

Amenorreia

Protocolos Febrasgo

Ginecologia | nº 25 | 2021



DIRETORIA DA FEBRASGO 2020 / 2023

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Presidente

Sérgio Podgaec
Diretor Administrativo

César Eduardo Fernandes
Diretor Científico

Olímpio B. de Moraes Filho
Diretor Financeiro

Maria Celeste Osório Wender
Diretora de Defesa e Valorização
Profissional

Marta Franco Finotti
Vice-Presidente
Região Centro-Oeste

Carlos Augusto Pires C. Lino
Vice-Presidente
Região Nordeste

Ricardo de Almeida Quinteiros
Vice-Presidente
Região Norte

Marcelo Zugaib
Vice-Presidente
Região Sudeste

Jan Pawel Andrade Pachnicki
Vice-Presidente
Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM GINECOLOGIA ENDÓCRINA - 2020 / 2023

Presidente

Cristina Laguna Benetti Pinto

Vice-Presidente

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

Secretário

José Maria Soares Júnior

Membros

Andrea Prestes Nácúl
Daniela Angerame Yela Gomes
Fernando Marcos dos Reis
Gabriela Pravatta Rezende
Gustavo Arantes Rosa Maciel
Gustavo Mafaldo Soares
Laura Olinda Rezende Bregieiro Costa
Lia Cruz Vaz da Costa Damásio
Maria Candida Pinheiro Baracat Rezende
Sebastião Freitas de Medeiros
Tecia Maria de Oliveira Maranhão
Vinicius Medina Lopes

Amenorreia

Descritores

Amenorreia primária; Amenorreia secundária; Hipoestrogenismo; Ciclo menstrual; Hipogonadismo

CID

N91.0; N91.1; N91.2.

Como citar?

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Amenorreia. São Paulo: FEBRASGO; 2021. (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 25/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

Introdução

A ocorrência regular de ciclos menstruais é resultado do funcionamento adequado do eixo hipotálamo-hipófise-ovário e sua integração com o útero. Deste modo, a ausência anormal da menstruação, denominada de amenorreia, é um sintoma que quando identificado em mulheres na menarca, sem uso de medicamento e na ausência de gestação e lactação, é indicativo de alguma disfunção hormonal. O tratamento só será adequado se o diagnóstico etiológico estiver correto.⁽¹⁾ As amenorreias podem ser classificadas em primária ou secundária.^(2,3) A inexistência da menarca, isto é, a ausência da primeira menstruação espontânea, caracteriza a amenorreia primária, que deve ser investigada quando a menarca não ocorrer, de acordo com os critérios a seguir (limites recentemente revistos):

* Este protocolo foi elaborado pela Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina e validado pela Diretoria Científica como Documento Oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Ginecologia, n. 25. Acesse: <https://www.febrasgo.org.br/>

Todos os direitos reservados. Publicação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).

- até os 13 anos de idade e sendo observada completa ausência de caracteres sexuais secundários;
- até os 15 anos de idade em meninas com caracteres sexuais secundários presentes;
- até três anos após o início do desenvolvimento das mamas, se isto se deu antes dos 10 anos de idade.⁽⁴⁾
- A ausência de menstruação após a existência de ciclos menstruais é denominada amenorreia secundária e deve ser investigada quando a menstruação não ocorre por três meses ou três ciclos menstruais consecutivos.⁽⁵⁾

Algumas situações devem ser particularizada:

- Presença de características sexuais secundárias antes dos 16 anos e ausência de menstruação, porém com dor pélvica cíclica: iniciar investigação pelo risco de criptomenorreia, situação na qual as menstruações ocorrem, porém não se exteriorizam por obstrução canalicular causada por agenesia de porção mülleriana da vagina ou defeito do seio urogenital, como hímen imperfurado, por exemplo;
- Presença de alteração dos órgãos genitais ou de estigmas somáticos sugestivos de alterações genéticas (ex.: síndrome de Turner): iniciar a investigação independentemente da idade.⁽⁵⁾

Diagnóstico

Anamnese

Ao constatar que gestação, amamentação, amenorreia induzida por medicação e casos de ambiguidade sexual estão excluídos, alguns questionamentos auxiliam nessa investigação:⁽⁵⁻⁷⁾

- Presença ou ausência de caracteres sexuais secundários? É importante investigar o período de surgimento da telarca e da pubarca, pois a presença de ambas associadas ao estirão do

crescimento caracteriza o processo puberal. Desenvolvimento inadequado das mamas sugere deficiência de estradiol; ausência ou escassez de pelos, principalmente com mamas normodesenvolvidas, sugere deficiência de receptores androgênicos.

