstrou que a terapia com ACOs não provocou a um aumento significativo na DMO ¹¹¹. Grinspoon et al demonstraram, que a terapia combinada com um ACOs e IGF-1 durante 9 meses em mulheres com anorexia nervosa levou a ganhos esqueléticos pouco significativos - aumento de 1,8% na DMO ⁵.

Terapia com estradiol e progesterona oral cíclica

Na ausência menstruação e de melhoria na DMO após intervenção nutricional, e psicológica com TCC nas mulheres com AHF pode ser considerada uma abordagem farmacológica com E2 transdérmico e com progesterona oral cíclica. Um estudo que durou 18 meses e randomizou 96 adolescentes com idade óssea ≥ 15 anos e anorexia nervosa, analisou a eficácia da terapia combinada com estrogénio transdérmico e progesterona oral. Algumas adolescentes receberam todos os meses 100 mg de 17beta - E2 por via transdérmica e progesterona cíclica, medroxiprogesterona 2,5mg / dia por 10 dias por via oral, outras receberam adesivos placebo e outras pílulas cíclicas placebo. Aos 6, 12 e 18 meses houve aumentos significativos na DMO lombar nos grupos de tratamento *versus* placebo. Estes aumentos aproximam-se das taxas de aumento de massa óssea em mulheres saudáveis com peso normal ¹¹². Deste modo a administração de estrogénios por via transdérmica tem maior efeito na DMO do que os ACOs. Isto pode dever-se ao facto de o E2 não ter ação direta a secreção de IGF-1 ¹¹².

Administração de leptina e metreleptina

Foi levantada a hipótese de que a administração de leptina humana recombinante poderia reverter a amenorreia e mulheres com AHF. Um estudo realizado por Welt et al. com 14 mulheres com AHF induzida por exercício físico excessivo ou baixo peso, administrou leptina humana recombinante subcutânea durante 2 a 3 meses a 8 mulheres e nenhum tratamento às restantes 6 mulheres. Foi demonstrado que as mulheres sujeitas a tratamento com leptina aumentaram os níveis médios de LH e a frequência de pulso de LH após 2 semanas de tratamento. Ao terceiro mês demonstraram melhoria no desenvolvimento folicular, volume ovário e aumento dos níveis de E2.

Das 8 mulheres sujeitas a tratamento 3 tiveram um ciclo menstrual ovulatório e 2 outras tiveram desenvolvimento folicular pré-ovulatório e sangramento de privação durante o tratamento. A leptina recombinante aumentou significativamente os níveis de T3 livre, T4 livre, IGF-1, proteína de ligação a fator de crescimento de insulina tipo 3 (IGF-3), fosfatase alcalina óssea e osteocalcina, mas não aumentou os níveis de cortisol, corticotropina ou telopeptídeos N-terminais urinários. No entanto, o estudo relatou reduções significativas no apetite, no peso e na massa gorda no grupo sob tratamento, o que questionou o uso de leptina neste grupo de pacientes. Os controlos não tiveram mudanças significativas na pulsatilidade do LH, peso corporal, desenvolvimento folicular ou nas concentrações hormonais ⁶.

Um outro estudo em mulheres com AHF devido a exercício físico excessivo, comparou o uso de metreleptina com o uso de um placebo. Este demonstrou que 7 em cada 10 mulheres recuperaram a menstruação após 9 meses de tratamento com metreleptina, enquanto que apenas 2 das 9 mulheres que receberam placebo recuperaram menstruação. No entanto, no grupo que recebeu tratamento com metreleptina foi observada perda de peso e diminuição da gordura corporal e, portanto, foram realizadas alterações nas doses de metreleptina administradas. Apesar da alteração da dose, as mulheres que receberam metreleptina tiveram uma redução na massa de gordura corporal¹¹³. O estudo não encontrou diferenças na DMO entre os grupos de tratamento, embora o conteúdo mineral ósseo tenha aumentado no grupo de tratamento ¹¹³. Após um período de eliminação de 3 meses, foi realizada uma extensão deste estudo e 6 mulheres optaram por continuar a terapia com metreleptina por mais 12 meses. Os resultados demonstraram que a metreleptina aumentou significativamente a DMO e o conteúdo mineral ósseo na coluna lombar em 4 mulheres que participaram nos dois estudos. Embora as alterações nos níveis hormonais e metabólicos tenham sido insignificantes durante o primeiro ano de terapêutica, verificou-se que a metreleptina aumentou o IGF-I e diminuiu o cortisol e os marcadores de reabsorção óssea, telopeptídeos C-terminais séricos, durante o segundo ano ¹¹⁴.

FERTILIDADE EM MULHERES COM AMENORREIA HIPOTALÂMICA FUNCIONAL

Cerca de 50% das mulheres com anorexia nervosa e com antecedentes de AHF que engravidaram reportam gravidez indesejada, face a 14.6% em mulheres eumenorreicas. Isto pode dever-se ao facto de as mulheres com anorexia nervosa terem ciclos irregulares e por vezes recuperarem ovulação sem haver percepção da mesma ¹¹⁵.

