EPIDEMIOLOGIA, INTERVENÇÕES, CASOS CLÍNICOS E POLÍTICAS DE SAÚDE

Edição XXX

SAÚDE DA MULHER

Capítulo 34

AMENORREIA PRIMÁRIA: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E PRINCIPAIS ETIOLOGIAS

PEDRO HENRIQUE MORETTI PEPATO[1]
BRUNO PELLOZO CERQUEIRA[1]
JÚLIA FERREIRA ROCHA[1]

[1]Discente. Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Palavras-chave: *Amenorreia Primária; Síndrome de Turner; Hipogonadismo Hipogonadotrófico.*

DOI 10.59290/0019200496

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A amenorreia é definida como a ausência de menstruação e pode ser classificada, quanto ao momento de sua manifestação, em primária ou secundária. Considera-se amenorreia primária a ausência de menarca até os 15 anos de idade na presença de crescimento e desenvolvimento puberal normais; alternativamente, a investigação deve ser iniciada já aos 13 anos caso não haja qualquer caractere sexual secundário, como o broto mamário (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2024).

Algumas pacientes com caracteres sexuais secundários presentes podem apresentar amenorreia associada a dor pélvica cíclica antes mesmo dos 15 anos, quadro que deve prontamente levantar a suspeita de obstrução do trato de saída genital e motivar avaliação antecipada.

Embora muitas etiologias sejam compartilhadas com a amenorreia secundária, determinadas condições são particularmente características da apresentação primária, sobretudo anomalias congênitas do trato genital, disgenesias gonadais e algumas diferenças do desenvolvimento sexual, o que confere um fluxo de raciocínio e diagnóstico próprio (KRIPLANI *et al.,* 2017).

A identificação de amenorreia primária deve sempre motivar investigação etiológica completa, tanto pelo impacto reprodutivo quanto pelas repercussões sistêmicas de diversas de suas causas, como as ósseas, cardiovasculares e oncológicas.

Este capítulo tem como objetivo revisar as principais etiologias da amenorreia primária, organizadas segundo o nível anatômico e funcional do acometimento e os principais mecanismos fisiopatológicos e anatômicos envolvidos, descrever as formas de apresentação clínica mais relevantes para o diagnóstico diferencial e sistematizar a abordagem diagnóstica inicial, com ênfase na avaliação da presença do útero, do desenvolvimento mamário e da dosagem do hormônio folículo-estimulante (FSH) como eixos estruturantes da investigação.

PRINCIPAIS ETIOLOGIAS DA AMENORREIA PRIMÁRIA

Uma abordagem lógica para a mulher com amenorreia, seja ela primária ou secundária, consiste em considerar os distúrbios segundo o nível de controle do ciclo menstrual: hipotálamo e hipófise, ovário, e útero e vagina.

A essa organização somam-se as alterações de receptores esteroides e as deficiências enzimáticas da esteroidogênese, que também respondem por casos de amenorreia primária, atuando tanto no nível ovariano quanto no adrenal.

A distribuição das etiologias da amenorreia primária varia conforme a população estudada e o contexto de atendimento. Em uma série retrospectiva de 295 pacientes acompanhadas em um centro de endocrinologia ginecológica na Tailândia, a agenesia mülleriana foi a causa mais frequente, correspondendo a 39,7% dos casos, seguida pela disgenesia gonadal, incluindo a síndrome de Turner, em 35,3%, e pelo hipogonadismo hipogonadotrófico, em 9,2%.

Entre as pacientes com disgenesia gonadal, 67,0% apresentavam cariótipo anormal, sendo identificados cariótipo 45,X, mosaicismos e outras alterações cromossômicas. Outras etiologias incluíram a síndrome de insensibilidade androgênica completa, a síndrome dos ovários policísticos e diferentes causas anatômicas, endócrinas e hipotalâmico-hipofisárias menos frequentes (TANMAHASAMUT *et al*., 2012), conforme a **Tabela 34.1**.

Estudos posteriores, conduzidos em diferentes contextos geográficos, confirmam de modo geral esse padrão de distribuição, ainda que a tuberculose pélvica surja como causa relevante de amenorreia primária em regiões de alta incidência dessa infecção (KRIPLANI *et al*., 2017).

Tabela 34.1 Principais causas de amenorreia primária e frequência relativa

Categoria	Etiologia	Frequência aproximada
Anatômica	Agenesia mülleriana	39,7%
Ovariana	Disgenesia gonadal (incluindo síndrome de Turner)	35,3%
Hipotalâmico-hipofisária	Hipogonadismo hipogonadotrófico	9,2%
Outras	Síndrome de insensibilidade androgênica completa	5,4%
Ovariana	Síndrome dos ovários policísticos / SOMP	1,4%
Diversas	Outras causas (hímen imperfurado, hiperprolactinemia, tumores hipofisários, hiperplasia adrenal congênita, hipotireoidismo, lesões do sistema nervoso central e outras)	9,0%

Fonte: TANMAHASAMUT *et al*. (2012).