- Crescimento estatural adequado? Retardo no crescimento pode associar-se à síndrome de Turner ou, menos frequentemente, à deficiência de hormônio de crescimento (GH).
- Presença de estresse, alteração de peso, alteração de hábitos alimentares e atividade física ou de doenças crônicas? Essas manifestações podem associar-se à amenorreia hipotalâmica ou hipofisária. Em torno de 60% das mulheres que praticam exercícios físicos de forma intensa podem apresentar amenorreia. Anorexia nervosa e outros distúrbios alimentares estão associados ao estresse e à desnutrição, podendo provocar amenorreia de origem central ou psicogênica. O hipotireoidismo primário e o diabetes tipo II podem ocasionar hiperprolactinemia e hiperinsulinemia, respectivamente, causando amenorreia.
- Presença de dor pélvica cíclica (cólica) de caráter progressivo, associada à amenorreia primária? Nesta situação, com hormônios normais e útero funcionando, pode haver obstrução do fluxo menstrual.
- Fogachos, secura vaginal? Tais sintomas sugerem hipoestrogenismo, especialmente quando concomitantes com distúrbios do sono e sintomas neurovegetativos, e podem ser decorrentes de falência ovariana prematura.
- Sinais e sintomas de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo, virilização)? Essas manifestações podem relacionar-se à anovulação hiperandrogênica característica da síndrome dos

ovários policísticos, mas também presente na hiperplasia adrenal congênita forma não clássica.

- Secreção nas mamas? Galactorreia espontânea ou à expressão das mamas sugere hiperprolactinemia.
- Ausência da menstruação pós-parto? Especialmente com a caracterização de agalactia, pode sugerir síndrome de Sheehan.

Exame físico

Quanto ao exame físico, os seguintes parâmetros merecem destaque:

- Altura, peso, índice de massa corporal: na síndrome de Turner ou na síndrome de insensibilidade androgênica completa, estatura baixa ou alta, respectivamente, pode fazer parte das características sugestivas da doença. Obesidade e desnutrição ou perda rápida de peso podem estar associadas a alterações do padrão menstrual.
- O estágio de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (estágios de Tanner) indica o nível de atividade estrogênica.
- Presença de estigmas somáticos, como pescoço alado, baixa estatura, palato em ogiva e malformações do trato urinário, auxilia no diagnóstico de disgenesia gonadal.
- Envergadura: considerada normal quando igual ou até 2 cm maior do que a estatura do indivíduo. Alterada pode indicar alguns estados de hipogonadismo.
- Na presença de hirsutismo, classificar de acordo com o índice de Ferriman-Gallwey modificado.
- Exame genital: o diagnóstico de hímen imperfurado pode ser feito por inspeção vulvar; já o diagnóstico de vagina curta, pela introdução de cotonete ou de histerômetro através do introito vaginal. No exame, deve-se avaliar sinais de atrofia genital. Em

pacientes que já iniciaram vida sexual, o exame especular pode auxiliar na avaliação de outras malformações vaginais e de colo, e o toque bimanual, na avaliação dos órgãos pélvicos.