O limite de peso abaixo do qual é considerado que uma mulher adulta está desnutrida é 18,5 kg / m² ⁹. Um IMC extremamente baixo está associado a maior risco de complicações na gravidez ¹¹⁶. Um estudo associou um IMC <20 kg / m² a uma probabilidade quatro vezes maior de parto pré-termo ¹¹⁵. A desnutrição também está associada ao menor peso fetal à nascença ¹¹⁷. Mulheres com anorexia nervosa têm também maior probabilidade de parto prematuro e parto por cesariana ¹¹⁸.

Por outro lado, é possível que mulheres com AHF, e que apesar de aumentarem de peso, diminuam o exercício físico, não recuperam a menstruação possam engravidar.

A GnRH exógena ou a gonadotrofina exógena podem ser eficazes para induzir a ovulação e gravidez em mulheres com AHF. Como a GnRH permite que os mecanismos de feedback pituitário-ovário permaneçam intactos, Martin et al. postularam a GnRH pulsátil como um tratamento ideal de AHF que leva a ciclos menstruais ovulatórios mais fisiológicos com desenvolvimento monofolicular e aumento mínimo de probabilidade gestação múltipla ¹¹⁹.

Filicori et al. realizaram um estudo com 600 ciclos de administração de GnRH pulsátil, dos quais aproximadamente metade eram mulheres com hipogonadotrofismo. As taxas ovulatórias gerais foram de 75%, mas foram mais altas nos subgrupos de amenorreia hipogonadotrófica primária. As taxas de concepção por ciclo foram de 23% nos ciclos ovulatórios. Apenas 3,8% desses ciclos resultaram em gravidez múltipla ⁹.

Schoot et al. objetivaram em 7 mulheres que não possuíam atividade de LH devido a hipofisectomia, deficiência isolada de gonadotrofina ou síndrome de Kallmann e que estavam sob terapia com FSH recombinante, que esta terapia não levava a aumento dos níveis de E2 ⁹. Demonstraram ainda que a administração exógena de FSH e LH em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico demonstrou ser essencial para alcançar o desenvolvimento folicular, ovulação e recuperação da fertilidade, concluindo que a atividade do LH era essencial em indivíduos sem LH endógeno ¹²⁰.

Não existem ensaios clínicos randomizados que tenham avaliado o uso de citrato de clomifeno para o tratamento de infertilidade em mulheres com AHF. A maioria das séries de casos realizadas sobre este tema aponta para a ineficácia da mesma no restabelecimento da função reprodutiva e recuperação dos mecanismos de feedback negativo dependentes de estrogénios. No entanto, um estudo realizado por Djurovic et al. em 17 mulheres que recuperaram de anorexia nervosa, mas não tinham recuperado menstruação, demonstrou que terapia durante 10 dias com citrato de clomifeno induziu menstruação em 9 das 17 mulheres. Todas as 17 tiveram aumentos significativos nos níveis de LH e E2 ⁹.

Um estudo testou a hipótese da kisspeptina restaurar a pulsatilidade do LH e a função gonadal em mulheres com AHF. Foi administrada kisspeptina-54 por infusão constante por 10 horas em doses variáveis em cinco mulheres com AHF. O resultado foi um aumento na pulsatilidade de LH em todas as mulheres, sem que houvesse evidência de dessensibilização dos recetores de kisspeptina ¹²¹.

CONCLUSÃO

A AHF é uma das principais causas de amenorreia primária e secundária. Na presença de uma adolescente ou mulher que reporte oligomenorreia ou amenorreia e na qual seja possível identificar um distúrbio alimentar, prática excessiva de exercício físico, ou um fator desencadeante de stress, a AHF deve ser uma etiologia a considerar.

Porém, como a AHF não se associa diretamente a causas orgânicas ou estruturais, o seu diagnóstico implicar a exclusão das mesmas, facto que o torna um desafio. Deste modo, e como esta etiologia não apresenta um padrão analítico específico e único, a abordagem a uma doente com suspeita de AHF deve ser multidisciplinar.

Relativamente ao tratamento, muitas das mulheres com AHF recuperam a menstruação após correção dos fatores desencadeantes. Isto é, nas mulheres com distúrbios alimentares, nas atletas ou mulheres que realizam exercício físico em excesso, ou nas que desenvolvem AHF devido a stress psicológico o acompanhamento nutricional, a alteração das rotinas de exercício e a terapia cognitivo comportamental, respetivamente, associam-se à retoma de menstruação.

Contudo, em alguns casos, e embora os fatores desencadeantes de AHF tenham sido corrigidos, não existe recuperação da menstruação. Por outro lado, a AHF também pode levar a infertilidade, perda de densidade óssea e incapacidade de atingir o pico de massa óssea e problemas cardíacos. A terapia com estradiol transdérmico associado a progesterona oral cíclica foi associada a aumento de DMO. A terapia com leptina humana recombinante e metreleptina foi também associada a recuperação de menstruação em mulheres que, apesar de previamente à realização de terapia com leptina e metreleptina apresentarem correção dos fatores desencadeantes de AHF, não tinham conseguido menstruar. No entanto, a terapia com leptina e metreleptina associou-se a perda de peso e perda de apetite, pelo que a mesma não está recomendada.