Disgenesia gonadal e insuficiência ovariana primária

A disgenesia gonadal constitui uma das causas mais frequentes de amenorreia primária, decorrendo de anormalidades cromossômicas ou genéticas que resultam em depleção precoce de oócitos e folículos ovarianos.

Nessas pacientes, os níveis séricos de FSH encontram-se caracteristicamente elevados, em razão da ausência de retroalimentação negativa exercida pelo estradiol e pela inibina B ovarianos.

A síndrome de Turner responde pela maior parte desses casos, sendo o cariótipo 45,X encontrado em 40% a 50% das pacientes; nas demais, observam-se mosaicismos, mais comumente 45,X/46,XX.

A perda dos oócitos decorre de apoptose acelerada, em geral já intraútero, com substituição progressiva do parênquima ovariano por tecido fibroso, de forma que a ausência de função ovariana compromete o desenvolvimento puberal e a maturação dos caracteres sexuais secundários, enquanto o útero e as tubas, derivados dos ductos Müllerianos, permanecem anatomicamente presentes.

Pacientes com cariótipo em mosaico apresentam maior probabilidade de puberdade e menarca espontâneas do que aquelas com cariótipo 45,X, ainda que a gestação espontânea permaneça pouco provável mesmo nesses casos; recomenda-se, adicionalmente, rastreamento de comorbidades cardiovasculares — em especial coarctação de aorta —, auditivas e autoimunes ao longo de toda a vida dessas pacientes (GRAVHOLT *et al.,* 2024).

A presença de material do cromossomo Y no cariótipo — como ocorre em mosaicismos 45,X/46,XY — eleva consideravelmente o risco de desenvolvimento de gonadoblastoma nas gônadas disgenéticas, achado que também se aplica à disgenesia gonadal pura 46,XY (síndrome de Swyer).

Nesta última, de prevalência estimada em 1 a cada 100.000 nascimentos, a gônada em fita não secreta hormônio antimülleriano, permitindo a persistência de estruturas müllerianas e a manutenção de fenótipo feminino; mutações em SRY, NR5A1, DHH, FOG2/ZFPM2 e WT1 já foram implicadas em sua etiologia (BASTIAN *et al.,* 2015; BUONOCORE *et al.,* 2019).

Em séries recentes de pacientes fenotipicamente femininas com material do cromossomo Y, a disgenesia gonadal pura 46,XY foi a etiologia associada ao maior risco de tumor de células germinativas, o que reforça a indicação de gonadectomia profilática visando reduzir o risco neoplásico (LU; LUO; WANG, 2022).

Uma parcela dos casos de disgenesia gonadal 46,XX decorre de herança autossômica

recessiva, associada a mutações em genes envolvidos na recombinação homóloga e no reparo de danos ao DNA durante a meiose, como SYCE1, os componentes do complexo da coesina, MCM8, MCM9, SPIDR e PSMC3IP/HOP2, muitos deles identificados por meio de sequenciamento de nova geração (DE VRIES *et al*., 2014; CABURET *et al.,* 2014; WOOD-TRAGESER *et al.,* 2014; ALASIRI *et al.,* 2015; SMIRIN-YOSEF *et al.,* 2017; ZANGEN *et al.,* 2011).

Já a insuficiência ovariana primária (IOP) com cariótipo 46,XX normal é definida perda da atividade ovariana antes dos 40 anos. Embora se apresente predominantemente como amenorreia secundária, pode manifestar-se como amenorreia primária, sendo suas causas quimioterapia, radioterapia, ooforite autoimune ainda na infância, pré-mutação do gene FMR1 e diversas mutações genéticas específicas, cujo espectro tem se ampliado com o uso crescente de sequenciamento genético (TUCKER et al., 2016).

Agenesia mülleriana (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)

A agenesia mülleriana, também conhecida como agenesia vaginal ou síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), refere-se à ausência congênita da vagina, com desenvolvimento uterino variável e é uma das causas mais comuns de amenorreia primária.

Decorre de agenesia ou hipoplasia do sistema de ductos müllerianos e, na maioria dos casos, acompanha-se de agenesia cervical e uterina; entretanto, 7% a 10% das pacientes apresentam útero rudimentar, porém funcional, com endométrio ativo, o que pode originar dor pélvica cíclica por acúmulo retrógrado de sangue menstrual.

A incidência estimada é de 1 a cada 4.500 a 5.000 nascidos do sexo feminino, e mutações heterozigóticas em WNT4 respondem por pequena parcela dos casos (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2018).

O diagnóstico diferencial da agenesia mülleriana inclui a insensibilidade androgênica completa, o septo vaginal transverso baixo e a agenesia isolada de útero e vagina, sendo a dosagem de testosterona sérica total um dos principais elementos distintivos: valores em faixa feminina normal são compatíveis com agenesia mülleriana, enquanto valores em faixa masculina sugerem insensibilidade androgênica.