Avaliação laboratorial

- A dosagem sérica de hormônio folículo-estimulante (FSH) é útil para indicar comprometimento da reserva ovariana. Quando acima de 12-20 mUI/mL, indica baixa reserva folicular ovariana, e valores acima de 25 mUI/mL sugerem falência ovariana (para avaliar a reserva ovariana, há metodologias mais sensíveis).
- Hiperprolactinemias correspondem a uma das principais causas de amenorreia e a dosagem de prolactina plasmática deve fazer parte da rotina de investigação da amenorreia secundária.
- Quando houver suspeita de disfunção tireoidiana, incluir TSH. Atualmente, é menos frequente que disfunções tireoidianas se apresentem associadas à amenorreia, uma vez que, com o diagnóstico mais precoce de tais disfunções, as ocorrências no ciclo menstrual tendem a ser mais leves, manifestando-se como ciclos longos.

Exame de imagem

- Ultrassonografia pélvica transvaginal ou por via abdominal em mulheres que não iniciaram atividade sexual. Particularmente importante nas amenorreias primárias, quando pode mostrar ausência do útero, além de permitir a identificação de malformações uterinas ou obstruções ao fluxo menstrual. Nas amenorreias secundárias, o resultado é utilizado como condição para o diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos.

- Ressonância magnética em casos particulares. Para avaliação pélvica, em especial em alguns casos de malformação dos órgãos genitais. Ressonância magnética ou tomografia de sela túrcica ou de crânio: quando necessário, deve-se investigar tumores, especialmente nos casos de amenorreia central ou hipogonadotrófica.

Cariótipo

- Particularmente indicado nas amenorreias hipergonadotróficas, isto é, com níveis de FSH elevados que se manifestem como amenorreia primária ou nas que se manifestam como amenorreia secundária em mulheres com menos de 30 anos. Também deve ser solicitado nas amenorreias primárias com ausência de útero e FSH normal, quando é preciso incluir dosagem de testosterona para investigar a síndrome de insensibilidade androgênica. Pode-se dizer que os três principais “marcadores” da conduta investigativa são:
1. Presença ou ausência de desenvolvimento mamário: marcador da ação estrogênica, portanto de função ovariana em algum momento.
 2. Presença ou ausência de útero determinada por meio de exame clínico, de ultrassom ou de ressonância magnética em casos mais complexos.
 3. Nível sérico de FSH interpretado como segue:
 - Elevado indica insuficiência ovariana.
 - Normal e com útero ausente indica malformação mülleriana ou síndrome de insensibilidade androgênica (neste caso, o nível de testosterona é compatível com níveis do sexo masculino.).

- Baixo ou normal e com útero presente: deve-se considerar todas as causas de amenorreia com eugonadismo e de hipogonadismo hipogonadotrófico.

O cariótipo deve seguir as recomendações internacionais de qualidade da amostra, sendo, no mínimo, 20 células analisadas e, idealmente, 40 células.

A racionalização da investigação diagnóstica da amenorreia primária está resumida na figura 1, já a da amenorreia secundária, na figura 2, com as causas mais frequentes. Em ambos os casos, a realização de ultrassonografia (US) pode ser considerada.

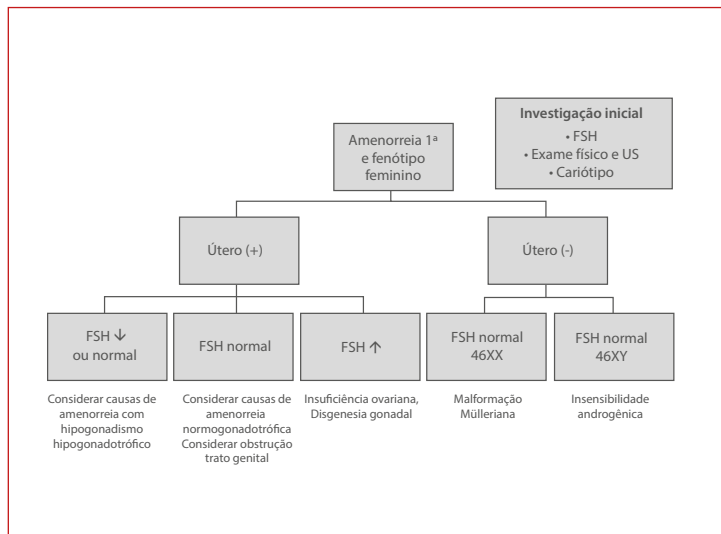
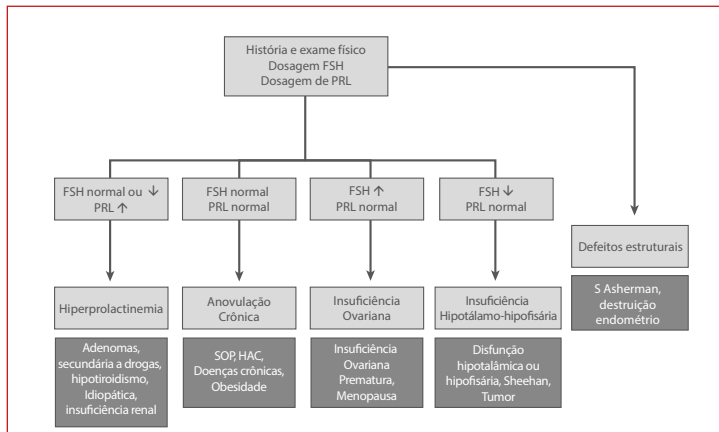