No que concerne a fertilidade em mulheres com AHF, em doentes que apresentaram correção de peso corporal e realizaram terapia cognitivo comportamental, mas não recuperaram menstruação, a administração de GnRH exógena ou de gonadotrofinas exógena (LH e FSH) associou-se a implementação de ciclos ovulatórios os quais permitem a fertilização. A administração de kisspeptina também se associou à recuperação da pulsatilidade de LH. Em suma, as diretrizes para a abordagem a mulheres com AHF já se encontram estabelecidas, não obstante ainda existem algumas questões relacionadas com a influência que cada mecanismo e

neurotransmissores envolvidos desempenham na sua génese, pelo que são necessárias investigações adicionais. Relativamente ao tratamento da AHF, para além da 1ª linha, a qual passa pela correção dos mecanismos desencadeantes ser essencial, as novas terapias que surgem como 2ª linha demonstram ser bastante promissoras. Tanto a terapia com estradiol transdérmico associado a progesterona oral cíclica, como a terapia com GnRH exógeno, Gonadotrofinas exógenas e kisspeptina mostraram eficácia tanto na recuperação de ciclos ovulatórios, como no aumento da DMO.

APÊNDICE

Figuras

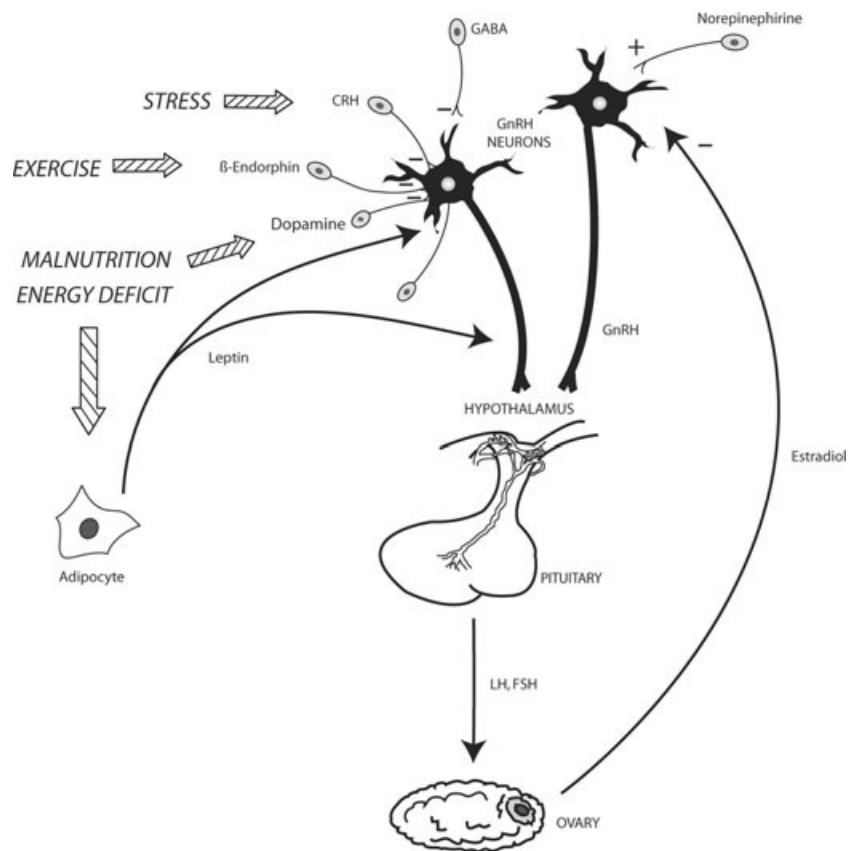


Figura 1 – Regulação da secreção de GnRH

Imagem retirada de: "Golden, N. H., & Carlson, J. L. (2008). The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. Ann N Y Acad Sci, 1135, 163-178. Doi:10.1196/annals.1429.014"