A confirmação do diagnóstico e a caracterização anatômica das estruturas müllerianas residuais são realizadas por ultrassonografia pélvica e, quando necessário, ressonância magnética.

A investigação deve incluir avaliação do trato urinário, devido à frequência de anomalias renais associadas. O impacto psicológico do diagnóstico não deve ser subestimado, e todas as pacientes devem receber aconselhamento apropriado, com encaminhamento a grupos de apoio quando disponíveis; a dilatação vaginal não cirúrgica representa a abordagem de primeira linha para a criação de neovagina, permitindo sucesso anatômico e funcional em 90% a 96% das pacientes adequadamente orientadas e emocionalmente preparadas, reservando-se a correção cirúrgica aos casos refratários.

Do ponto de vista reprodutivo, a utilização de gestação de substituição com oócitos próprios tem se mostrado alternativa bem-sucedida para essas pacientes (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2018).

Atraso constitucional da puberdade e amenorreia hipotalâmica funcional

O atraso fisiológico da puberdade — que engloba o atraso constitucional, doenças sistêmicas crônicas e enfermidades agudas também pode ser causa de amenorreia primária.

Diferentemente do que se observa no sexo masculino, em que o atraso constitucional da puberdade é relativamente comum e frequentemente familiar, esse quadro é cerca de cinco vezes menos frequente em meninas, devendo ser considerado diagnóstico de exclusão após afastadas causas orgânicas (KRIPLANI *et al.,* 2017).

A amenorreia hipotalâmica funcional caracteriza-se pela supressão funcional da secreção pulsátil de GnRH, com redução da secreção de gonadotrofinas e consequente hipoestrogenismo.

Laboratorialmente, observam-se concentrações baixas ou baixo-normais de LH e FSH, frequentemente com LH desproporcionalmente reduzido em relação ao FSH e estradiol baixo. Transtornos alimentares, baixa disponibilidade energética, exercício físico intenso e estresse psicológico podem contribuir isolada ou conjuntamente para sua fisiopatologia.

O diagnóstico é de exclusão, após afastadas causas anatômicas, endócrinas e orgânicas de hipogonadismo. A Diretriz da *Endocrine Society* recomenda avaliação para transtornos alimentares, disfunção tireoidiana e hiperprolactinemia antes de se firmar esse diagnóstico, bem como monitorização da densidade mineral óssea nas pacientes com amenorreia igual ou superior a seis meses (GORDON *et al*., 2017).

O hipoestrogenismo prolongado da amenorreia hipotalâmica funcional compromete a aquisição de massa óssea, sobretudo quando instalado na adolescência — período crítico para o pico de massa óssea.

Em adolescentes com anorexia nervosa, a reposição estrogênica fisiológica, em contraste com formulações contraceptivas combinadas convencionais, mostrou-se capaz de aumentar significativamente a densidade mineral óssea, o que reforça a recomendação de terapia estroprogestativa nas pacientes que não conseguem restabelecer o equilíbrio energético ou que optam por manter o padrão de exercício físico (MISRA *et al.,* 2011).

Deficiência isolada de GnRH e hipogonadismo hipogonadotrófico congênito

A deficiência isolada e congênita do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) constitui causa rara de amenorreia primária, ainda que séries provenientes de centros de referência acadêmica reportem prevalência de até 5% entre as pacientes investigadas — número que reflete viés de encaminhamento, já que dados de base populacional finlandesa estimam incidência de apenas 1 a cada 125.000 mulheres (LAITINEN *et al.,* 2011).

Quando associada à anosmia ou hiposmia, por migração embrionária incompleta dos neurônios secretores de GnRH a partir do placódio olfatório, a condição recebe a denominação de síndrome de Kallmann.

Nessas pacientes, observam-se concentrações séricas baixas e pulsáteis de gonadotrofinas, em padrão pré-puberal, sendo o quadro frequentemente de difícil distinção clínica em relação ao atraso constitucional da puberdade. A herança pode ser autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X, com múltiplos genes já implicados em sua etiologia (BOEHM *et al.,* 2015).

O manejo contemporâneo enfatiza diagnóstico e indução puberal oportunos, com benefícios sobre a saúde óssea, metabólica e psicossocial das pacientes, além de opções de indução da fertilidade quando desejada (YOUNG *et al.,* 2019).

Síndrome dos ovários policísticos/ Síndrome metabólica ovariana poliendócrina

Embora a síndrome dos ovários policísticos (SOP), recentemente nomeada Síndrome metabólica ovariana poliendócrina (SOMP), manifeste-se tipicamente como oligomenorreia ou amenorreia secundária de início peripuberal,

pode ocasionalmente manifestar-se como amenorreia primária.

As pacientes com SOMP que se apresentam com amenorreia primária tendem a exibir concentrações androgênicas mais elevadas e maior prevalência de sobrepeso em comparação às demais pacientes com SOMP, embora a maioria delas apresente, na verdade, menarca discretamente precoce, seguida de irregularidade menstrual progressiva (RACHMIEL *et al.,* 2008).