Figura 1. Fluxograma de investigação diagnóstica da amenorreia primária.



HAC= hiperplasia adrenal congênita de manifestação tardia

Figura 2. Racionalização da investigação diagnóstica na amenorreia secundária.

Para amenorreias secundárias, as dosagens séricas de FSH e prolactina definem os principais quadros de amenorreia de causa hormonal. Prolactina elevada indica o diagnóstico de hiperprolactinemia, porém FSH define se há ou não hipoestrogenismo. Na hiperprolactinemia não relacionada a medicamento e na disfunção hipotálamo-hipofisária, indica-se exame de imagem da sela túrcica para investigar causa tumoral. Nos casos com prolactina normal, FSH elevado sugere insuficiência ovariana; FSH supresso, doença central (disfunção hipotalâmica ou hipofisária); FSH normal pode estar presente nas anovulações, como da síndrome de ovários policísticos. Porém, atenção, porque, em algumas situações de disfunções do hipotálamo, quando não há supressão completa dos pulsos de GnRH, FSH pode ser normal, com diagnóstico difícil e direcionado pela anamnese. A dosagem de TSH deve ser inclusa nos casos de elevação

da prolactina ou de suspeita de doença central. Na presença de TSH elevado, deve-se complementar a propedêutica para disfunções tireoidianas.

Os sinais ou sintomas de hiperandrogenismo clínico devem ser investigados com a dosagem de androgênios, incluindo dosagem de 17-OH-progesterona, testosterona e sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S), que podem auxiliar no diagnóstico diferencial e determinar se a origem do hiperandrogenismo é ovariana ou adrenal.

Na disfunção hipotálamo-hipofisária (hipogonadismo hipogonadotrófico), para investigar a origem hipotalâmica ou hipofisária,⁽⁸⁾ pode ser realizado o teste de estímulo com *Luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH) (Figura 3). A elevação dos níveis de gonadotrofinas após a administração de LHRH indica que a disfunção é no hipotálamo, e teste negativo, quando não há elevação das gonadotrofinas, disfunção na hipófise. Entretanto, desde que se descarte a presença de lesões no sistema nervoso central (SNC), não é imprescindível identificar a origem hipotalâmica ou hipofisária nem se muda o tratamento.

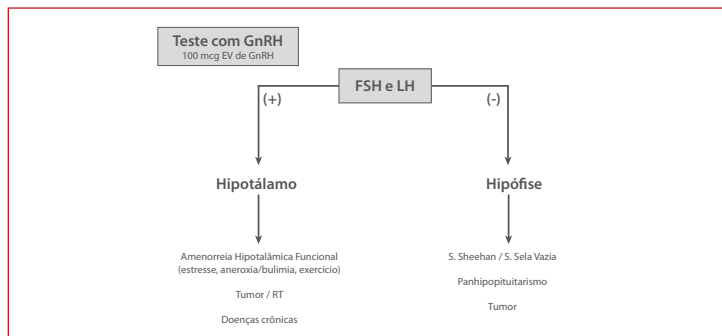


Figura 3. Teste para diagnóstico da disfunção hipotalâmica ou hipofisária, modificado da referência 8, incluindo prováveis etiologias da disfunção.