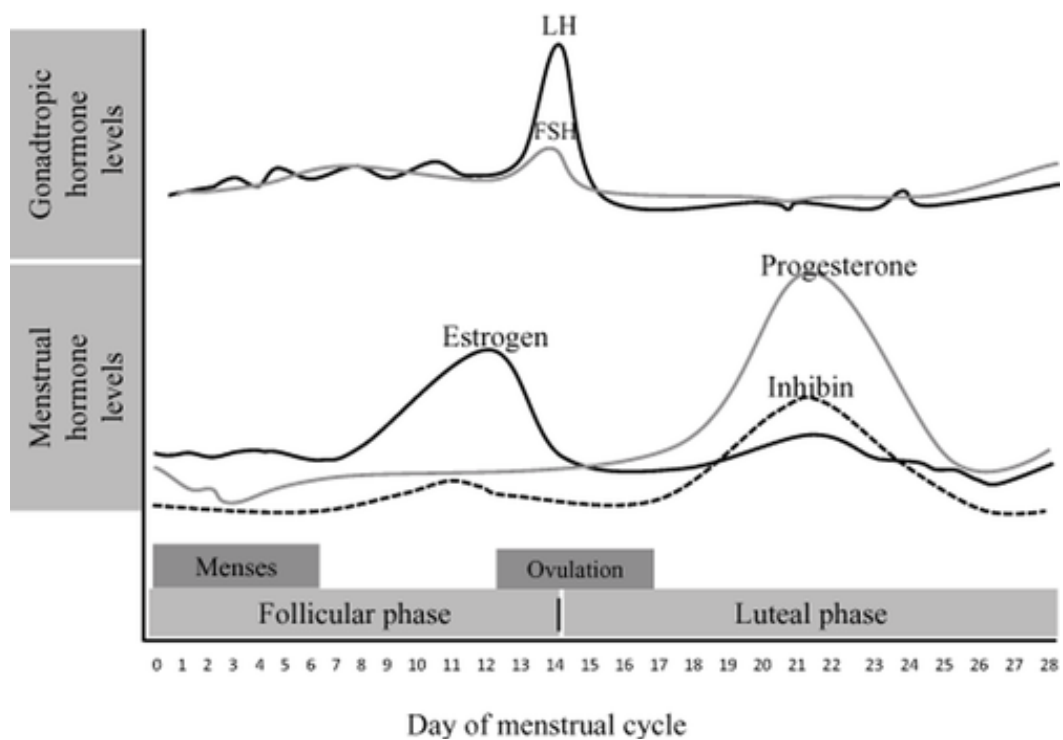


Figura 2 – Variações hormonais durante um ciclo menstrual normal

Imagem retirada de: "Bharadwaj, S., G. Kulkarni, and B. Shen, Menstrual cycle, sex hormones in female inflammatory bowel disease patients with and without surgery. *J Dig Dis*, 2015. **16**(5): p. 245-55."

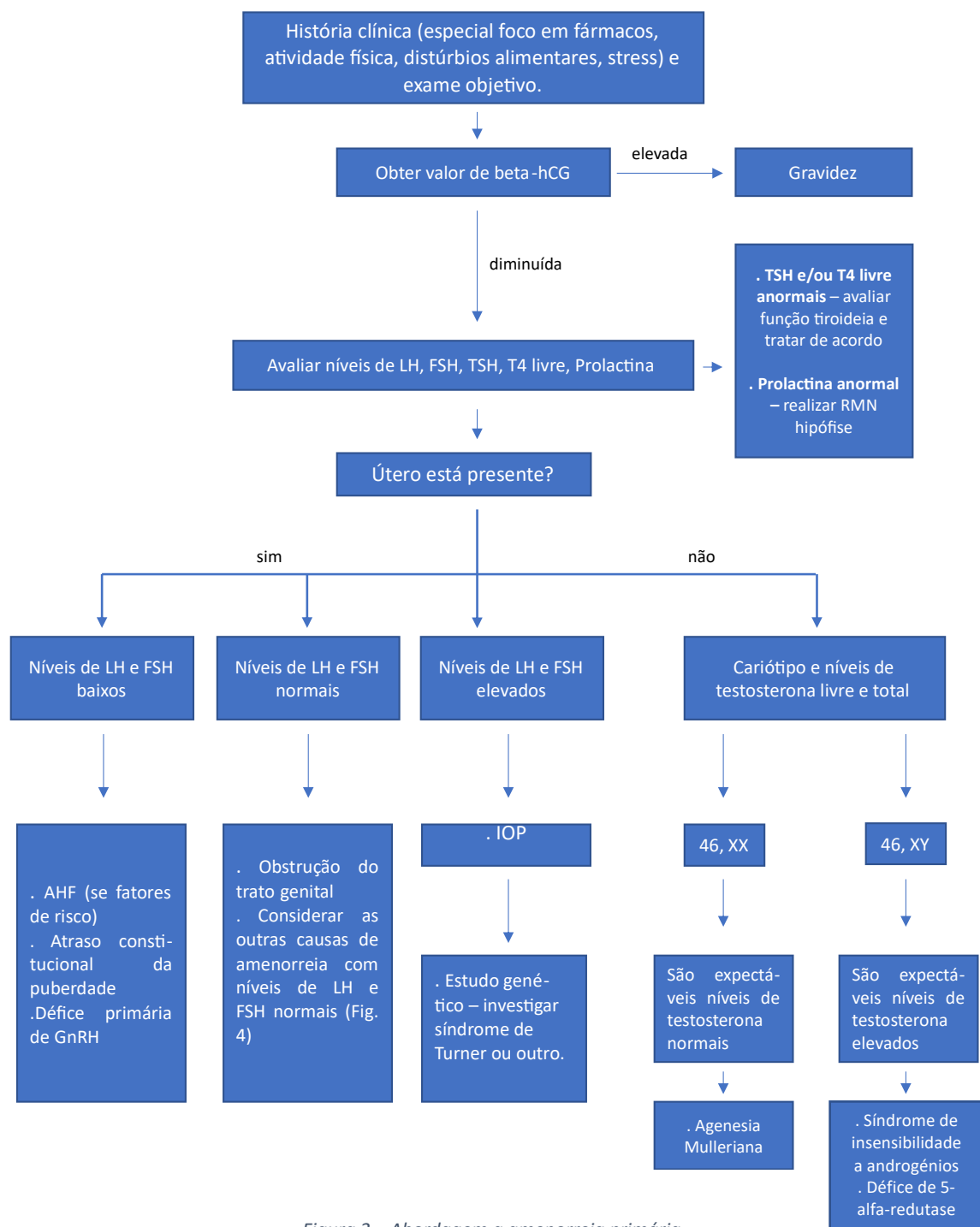


Figura 3 – Abordagem a amenorreia primária

Adaptado de: Klein, D. A., Paradise, S. L., & Reeder, R. M. (2019). Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. Am Fam Physician, 100(1), 39-48