O diagnóstico de SOMP exige a presença de dois critérios entre: hiperandrogenismo clínico ou bioquímico associado, irregularidade menstrual ou presença de ovários policísticos; excluídas outras causas para essas manifestações (TEEDE *et al.,* 2026).

No entanto, diretrizes recentes reforçam esses critérios, mas recomendam cautela diagnóstica adicional durante a adolescência, período de sobreposição fisiológica com irregularidades menstruais transitórias (TEEDE *et al.,* 2023).

Entre as causas raras de hiperandrogenismo e amenorreia primária que podem mimetizar a SOMP, destacam-se as síndromes de resistência insulínica grave — tipo A, por mutações no receptor de insulina, e tipo B, por autoanticorpos contra esse receptor —, ambas caracterizadas por acantose nigricans, hiperinsulinemia acentuada e hiperandrogenismo, frequentemente confundidas com SOMP clássica até que a gravidade da resistência insulínica seja reconhecida (UNLUHIZARCI; KARACA; KELESTIMUR, 2021).

De modo semelhante, as síndromes lipodistróficas graves, generalizadas ou parciais, cursam com hiperinsulinemia compensatória, hiperandrogenismo e disfunção do eixo gonadotrófico, podendo se manifestar como amenorreia primária associada a alterações metabólicas marcantes, como hipertrigliceridemia grave e esteatose hepática (ZAMMOURI *et al*., 2022).

Distúrbios do trato de saída: hímen imperfurado e septo vaginal transverso

As anomalias congênitas do trato reprodutivo obstrutivo têm como característica principal a dor pélvica ou abdominal baixa cíclica frequentemente associada, decorrente do acúmulo retrógrado de sangue menstrual — hematocolpo ou hematométrio.

O hímen imperfurado representa o defeito mais simples desse grupo, podendo associar-se a massa perirretal palpável por sequestro de sangue vaginal; seu diagnóstico é eminentemente clínico, ao exame físico, e sua correção cirúrgica é geralmente simples e definitiva.

O septo vaginal transverso, por sua vez, pode localizar-se em qualquer nível entre o anel himenal e o colo uterino, determinando quadro clínico semelhante ao do hímen imperfurado após a menarca (KRIPLANI *et al.,* 2017).

Insensibilidade androgênica completa e deficiência de 5-alfa-redutase

A síndrome de insensibilidade androgênica (Síndrome de Morris) completa é distúrbio recessivo ligado ao X no qual indivíduos com cariótipo 46,XY apresentam fenótipo feminino normal, em decorrência de defeito no receptor androgênico que confere resistência periférica à ação da testosterona.

Os testículos, frequentemente palpáveis na região labial ou inguinal, mantêm produção normal de hormônio antimülleriano, promovendo regressão completa das estruturas müllerianas — tubas uterinas, útero e terço superior da vagina.

Na puberdade, ocorre desenvolvimento mamário por aromatização periférica de andrógenos, ainda que com aréolas pálidas e pelos pubianos e axilares escassos. O diagnóstico apoia-se na ausência de útero e terço superior da vagina à ultrassonografia pélvica, em concentrações séricas de testosterona compatíveis com a faixa masculina e em cariótipo 46,XY.

Em razão do risco aumentado de tumor de células germinativas, quando os testículos permanecem intra-abdominais, principalmente após os 25 anos de idade, recomenda-se gonadectomia, cuja realização tem sido cada vez mais postergada para após a puberdade espontânea, uma vez que o risco tumoral nessa condição específica é predominantemente pós-puberal (LEE *et al.,* 2016).

A deficiência de 5-alfa-redutase é outro defeito congênito associado a amenorreia primária em indivíduos 46,XY, decorrente da incapacidade de conversão periférica de testosterona em di-hidrotestosterona (DHT).

Ao nascimento, a genitália pode apresentar-se com aspecto feminino ou ambíguo; na puberdade, entretanto, o quadro torna-se mais reconhecível pelo surgimento de virilização evidente — aumento da massa muscular, engrossamento da voz e distribuição pilosa em padrão masculino —, decorrente do aumento puberal fisiológico da testosterona, sem que ocorra, todavia, a masculinização peniana e prostática dependente de DHT.

Essa evolução puberal virilizante distingue clinicamente a deficiência de 5-alfa-redutase da insensibilidade androgênica completa, apesar de ambas cursarem com concentrações de testosterona em faixa masculina e cariótipo 46,XY (LEE *et al.,* 2016).

Causas raras: distúrbios enzimáticos, hipofisários e de resistência hormonal

Um grupo diverso de condições raras completa o espectro etiológico da amenorreia primária. A deficiência de 17-alfa-hidroxilase (CYP17A1), variante incomum de hiperplasia adrenal congênita, compromete a síntese de cortisol e de esteroides sexuais adrenais e gonadais, ao mesmo tempo em que promove excesso de mineralocorticoides; clinicamente, cursa com hipertensão arterial, ausência de desenvolvimento puberal e escassez de pelos corporais, achados que devem motivar dosagens de progesterona e desoxicorticosterona, tipicamente elevadas nessa condição.