Excepcionalmente, quando as dosagens hormonais estiverem normais, a causa da amenorreia poderá ser estrutural. Esse diagnóstico deve ser particularmente lembrado após histórico de aborto, curetagem, infecção ou cirurgia uterina. Nesses casos, histerossonografia, histerossalpingografia ou histeroscopia podem mostrar sinéquias e obliteração da cavidade. Embora, historicamente, o teste de progesterona (administração de progesterona por via oral, durante cinco a dez dias) tenha sido empregado para caracterizar a produção estrogênica presente quando o sangramento ocorresse, atualmente não é recomendado. A taxa de falso-positivo e falso-negativo pode ser alta e atrasar o diagnóstico final: mais de 20% das mulheres com amenorreia em que o estrogênio está presente podem não sangrar, enquanto em 40% das mulheres com amenorreia por perda de peso, estresse, hiperprolactinemia, e em 50% das com insuficiência ovariana, o sangramento pode ocorrer, indicando falsamente que os níveis estrogênicos poderiam ser normais.⁽⁵⁾ O quadro 1 resume as principais causas de amenorreia primária ou secundária. A associação das causas principais com os exames laboratoriais pode ser vista no quadro 2.

Quadro 1. Principais causas de amenorreia

Anatômica	Hipotalâmica	Hipofisária	Ovariana	Outras causas endócrinas
Congênitas Agenesia mülleriana Insensibilidade androgênica Hímen imperfurado Septo vaginal Adquiridas Síndrome de Asherman Estenose cervical	Funcional Desordem alimentar Deficiência de gonadotrofinas (ex.: Kallmann) Infecções Estresse Síndrome de malabsorção Trauma Tumor	Hiperprolactinemia Tumor Síndrome da sela vazia Doença autoimune Síndrome de Sheehan Síndrome de Cushing	Insuficiência ovariana Genética RT, QT Cirurgia autoimune Infecçiosa Idiopática	SOP (múltiplos fatores) Hiperplasia adrenal tardia Puberdade tardia Doença da tireoide Doenças crônicas Síndrome de Cushing Tumores produtores de androgênio (ovário e adrenal)

RT=radioterapia; QT=quimioterapia.

Fonte: Adaptado de The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Birmingham A. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril. 2008;90 Suppl. 3:S219–25.⁽⁵⁾

Quadro 2. Níveis hormonais nas diferentes causas de amenorreia*

	17-OHP	HAM	SDHEA	LH (UI/l)	FSH (UI/l)	PRL	Testosterona	TSH
Hiperplasia adrenal congênita	Alto	Normal	Alto ou normal	< 15	< 10	Normal	Alta	Normal
Amenorreia hipotalâmica funcional	Normal	Alto	Normal	Baixo ou normal	Baixo ou normal	Baixa ou normal	Baixa ou normal	Baixo ou normal
Hiperprolactinemia	Normal	Normal	Normal ou pouco alto	Baixo ou normal	Baixo ou normal	Alta	Normal	Alto ou normal
SOP	Normal	Normal ou alto	Alto Normal	< 15	< 10	Alto Normal	Alto ou alto normal	Normal
IOP	Normal	Baixo	Normal	> 15	> 25	Normal	Baixo ou normal	Normal

Fonte: Adaptado de Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. Am Fam Physician. 2013;87(11):781–8.⁽¹²⁾

*Os dados do quadro 2 são informativos e não devem ser usados de forma absoluta como ferramenta diagnóstica.

17OHP: 17-hidroxiprogesterona; HAM: hormônio antimulleriano; SDHEA: sulfato de deidroepiandrosterona; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo-estimulante; TSH: hormônio estimulante da tireoide; SOP: síndrome dos ovários policísticos; IOP: insuficiência ovariana prematura.