Figura 4 – Abordagem a amenorreia secundária

Adaptado de: "Klein, D. A., Paradise, S. L., & Reeder, R. M. (2019). Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. Am Fam Physician, 100(1), 39-48"

Tabelas

Tabela I - etiologias de amenorreia

Adaptada de adaptada de: Klein, D. A., Paradise, S. L., & Reeder, R. M. (2019). Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. Am Fam Physician, 100(1), 39-48)

Etiologias de amenorreia	Anomalias do trato genital	Adquiridas	Estenose do colo uterino
			Adesões intrauterinas
		Congénitas	Défice alfa-5-redutase
			Septo vaginal transverso
			Agenesia Mulleriana
			Síndrome de insensibilidade a androgénios
			Hímen imperfurado
	Insuficiência ovárica primária	Adquiridas	Autoimune
			Quimioterapia / Radioterapia
		Congénitas	Disgenesia gonadal (não síndrome de Turner)
			Síndrome de Turner
	Distúrbios do Hipotálamo ou Hipófise	Doença Autoimune	
		Exposição a Radiação	
		Atraso constitucional da puberdade	
		Síndrome de sela vazia	
		Hipotalâmica funcional	Distúrbio alimentar
			Exercício físico
			Stress
		Défice de gonadotrofinas	
		Hiperprolactinémia	Adenoma (prolactinoma)
			Doença renal crónica
			Fármacos
			Fisiológica (p.e. gravidez)
		Enfarte (p.e. síndrome de Sheehan)	
		Doença infiltrativa (p.e. sarcoidose)	
		Infeção (p.e. tuberculose, meningite)	
		Trauma ou cirurgia	
		Tumor (primário ou metástase)	
	Outros distúrbios endócrinos	Insuficiência adrenal	
		Tumor secretor de androgénios	
		Síndrome de Cushing	
		Diabetes mellitus (mal controlada)	
		Hiperplasia adrenal congénita de apresentação tardia	
		Síndrome de ovário poliquístico	
		Patologia da tiróide	
	Amenorreia por doença crónica	Doença celíaca	
		Doença inflamatória intestinal	
		Outra doença crónica	
	Fisiológica ou induzida	Amamentação	
		Contraceptivos	
		Androgénios exógenos	
		Menopausa	
		Gravidez	

BIBLIOGRAFIA

1. Laroche E, Bricaire L, Christin-Maitre S. [Diagnosis and management of amenorrhea in adolescent girls]. *Arch Pediatr*. Jul 2013;20(7):817-822.
2. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol*. Dec 2015;126(6):e143-e146.
3. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. Jun 1 2013;87(11):781-788.
4. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. Jul 1 2019;100(1):39-48.
5. Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. Jul 22 2010;363(4):365-371.
6. Sophie Gibson ME, Fleming N, Zuijdewijk C, Dumont T. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. Feb 6 2020;12(Suppl 1):18-27.
7. Genazzani AD, Chierchia E, Santagni S, Rattighieri E, Farinetti A, Lanzoni C. Hypothalamic amenorrhea: from diagnosis to therapeutical approach. *Ann Endocrinol (Paris)*. May 2010;71(3):163-169.
8. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:163-178.
9. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1 2017;102(5):1413-1439.
10. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum Reprod Update*. Apr 2016;22(3):358-381.
11. De Souza MJ, Toombs RJ, Scheid JL, O'Donnell E, West SL, Williams NI. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measures. *Hum Reprod*. Feb 2010;25(2):491-503.
12. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. Nov 2017;234(22):3279-3297.
13. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Mar 2016;4(3):254-264.
14. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci*. Apr 2011;124(3-4):229-236.
15. Bharadwaj S, Kulkarni G, Shen B. Menstrual cycle, sex hormones in female inflammatory bowel disease patients with and without surgery. *J Dig Dis*. May 2015;16(5):245-255.
16. Son WY, Das M, Shalom-Paz E, Holzer H. Mechanisms of follicle selection and development. *Minerva Ginecol*. Apr 2011;63(2):89-102.
17. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*. Jul-Aug 2008;15(4 Pt 1):603-612.
18. Kurbel S. A phase plane graph based model of the ovulatory cycle lacking the "positive feedback" phenomenon. *Theor Biol Med Model*. Aug 7 2012;9:35.
19. Herbison AE. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol*. Aug 2016;12(8):452-466.
20. Livadas S, Chrousos GP. Control of the onset of puberty. *Curr Opin Pediatr*. Aug 2016;28(4):551-558.
21. McCarthy MM. A piece in the puzzle of puberty. *Nat Neurosci*. Mar 2013;16(3):251-253.
22. Lacroix AE, Gondal H, Langaker MD. Physiology, Menarche. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