A deficiência da enzima P450 oxidorredutase, por sua vez, compartilha manifestações bioquímicas semelhantes e pode associar-se a características craniofaciais específicas (síndrome de Antley-Bixler), além de amenorreia acompanhada de múltiplos cistos ovarianos com estradiol sérico paradoxalmente baixo.

A hiperprolactinemia, embora seja causa relativamente frequente de amenorreia secundária, constitui achado incomum como causa isolada de amenorreia primária; quando presente, associa-se ocasionalmente a galactorreia e deve ser confirmada por dosagens seriadas antes da solicitação de ressonância magnética de hipófise, uma vez que estresse, sono, exercício físico e alimentação podem elevar transitoriamente a prolactina sérica.

Tumores e processos infiltrativos hipotalâmico-hipofisários, como craniofaringioma, germinoma e histiocitose de células de Langerhans, também podem cursar com amenorreia primária, geralmente acompanhada de outros sinais de disfunção hipotalâmico-hipofisária, como cefaleia, alterações do campo visual ou diabetes insípido.

Por fim, mutações no gene do receptor de estrogênio alfa (ESR1), causadoras de resistência periférica à ação estrogênica, foram descritas em relato de caso envolvendo paciente de 18 anos com amenorreia primária, concentrações extremamente elevadas de estradiol sérico, gonadotrofinas inapropriadamente normais, ovários multicísticos aumentados e ausência de espessamento endometrial, apesar do hiperestrogenismo bioquímico; a paciente apresentava, adicionalmente, atraso da idade óssea e baixa densidade mineral óssea, refletindo a ausência de sinalização estrogênica eficaz mesmo na presença de concentrações hormonais suprafisiológicas (QUAYNOR *et al.,* 2013).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A queixa central que motiva a avaliação é a ausência de menarca, mas a caracterização cuidadosa do padrão de desenvolvimento puberal é indispensável para a construção do raciocínio diagnóstico.

Deve-se investigar se a paciente completou as demais etapas da puberdade, incluindo estirão de crescimento, desenvolvimento de pelos axilares e pubianos, glândulas sudoríparas apócrinas e broto mamário; a ausência completa desses caracteres sugere deficiência estrogênica de origem hipotalâmica, hipofisária, ovariana ou cromossômica, ao passo que seu desenvolvimento normal aponta para causas anatômicas ou para etiologias que também acometem a amenorreia secundária (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2024).

O estadiamento do desenvolvimento mamário segundo os critérios de Tanner permanece ferramenta fundamental nessa avaliação, por refletir de maneira indireta a ação estrogênica sobre os tecidos-alvo (MARSHALL; TANNER, 1969).

Adicionalmente, deve-se investigar história familiar de puberdade tardia ou ausente, antecedentes de doenças neonatais ou da infância — como crises metabólicas sugestivas de hiperplasia adrenal congênita —, alterações recentes de peso, dieta ou padrão de exercício físico, uso de medicações associadas a hiperprolactinemia ou supressão gonadotrófica, presença de galactorreia, cefaleia, alterações do campo visual, poliúria e polidipsia, além de sinais de hiperandrogenismo — acne e hirsutismo — ou de virilização mais acentuada, esta última sugestiva de tumor secretor de andrógenos ou de deficiência de 5-alfa-redutase.

Ao exame físico, deve-se avaliar a estatura em relação aos familiares e à curva de crescimento, já que baixa estatura pode indicar síndrome de Turner ou deficiência de hormônio do crescimento de origem hipotalâmico-hipofisária.

Estigmas físicos da síndrome de Turner — implantação baixa de cabelos, pescoço alado, tórax em escudo e mamilos afastados — devem ser ativamente pesquisados, com aferição da pressão arterial em ambos os membros superiores, dada a associação dessa síndrome com coarctação de aorta (GRAVHOLT *et al.,* 2024).

O exame genital cuidadoso deve caracterizar o tamanho do clitóris, o desenvolvimento de pelos pubianos, a integridade himenal, o comprimento vaginal e a presença de colo uterino, útero e ovários palpáveis; quando a vagina não permite a introdução de um cotonete ou dedo, o toque retal pode auxiliar na avaliação das estruturas internas.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

A investigação laboratorial inicial de toda paciente com amenorreia primária pode incluir dosagem de gonadotrofina coriônica humana (para excluir a possibilidade de gestação), FSH, hormônio tireoestimulante (TSH) e prolactina, de forma semelhante à abordagem empregada na amenorreia secundária; a dosagem de estradiol pode auxiliar na interpretação dos valores de FSH, embora sua variabilidade limite seu uso isolado, e a dosagem de tiroxina livre deve ser reservada aos casos com suspeita de hipotireoidismo central (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2024).