Tratamento

Amenorreia é um diagnóstico sindrômico, ou seja, reflete um sintoma de diversas doenças ou afecções. O tratamento está vinculado à sua etiologia, bem como às expectativas da paciente, em especial, reprodutivas e sexuais.⁽⁹⁻¹²⁾

Tratamento clínico

Na hiperprolactinemia: tratamento com agonistas dopaminérgicos. A bromocriptina é empregada na dose inicial de 1,25 mg por dia, durante os primeiros sete dias. A seguir, é aumentada gradualmente, dividida em duas a três tomadas diárias, até que se obtenha o controle dos sintomas. A cabergolina é outro agente dopaminérgico com mais especificidade, com menos efeitos cola-

terais e, por ter meia-vida longa, com mais comodidade posológica. Também mostra melhor resposta terapêutica. A dose inicial é de 0,5 mg, uma vez por semana, com aumento gradativo de acordo com o controle clínico dos sintomas e dos níveis de prolactina. Reavaliações são feitas a cada quatro a oito semanas (não há consenso para o intervalo) e as doses do medicamento, reajustadas. Mesmo nos casos de prolactinomas, isto é, adenomas hipofisários produtores de prolactina, o tratamento cirúrgico atualmente é pouco utilizado por se obter controle com o uso do agonista dopaminérgico. A hiperprolactinemia secundária a medicamentos deve ser discutida isoladamente e não segue a mesma orientação, sendo geralmente tratada com reposição estroprogestativa para reduzir os efeitos advindos do bloqueio do eixo hipotálamo-hipofisário e o consequente hipoestrogenismo, quando a troca do medicamento causador da hiperprolactinemia não é possível.⁽¹³⁾ Nos casos de hipotireoidismo, a reposição de hormônio tireoidiano pode ser suficiente para o retorno da menstruação, com normalização dos níveis de prolactina.⁽¹⁴⁾

Nos casos de hipoestrogenismo, a conduta é variável: na amenorreia primária sem desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, deve-se começar o tratamento com pequenas doses de estrogênio e, posteriormente, aumentá-la até o desenvolvimento mamário, com posterior inclusão de progestagênio. Deve-se elevar a dose estrogênica até atingir dose da fase adulta (ver protocolo específico de insuficiência ovariana prematura).^(1,2) Na deficiência estrogênica em mulheres adultas, reposição com estrogênios conjugados ou estradiol por diferentes vias, e nas mulheres com útero, a adição de progestagênio é necessária para prevenir o câncer de endométrio.^(1,2) Quando o hipoestrogenismo for decorrente

de situações reversíveis, pode-se proceder à reposição estroprogestativa concomitantemente ao tratamento específico para a causa (exemplo: distúrbios alimentares ou algumas doenças crônicas), até o restabelecimento da função ovariana.

Nos casos de anovulação hiperandrogênica: no hiperandrogenismo iatrogênico, por uso exógeno de androgênio, deve-se orientar a interrupção do fármaco ou substância desencadeante. Na deficiência enzimática da suprarrenal (hiperplasia adrenal congênita de manifestação tardia), tratamento com prednisona 2,5 mg a 7,5 mg ao dia ou dexametasona 0,25 mg a 1 mg ao dia.⁽¹⁵⁾ Na síndrome dos ovários policísticos, o tratamento da amenorreia é feito com a ministração de progestagênios cíclicos isolados ou combinados com estrogênio, que promovem regularização do ciclo menstrual e proteção contra carcinoma endometrial, porém o uso cíclico de progestagênios não trata o hiperandrogenismo. Os contraceptivos orais combinados podem auxiliar no tratamento do hiperandrogenismo. A resistência à insulina deve ser abordada inicialmente com orientações quanto à alteração do estilo de vida e perda de peso, mas quando necessária a introdução de substâncias sensibilizadoras, como a metformina (1.000 mg a 2.000 mg ao dia), apresenta melhora significativa, especialmente nas doses acima de 1.700 mg ao dia.⁽¹⁶⁾ Quando houver desejo de gestação, a indução da ovulação deverá ser realizada. Quando houver associação com obesidade, orientações para hábitos saudáveis e perda de peso deverão ser fornecidas. Em muitos casos de amenorreia de origem hipotalâmica, recomenda-se apoio psicológico e/ou psiquiátrico, bem como acompanhamento multidisciplinar. Nas causas disfuncionais, mudanças no estilo de vida, adequação do peso e orientação de atividade física adequada.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico está indicado nas neoplasias ovarianas e de suprarrenal, bem como na síndrome de Cushing com presença de tumor,⁽¹⁷⁾ nas sinéquias intrauterinas (lise por histeroscopia, podendo ser seguida da colocação de dispositivo intrauterino, associado ou não à terapia estrogênica).⁽¹⁸⁾ Malformações müllerianas têm tratamento, dependendo da malformação encontrada. Na síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser com agenesia uterina e de vagina, o tratamento pode ser cirúrgico com realização de neovagina, embora atualmente seja preferível o uso clínico de dilatadores vaginais. Na ausência de útero, o transplante uterino é tratamento experimental. Nos casos de insuficiência ovariana prematura ou de disgenesia gonadal com cariótipo contendo cromossomo Y, a gonadectomia está indicada, bem como nos casos de insensibilidade androgênica pelo risco de malignização da gônada.