23. Terasawa E. Mechanism of pulsatile GnRH release in primates: Unresolved questions. *Mol Cell Endocrinol*. Dec 1 2019;498:110578.
24. Bomba M, Gambera A, Bonini L, et al. Endocrine profiles and neuropsychologic correlates of functional hypothalamic amenorrhea in adolescents. *Fertil Steril*. Apr 2007;87(4):876-885.
25. Pauli SA, Berga SL. Athletic amenorrhea: energy deficit or psychogenic challenge? *Ann N Y Acad Sci*. Sep 2010;1205:33-38.
26. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest*. Nov 2014;37(11):1049-1056.
27. Rodriguez-Pacheco F, Martinez-Fuentes AJ, Tovar S, et al. Regulation of pituitary cell function by adiponectin. *Endocrinology*. Jan 2007;148(1):401-410.
28. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL, Norman RJ. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction*. Nov 2005;130(5):583-597.
29. Michopoulos V, Mancini F, Loucks TL, Berga SL. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. Jun 2013;99(7):2084-2091.e2081.
30. Schneider LF, Warren MP. Functional hypothalamic amenorrhea is associated with elevated ghrelin and disordered eating. *Fertil Steril*. Dec 2006;86(6):1744-1749.
31. Scheid JL, Williams NI, West SL, VanHeest JL, De Souza MJ. Elevated PYY is associated with energy deficiency and indices of subclinical disordered eating in exercising women with hypothalamic amenorrhea. *Appetite*. Feb 2009;52(1):184-192.
32. Ackerman KE, Misra M. Bone health and the female athlete triad in adolescent athletes. *Phys Sportsmed*. Feb 2011;39(1):131-141.
33. Warren MP, Chua AT. Exercise-induced amenorrhea and bone health in the adolescent athlete. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:244-252.
34. Nose-Ogura S, Harada M, Hiraike O, Osuga Y, Fujii T. Management of the female athlete triad. *J Obstet Gynaecol Res*. Jun 2018;44(6):1007-1014.
35. Ackerman KE, Patel KT, Guereca G, Pierce L, Herzog DB, Misra M. Cortisol secretory parameters in young exercisers in relation to LH secretion and bone parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jan 2013;78(1):114-119.
36. Ackerman KE, Slusarz K, Guereca G, et al. Higher ghrelin and lower leptin secretion are associated with lower LH secretion in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and controls. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Apr 1 2012;302(7):E800-806.
37. Scheid JL, De Souza MJ, Hill BR, Leidy HJ, Williams NI. Decreased luteinizing hormone pulse frequency is associated with elevated 24-hour ghrelin after calorie restriction and exercise in premenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Jan 1 2013;304(1):E109-116.
38. Scheid JL, De Souza MJ. Menstrual irregularities and energy deficiency in physically active women: the role of ghrelin, PYY and adipocytokines. *Med Sport Sci*. 2010;55:82-102.
39. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Warenik-Szymankiewicz A, Genazzani AR. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecol Endocrinol*. Jan 2008;24(1):4-11.
40. Williams NI, Leidy HJ, Hill BR, Lieberman JL, Legro RS, De Souza MJ. Magnitude of daily energy deficit predicts frequency but not severity of menstrual disturbances associated with exercise and caloric restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Jan 1 2015;308(1):E29-39.
41. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, Sanborn CF, Sundgot-Borgen J, Warren MP. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc*. Oct 2007;39(10):1867-1882.

42. Barrack MT, Gibbs JC, De Souza MJ, et al. Higher incidence of bone stress injuries with increasing female athlete triad-related risk factors: a prospective multisite study of exercising girls and women. *Am J Sports Med.* Apr 2014;42(4):949-958.
43. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, et al. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad--Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *Br J Sports Med.* Apr 2014;48(7):491-497.
44. Michopoulos V, Embree M, Reding K, et al. CRH receptor antagonism reverses the effect of social subordination upon central GABAA receptor binding in estradiol-treated ovariectomized female rhesus monkeys. *Neuroscience.* Oct 10 2013;250:300-308.
45. Berga SL. Stress and reproduction: a tale of false dichotomy? *Endocrinology.* Mar 2008;149(3):867-868.
46. Edozien LC. Mind over matter: psychological factors and the menstrual cycle. *Curr Opin Obstet Gynecol.* Aug 2006;18(4):452-456.
47. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea--an update. *J Clin Endocrinol Metab.* Mar 2015;100(3):812-824.
48. Liu JH, Bill AH. Stress-associated or functional hypothalamic amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:179-184.
49. Pielecka-Fortuna J, Chu Z, Moenter SM. Kisspeptin acts directly and indirectly to increase gonadotropin-releasing hormone neuron activity and its effects are modulated by estradiol. *Endocrinology.* Apr 2008;149(4):1979-1986.
50. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B, Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatility in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrine.* Dec 2020;70(3):635-643.
51. Podfigurna A, Szeliga A, B. M. Serum kisspeptin and corticotropin-releasing hormone levels in patients with functional hypothalamic amenorrhea. 2020
;Gynecol. Reprod. Endocrinol. Metab. 2020;1(1):37-42.
52. Jayasena CN, Nijher GM, Chaudhri OB, et al. Subcutaneous injection of kisspeptin-54 acutely stimulates gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea, but chronic administration causes tachyphylaxis. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 2009;94(11):4315-4323.
53. Jayasena CN, Nijher GM, Abbara A, et al. Twice-weekly administration of kisspeptin-54 for 8 weeks stimulates release of reproductive hormones in women with hypothalamic amenorrhea. *Clin Pharmacol Ther.* Dec 2010;88(6):840-847.
54. Meczekalski B, Katulski K, Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Genazzani AD. Spontaneous endogenous pulsatile release of kisspeptin is temporally coupled with luteinizing hormone in healthy women. *Fertil Steril.* May 2016;105(5):1345-1350.e1342.
55. Dhillon WS, Chaudhri OB, Thompson EL, et al. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct 2007;92(10):3958-3966.
56. Caronia LM, Martin C, Welt CK, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* Jan 20 2011;364(3):215-225.
57. Balasubramanian R, Dwyer A, Seminara SB, Pitteloud N, Kaiser UB, Crowley WF, Jr. Human GnRH deficiency: a unique disease model to unravel the ontogeny of GnRH neurons. *Neuroendocrinology.* 2010;92(2):81-99.
58. Cohen LE. Genetic disorders of the pituitary. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* Feb 2012;19(1):33-39.
59. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* Nov 2008;90(5 Suppl):S219-225.
60. Mendoza N, Motos MA. Androgen insensitivity syndrome. *Gynecol Endocrinol.* Jan 2013;29(1):1-5.
61. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* Feb 5 2009;360(6):606-614.