A ultrassonografia pélvica constitui exame central da propedêutica inicial, permitindo confirmar a presença ou ausência de útero, colo uterino e ovários, além de identificar coleções sanguíneas sugestivas de obstrução do trato de saída.

A investigação subsequente é norteada, essencialmente, pela combinação entre três eixos: a presença ou ausência do útero, o nível sérico

de FSH e estradiol e o grau de desenvolvimento mamário, conforme a **Tabela 34.2**.

Quando o útero está ausente, cariótipo e testosterona sérica total permitem diferenciar agenesia mülleriana (cariótipo 46,XX, testosterona em faixa feminina) de insensibilidade androgênica completa e de deficiência de 5-alfa-redutase (ambas com cariótipo 46,XY e testosterona em faixa masculina, distinguindo-se pela ausência ou presença de virilização puberal, respectivamente).

Quando o útero está presente e o FSH encontra-se elevado, a hipótese diagnóstica mais provável é a disgenesia gonadal, devendo-se solicitar cariótipo; a identificação de material do cromossomo Y nesse contexto eleva substancialmente o risco de tumores gonadais e dá a indicação de gonadectomia (LU; LUO; WANG, 2022).

Em pacientes com FSH elevado associado a hipertensão arterial e escassez de pelos corporais, deve-se investigar deficiência de 17-alfa-hidroxilase, caracterizada por progesterona sérica elevada e 17-hidroxiprogesterona reduzida.

Quando o útero está presente e o FSH encontra-se baixo ou normal, o grau de desenvolvimento mamário direciona a investigação subsequente.

Na presença de desenvolvimento mamário adequado, deve-se pesquisar anormalidade anatômica obstrutiva à ultrassonografia; na ausência de tal anormalidade, a amenorreia provavelmente decorre de distúrbio endócrino subjacente, como SOMP, hiperprolactinemia ou tireoidopatia — causas mais comumente associadas à amenorreia secundária, mas que também podem manifestar-se como amenorreia primária.

Já na ausência de desenvolvimento mamário adequado, deve-se repetir a dosagem de FSH em conjunto com LH: concentrações muito baixas de ambos sugerem deficiência congênita de GnRH, atraso constitucional da puberdade ou outro distúrbio hipotalâmico-hipofisário, cenário em que se recomenda rastreamento direcionado à história e exame físico para doenças crônicas como doença celíaca (anticorpo anti-transglutaminase tecidual IgA) e de diabetes *mellitus* tipo 1 (glicemia de jejum ou hemoglobina glicada), além de avaliar a solicitação de ressonância magnética de hipófise com contraste, particularmente diante de sinais de disfunção hipotalâmico-hipofisária, cefaleia ou alterações de campo visual, exame que pode ser dispensado quando já existe explicação clara para o hipogonadismo hipogonadotrófico, como doença celíaca ou diabetes mellitus tipo 1 estabelecidos (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2024).

Tabela 34.2 Abordagem diagnóstica inicial da amenorreia primária

Desenvolvimento mamário	Útero	FSH/E2/Testosterona	Principais hipóteses
Ausente	Presente	FSH ↑ / E2 ↓	Disgenesia gonadal / IOP
Ausente	Presente	FSH ↓/ E2 ↓	Hipogonadismo hipogonadotrófico
Presente	Ausente	Testosterona feminina	MRKH
Presente	Ausente	Testosterona masculina	Síndrome de Morris
Presente	Presente	FSH normal	Obstrução/SOMP/endócrina
Presente	Presente	FSH ↑	IOP / disgenesia

Fonte: AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (2024).

CRITÉRIOS PARA INÍCIO DA INVESTIGAÇÃO SEGUNDO A IDADE

A definição do momento ideal para iniciar a investigação da amenorreia primária baseia-se em critérios etários bem estabelecidos. Em meninas de 13 anos sem qualquer caractere sexual secundário, incluindo ausência completa de desenvolvimento mamário, a investigação deve ser iniciada imediatamente, uma vez que esse achado sugere deficiência estrogênica significativa.

Em meninas de 15 anos com desenvolvimento puberal normal, porém sem menarca, a investigação também está indicada, ainda que a etiologia mais provável, nesse cenário, seja de natureza anatômica ou relacionada a disfunção endócrina mais branda.

De forma independente da idade cronológica, a presença de dor pélvica cíclica em meninas com caracteres sexuais secundários já estabelecidos deve motivar avaliação imediata para obstrução do trato de saída genital, dado o risco de hematocolpo e hematométrio progressivos (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2024).

MANEJO

O tratamento da amenorreia primária direciona-se à correção da causa subjacente, sempre que possível, ao suporte aos objetivos reprodutivos da paciente e à prevenção de complicações associadas à doença de base, como a perda de massa óssea decorrente de hipoestrogenismo prolongado.

Todas as pacientes devem receber aconselhamento adequado sobre a etiologia identificada, o prognóstico reprodutivo e as opções terapêuticas disponíveis, sendo o suporte psicológico particularmente relevante nos casos de ausência de estruturas müllerianas ou de presença de material do cromossomo Y no cariótipo (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2018).