Restauração da fertilidade

Nas mulheres com insuficiência ovariana prematura, é possível gravidez com óvulo de doadora. Nas amenorreias centrais (hipotálâmicas e hipofisárias) ou nas causadas por doenças que levam à anovulação crônica, deve-se considerar a indução da ovulação, caso exista desejo reprodutivo, com escolhas variáveis dependendo, especialmente, da causa da amenorreia e do estado estrogênico: citrato de clomifeno (na dose de 50 a 150 mg/dia, iniciando a partir do segundo ao quinto dia do ciclo menstrual e por cinco dias); letrozol ou gonadotrofinas – utilizados em dose variável, dependendo de vários fatores, sendo importantes a idade da mulher e o crescimento folicular.⁽¹⁶⁾

Recomendações finais

Amenorreia é um sintoma com múltiplos fatores etiológicos, sendo relativamente frequente na população. Requer história clínica

minuciosa e exame físico detalhado. Essa afecção pode trazer preocupações sobre a feminilidade e fertilidade, com consequências negativas para a autoestima e a autoimagem da mulher, por vezes necessitando de apoio psicológico concomitante ao tratamento. O tratamento da amenorreia deve obedecer aos anseios da mulher e compreende combater o fator etiológico, o tratamento do hipotestosteronismo e das manifestações associadas e, quando possível, a restauração da fertilidade.

Referências

1. Warren MP, Hagey AR. The genetics, diagnosis and treatment of amenorrhea. *Minerva Ginecol.* 2004;56(5):437–55.
2. Bachmann GA, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(1):98–102.
3. Pettersson F, Fries H, Nillius SJ. Epidemiology of secondary amenorrhea. I. Incidence and prevalence rates. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;117(1):80–6.
4. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics.* 2006;118(5):2245–50.
5. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Birmingham A. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2008;90 Suppl. 3:S219–25.
6. Reindollar RH, Novak M, Tho SP, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(3):531–43.
7. Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. *Am Fam Physician.* 2006;73(8):1374–82.
8. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea—an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):812–24.
9. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TI, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics.* 2008;121 Suppl 3:S172–91.
10. Kriplani A, Goyal M, Kachhawa G, Mahey R, Kulshrestha V. Etiology and management of primary amenorrhoea: A study of 102 cases at tertiary centre. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(6):761–4.
11. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarzabek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, et al. Functional hypothalamic amenorrhoea—diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol Pol.* 2015;66(3):252–60.

12. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2013;87(11):781–8.
13. Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018;59(1):50–61.
14. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA*. 2017;317(5):516–24.
15. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108):2194–210.
16. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *J Endocr Soc*. 2019;3(8):1545–73.
17. Sharma ST; AACE Adrenal Scientific Committee. An individualized approach to the evaluation of Cushing syndrome. *Endocr Pract*. 2017;23(6):726–37.
18. Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. *Fertil Steril*. 2012;97(1):160–4.