62. De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, et al. 2014 Female Athlete Triad Coalition consensus statement on treatment and return to play of the female athlete triad: 1st International Conference held in San Francisco, CA, May 2012, and 2nd International Conference held in Indianapolis, IN, May 2013. *Clin J Sport Med*. Mar 2014;24(2):96-119.
63. Robin G, Gallo C, Catteau-Jonard S, et al. Polycystic Ovary-Like Abnormalities (PCO-L) in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov 2012;97(11):4236-4243.
64. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. Jun 2018;131(6):e157-e171.
65. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod*. Nov 2011;26(11):3123-3129.
66. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 1 2018;103(4):1233-1257.
67. Kimmel MC, Ferguson EH, Zerwas S, Bulik CM, Meltzer-Brody S. Obstetric and gynecologic problems associated with eating disorders. *Int J Eat Disord*. Mar 2016;49(3):260-275.
68. Thangavelu K, Geetanjali S. Menstrual disturbance and galactorrhea in people taking conventional antipsychotic medications. *Exp Clin Psychopharmacol*. Nov 2006;14(4):459-460.
69. Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P, Dimopoulos KD, Vrachnis N, Creatsas G. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci*. Sep 2010;1205:23-32.
70. Cabrejas Gómez Mdel C, Vicente Vicente M, Antón Miguel M, Urcelay Rojo M. Late-diagnosed Kallmann syndrome. *Endocrinol Nutr*. Feb 2015;62(2):106-108.
71. Santoro N. Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov 2011;96(11):3281-3288.
72. Nichols JF, Rauh MJ, Barrack MT, Barkai HS, Pernick Y. Disordered eating and menstrual irregularity in high school athletes in lean-build and nonlean-build sports. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. Aug 2007;17(4):364-377.
73. Weiss Kelly AK, Hecht S. The Female Athlete Triad. *Pediatrics*. Aug 2016;138(2).
74. Beals KA, Hill AK. The prevalence of disordered eating, menstrual dysfunction, and low bone mineral density among US collegiate athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. Feb 2006;16(1):1-23.
75. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. Jul 2016;106(1):6-15.
76. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Jun 2006;20(2):235-244.
77. Passos I, Britto RL. Diagnosis and treatment of müllerian malformations. *Taiwan J Obstet Gynecol*. Mar 2020;59(2):183-188.
78. Choussein S, Nasioudis D, Schizas D, Economopoulos KP. Mullerian dysgenesis: a critical review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. Jun 2017;295(6):1369-1381.
79. Fong HF, Divasta AD, Difabio D, Ringelheim J, Jonas MM, Gordon CM. Prevalence and predictors of abnormal liver enzymes in young women with anorexia nervosa. *J Pediatr*. Aug 2008;153(2):247-253.
80. Rosen E, Sabel AL, Brinton JT, Catanach B, Gaudiani JL, Mehler PS. Liver dysfunction in patients with severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. Feb 2016;49(2):151-158.
81. Singhal V, de Lourdes Eguiguren M, Eisenbach L, et al. Body composition, hemodynamic, and biochemical parameters of young female normal-weight oligo-amenorrheic and eumenorrheic athletes and nonathletes. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(4):264-271.