Nos casos de obstrução anatômica do trato de saída, a correção cirúrgica deve ser realizada assim que o diagnóstico é estabelecido após a menarca, a fim de permitir o escoamento do sangue menstrual retido; já a criação de neovagina nos casos de agenesia mülleriana costuma ser postergada até que a paciente atinja maturidade emocional suficiente para participar dos cuidados pós-operatórios necessários à manutenção da patência vaginal, sendo a dilatação vaginal não cirúrgica a abordagem inicial preferencial (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2018).

Nas pacientes com material do cromossomo Y identificado em gônadas disgenéticas, a gonadectomia está indicada para prevenção de neoplasia gonadal, embora o momento ideal do procedimento varie conforme a etiologia específica: enquanto a disgenesia gonadal pura 46,XY associa-se a risco tumoral elevado desde idades precoces, justificando gonadectomia tão logo o diagnóstico seja confirmado, a insensibilidade androgênica completa cursa com risco predominantemente pós-puberal, permitindo postergação do procedimento até após o desenvolvimento mamário espontâneo (LEE *et al.,* 2016; LU; LUO; WANG, 2022).

Mulheres com insuficiência ovariana primária devem ser orientadas quanto aos benefícios e riscos da terapia hormonal, que diferem substancialmente daqueles observados em mulheres na menopausa fisiológica; de modo geral, a reposição hormonal é importante nessa população para prevenção de perda óssea e do possível excesso de risco cardiovascular associado ao hipoestrogenismo precoce (TUCKER *et al.,* 2016).

Na síndrome dos ovários policísticos, o tratamento deve ser individualizado conforme

os objetivos da paciente — alívio do hirsutismo, retorno dos ciclos menstruais ou fertilidade — e direcionado à prevenção de complicações metabólicas e endometriais de longo prazo (TEEDE *et al.,* 2023).

A amenorreia hipotalâmica funcional costuma ser reversível mediante ganho ponderal, redução da intensidade do exercício físico e manejo do estresse psicológico associado; para pacientes que optam por manter o padrão de exercício ou que não conseguem restabelecer plenamente o equilíbrio energético, recomenda-se terapia estroprogestativa para proteção óssea, preferencialmente não sob a forma de contraceptivos hormonais combinados convencionais, cujo benefício ósseo mostra-se inferior ao da reposição estrogênica fisiológica (GORDON *et al.,* 2017; MISRA *et al.,* 2011).

Para pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico — congênito ou funcional — que desejam gestar, tanto as gonadotrofinas exógenas quanto o GnRH pulsátil constituem opções terapêuticas eficazes; estudo comparativo demonstrou taxa de concepção superior com o uso de GnRH pulsátil em relação às gonadotrofinas exógenas, além de menor incidência de gestações múltiplas de alta ordem, embora essa modalidade terapêutica não esteja disponível em todos os países (MARTIN *et al.,* 1993).

Os avanços em técnicas de reprodução assistida ampliaram consideravelmente as possibilidades reprodutivas nessas pacientes, incluindo o uso de oócitos doados em mulheres com síndrome de Turner e a gestação de substituição em mulheres com ausência congênita de útero (GRAVHOLT *et al.,* 2024; AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A amenorreia primária constitui achado clínico que exige investigação etiológica sistemática, uma vez que reflete, na maioria das vezes, alterações genéticas ou anatômicas congênitas com implicações que ultrapassam a esfera reprodutiva.

A abordagem estruturada em torno da presença do útero, do grau de desenvolvimento mamário e da dosagem sérica de FSH permite direcionar de forma eficiente a investigação complementar, otimizando o uso de exames de imagem, cariótipo e dosagens hormonais adicionais.

O reconhecimento precoce de determinadas etiologias — em especial a presença de material do cromossomo Y em gônadas disgenéticas e os estados de hipoestrogenismo prolongado — reveste-se de particular importância, por permitir a prevenção de complicações potencialmente graves, respectivamente oncológicas e ósseas.

Por fim, cabe reforçar que o manejo da amenorreia primária transcende a dimensão estritamente biomédica, devendo incorporar aconselhamento adequado, suporte psicológico e discussão franca sobre o prognóstico reprodutivo, de modo a garantir cuidado verdadeiramente centrado na paciente e em suas necessidades individuais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALASIRI, S. *et al.* Exome sequencing reveals MCM8 mutation underlies ovarian failure and chromosomal instability. The Journal of Clinical Investigation, v. 125, n. 1, p. 258-262, 2015. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI78473.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. ACOG Committee Opinion n. 728. Obstetrics & Gynecology, v. 131, n. 1, p. e35-e42, 2018. DOI: https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002458.

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Practice Committee. Current evaluation of amenorrhea: a committee opinion. Fertility and Sterility, v. 122, n. 1, p. 52-61, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.001.