82. Rosner W, Hankinson SE, Sluss PM, Vesper HW, Wierman ME. Challenges to the measurement of estradiol: an endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* Apr 2013;98(4):1376-1387.
83. Huang W, Molitch ME. Evaluation and management of galactorrhea. *Am Fam Physician.* Jun 1 2012;85(11):1073-1080.
84. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 2011;96(2):273-288.
85. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 2007;92(2):405-413.
86. Tosi F, Fiers T, Kaufman JM, et al. Implications of Androgen Assay Accuracy in the Phenotyping of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 2016;101(2):610-618.
87. Tran ND, Cedars MI, Rosen MP. The role of anti-müllerian hormone (AMH) in assessing ovarian reserve. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec 2011;96(12):3609-3614.
88. Christiansen SC, Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Does AMH Reflect Follicle Number Similarly in Women with and without PCOS? *PLoS One.* 2016;11(1):e0146739.
89. Kushnir VA, Halevy N, Barad DH, Albertini DF, Gleicher N. Relative importance of AMH and androgens changes with aging among non-obese women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* Jul 9 2015;8:45.
90. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet.* Sep 11 2010;376(9744):911-921.
91. Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure. *J Fam Plann Reprod Health Care.* Jan 2011;37(1):35-42.
92. Pinola P, Piltonen TT, Puurunen J, et al. Androgen Profile Through Life in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 2015;100(9):3400-3407.
93. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Apr 2008;93(4):1105-1120.
94. Trombetti A, Richert L, Herrmann FR, Chevalley T, Graf JD, Rizzoli R. Selective determinants of low bone mineral mass in adult women with anorexia nervosa. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:897193.
95. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome--one century later. *Fertil Steril.* Apr 2008;89(4):759-779.
96. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health.* 2019;11:191-198.
97. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* Apr-Jun 2014;17(2):225-242.
98. Ackerman KE, Nazem T, Chapko D, et al. Bone microarchitecture is impaired in adolescent amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and nonathletic controls. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct 2011;96(10):3123-3133.
99. Mitchell DM, Tuck P, Ackerman KE, et al. Altered trabecular bone morphology in adolescent and young adult athletes with menstrual dysfunction. *Bone.* Dec 2015;81:24-30.
100. Ackerman KE, Cano Sokoloff N, G DENM, Clarke HM, Lee H, Misra M. Fractures in Relation to Menstrual Status and Bone Parameters in Young Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* Aug 2015;47(8):1577-1586.
101. De Souza MJ, West SL, Jamal SA, Hawker GA, Gundberg CM, Williams NI. The presence of both an energy deficiency and estrogen deficiency exacerbate alterations of bone metabolism in exercising women. *Bone.* Jul 2008;43(1):140-148.

102. Gibbs JC, Nattiv A, Barrack MT, et al. Low bone density risk is higher in exercising women with multiple triad risk factors. *Med Sci Sports Exerc.* Jan 2014;46(1):167-176.
103. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug 2006;91(8):2931-2937.
104. Dempfle A, Herpertz-Dahlmann B, Timmesfeld N, et al. Predictors of the resumption of menses in adolescent anorexia nervosa. *BMC Psychiatry.* Nov 15 2013;13:308.
105. Lagowska K, Kapczuk K, Jeszka J. Nine-month nutritional intervention improves restoration of menses in young female athletes and ballet dancers. *J Int Soc Sports Nutr.* 2014;11(1):52.
106. Mallinson RJ, Williams NI, Olmsted MP, Scheid JL, Riddle ES, De Souza MJ. A case report of recovery of menstrual function following a nutritional intervention in two exercising women with amenorrhea of varying duration. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10:34.
107. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820945854.
108. El Ghoch M, Calugi S, Chignola E, Bazzani PV, Dalle Grave R. Body fat and menstrual resumption in adult females with anorexia nervosa: a 1-year longitudinal study. *J Hum Nutr Diet.* Oct 2016;29(5):662-666.
109. Jacoangeli F, Masala S, Staar Mezzasalma F, et al. Amenorrhea after weight recover in anorexia nervosa: role of body composition and endocrine abnormalities. *Eat Weight Disord.* Mar 2006;11(1):e20-26.
110. Tranoulis A, Georgiou D, Soldatou A, Triantafyllidi V, Loutradis D, Michala L. Poor sleep and high anxiety levels in women with functional hypothalamic amenorrhoea: A wake-up call for physicians? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* Jul 2019;3:100035.
111. Strokosch GR, Friedman AJ, Wu SC, Kamin M. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. *J Adolesc Health.* Dec 2006;39(6):819-827.
112. Misra M, Katzman D, Miller KK, et al. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res.* Oct 2011;26(10):2430-2438.
113. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Apr 19 2011;108(16):6585-6590.
114. Sienkiewicz E, Magkos F, Aronis KN, et al. Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women. *Metabolism.* Sep 2011;60(9):1211-1221.
115. Hoffman ER, Zerwas SC, Bulik CM. Reproductive issues in anorexia nervosa. *Expert Rev Obstet Gynecol.* Jul 2011;6(4):403-414.
116. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update.* May-Jun 2006;12(3):193-207.
117. Koubaa S, Hällström T, Lindholm C, Hirschberg AL. Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Obstet Gynecol.* Feb 2005;105(2):255-260.
118. Mazer-Poline C, Fornari V. Anorexia nervosa and pregnancy: having a baby when you are dying to be thin--case report and proposed treatment guidelines. *Int J Eat Disord.* May 2009;42(4):382-384.
119. Dwyer AA, Smith N, Quinton R. Psychological Aspects of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:353.
120. Rinaldi L, Selman H. Profile of follitropin alpha/lutropin alpha combination for the stimulation of follicular development in women with severe luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone deficiency. *Int J Womens Health.* 2016;8:169-179.
121. Jayasena CN, Abbbara A, Veldhuis JD, et al. Increasing LH pulsatility in women with hypothalamic amenorrhoea using intravenous infusion of Kisspeptin-54. *J Clin Endocrinol Metab.* Jun 2014;99(6):E953-961.