BASTIAN, C. *et al.* Genetic mutations and somatic anomalies in association with 46,XY gonadal dysgenesis. Fertility and Sterility, v. 103, n. 5, p. 1297-1304, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.043.

BOEHM, U. *et al.* Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. Nature Reviews Endocrinology, v. 11, n. 9, p. 547-564, 2015. DOI: https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.112.

BUONOCORE, F. *et al.* Next-generation sequencing reveals novel genetic variants (SRY, DMRT1, NR5A1, DHH, DHX37) in adults with 46,XY DSD. Journal of the Endocrine Society, v. 3, n. 12, p. 2341-2360, 2019. DOI: https://doi.org/10.1210/js.2019-00306.

CABURET, S. *et al.* Mutant cohesin in premature ovarian failure. The New England Journal of Medicine, v. 370, n. 10, p. 943-949, 2014. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309635.

DE VRIES, L. *et al.* Exome sequencing reveals SYCE1 mutation associated with autosomal recessive primary ovarian insufficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 99, n. 10, p. E2129-E2132, 2014. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2014-1268.

GORDON, C. M. *et al.* Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 102, n. 5, p. 1413-1439, 2017. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2017-00131.

GRAVHOLT, C. H. *et al*. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2023 Aarhus International Turner Syndrome Meeting. European Journal of Endocrinology, v. 190, n. 6, p. G53-G151, 2024. DOI: https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae050.

KRIPLANI, A. *et al*. Etiology and management of primary amenorrhoea: a study of 102 cases at tertiary centre. Taiwan Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 56, n. 6, p. 761-764, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.010.

LAITINEN, E. M. *et al.* Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 6, p. 41, 2011. DOI: https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-41.

LEE, P. A. *et al.* Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. Hormone Research in Paediatrics, v. 85, n. 3, p. 158-180, 2016. DOI: https://doi.org/10.1159/000442975.

LU, L.; LUO, F.; WANG, X. Gonadal tumor risk in pediatric and adolescent phenotypic females with disorders of sex development and Y chromosomal constitution with different genetic etiologies. Frontiers in Pediatrics, v. 10, art. 856128, 2022. DOI: https://doi.org/10.3389/fped.2022.856128.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Archives of Disease in Childhood, v. 44, n. 235, p. 291-303, 1969. DOI: https://doi.org/10.1136/adc.44.235.291.

MARTIN, K. A. *et al.* Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 77, n. 1, p. 125-129, 1993. DOI: https://doi.org/10.1210/jcem.77.1.8325934.

MISRA, M. *et al.* Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. Journal of Bone and Mineral Research, v. 26, n. 10, p. 2430-2438, 2011. DOI: https://doi.org/10.1002/jbmr.447.

QUAYNOR, S. D. *et al.* Delayed puberty and estrogen resistance in a woman with estrogen receptor α variant. The New England Journal of Medicine, v. 369, n. 2, p. 164-171, 2013. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303611.

RACHMIEL, M. *et al.* Primary amenorrhea as a manifestation of polycystic ovarian syndrome in adolescents: a unique subgroup? Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, v. 162, n. 6, p. 521-525, 2008. DOI: https://doi.org/10.1001/archpedi.162.6.521.

SMIRIN-YOSEF, P. *et al.* A biallelic mutation in the homologous recombination repair gene SPIDR is associated with human gonadal dysgenesis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 102, n. 2, p. 681-688, 2017. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2016-2714.

TANMAHASAMUT, P. *et al.* Causes of primary amenorrhea: a report of 295 cases in Thailand. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, v. 38, n. 1, p. 297-301, 2012. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01677.x.

TEEDE, H. J. *et al.* Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. The Lancet, v. 407, n. 10545, p. 2329-2339, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00717-8.

TEEDE, H. J. *et al.* Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 108, n. 10, p. 2447-2469, 2023. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgad463.

TUCKER, E. J. *et al*. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. Endocrine Reviews, v. 37, n. 6, p. 609-635, 2016. DOI: https://doi.org/10.1210/er.2016-1047.

UNLUHIZARCI, K.; KARACA, Z.; KELESTIMUR, F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. World Journal of Diabetes, v. 12, n. 5, p. 616-629, 2021. DOI: https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i5.616.

WOOD-TRAGESER, M. A. *et al.* MCM9 mutations are associated with ovarian failure, short stature, and chromosomal instability. American Journal of Human Genetics, v. 95, n. 6, p. 754-762, 2014. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.11.002.

YOUNG, J. *et al*. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. Endocrine Reviews, v. 40, n. 2, p. 669-710, 2019. DOI: https://doi.org/10.1210/er.2018-00116.

ZAMMOURI, J. *et al.* Molecular and cellular bases of lipodystrophy syndromes. Frontiers in Endocrinology, v. 12, art. 803189, 2022. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.803189.

ZANGEN, D. *et al*. XX ovarian dysgenesis is caused by a PSMC3IP/HOP2 mutation that abolishes coactivation of estrogen-driven transcription. American Journal of Human Genetics, v. 89, n. 4, p. 572-579, 2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.006.