



## ***Principais Distúrbios Hipotalâmicos Como Causa de Amenorreia Primária: uma revisão de literatura***

Daniele Oliveira Sousa da Silva Marra<sup>1</sup>, Letícia de Albuquerque Almeida<sup>1</sup>, Maria Eduarda Sudária de Freitas<sup>1</sup>, Douglas Ernane Pacheco<sup>1</sup>, Natalia Martins Santos<sup>1</sup>, Ana Cláudia Martins Dittmar<sup>2</sup>, Carlos Augusto Chaves Colares<sup>2</sup>, Giovanna Ladeira Errico<sup>3</sup>, Fernanda Cunha Guimarães<sup>4</sup>, Ana Júlia Siqueira Macedo<sup>5</sup>, Maria Eduarda Teodoro Andrade<sup>6</sup>, Luana Papalardo Brandão<sup>7</sup>, Vinicius Oliveira Almeida<sup>8</sup>, Lara de Barros Wanderley Gomes<sup>8</sup>, Maria Fernanda Simionato Serra<sup>9</sup>, Inês Chagas Ferreira da Rocha<sup>10</sup>

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A amenorreia primária é identificada com a ausência da menarca em mulheres até os 13 anos sem desenvolvimento dos caracteres sexuais ou até os 15 anos com o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. **OBJETIVO:** estudo objetiva elucidar os principais distúrbios hipotalâmicos relacionados à amenorreia primária, tendo em vista a dificuldade diagnóstica pela falta de reconhecimento das síndromes associadas. **METODOLOGIA:** O estudo possui como metodologia científica a revisão integrativa da literatura médica, guiado por buscas nas bases de dados internacionais Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e MEDLINE. **RESULTADOS:** O hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (HHC) é uma doença decorrente da deficiência de GnRH. Trata-se de uma condição rara, mais associada ao sexo masculino. No entanto, quando ocorre no sexo feminino, cursa com amenorreia e atraso no desenvolvimento puberal. A Síndrome de Kallmann (SK) é uma patologia que induz a amenorreia primária pelo mecanismo de hipogonadismo hipogonadotrófico, de baixa nos níveis de gonadotrofinas. No entanto, se diferencia do HHC pela presença de anosmia associada. **CONCLUSÃO:** Conclui-se, portanto, que o principal mecanismo envolvido na amenorreia hipotalâmica primária é a produção ou liberação disfuncional do hormônio GnRH, que atua sobre a hipófise liberando as gonadotrofinas, e auxilia na regulação do eixo HHO.

**Palavras-chave:** Distúrbios, Hipotálamo, Amenorreia Primária

# Main Hypothalamic Disorders as a Cause of Primary Amenorrhea: a literature review

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Primary amenorrhea is identified as the absence of menarche in women up to the age of 13 without the development of sexual characteristics or up to the age of 15 with the development of secondary sexual characteristics. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to elucidate the main hypothalamic disorders related to primary amenorrhea, given the difficulty in diagnosis due to the lack of recognition of associated syndromes. **METHODOLOGY:** The study's scientific methodology is an integrative review of the medical literature, guided by searches in the international databases Virtual Health Library (VHL), PubMed and MEDLINE. **RESULTS:** Congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) is a disease caused by GnRH deficiency. It is a rare condition, more associated with males. However, when it occurs in females, it is associated with amenorrhea and delayed pubertal development. Kallmann Syndrome (KS) is a condition that induces primary amenorrhea through the mechanism of hypogonadotropic hypogonadism, due to low gonadotropin levels. However, it differs from HHC by the presence of associated anosmia. **CONCLUSION:** It can therefore be concluded that the main mechanism involved in primary hypothalamic amenorrhea is the dysfunctional production or release of the hormone GnRH, which acts on the pituitary gland to release gonadotropins and helps regulate the HHO axis.

**Keywords:** Disorders, Hypothalamus, Primary Amenorrhea

**Instituição afiliada** – 1. Universidade de Rio Verde (UniRV), 2. Universidade. Prof. Edson Antônio Velano (UNIFENAS), 3. Universidade Iguazu (UNIG), 4. Centro Universitário Barão de Mauá (CBM), 5. Centro Universitário Facisa (UNIFACISA), 6. Universidade Anhanguera (UNIDERP), 7. Universidade de Patos de Minas (UNIPAM), 8. Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), 9. Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES), 10. Universidad Abierta Interamericana – Diploma Revalidado na UNIRIO.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 06 de Julho e publicado em 26 de Agosto de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-4416-4424>

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

A amenorreia, caracterizada pela ausência do sangramento menstrual, é um fenômeno que ocorre decorrente do funcionamento inadequado do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO), considerado patológico na ausência de medicações, gestação ou lactação. Nesse sentido, pode ser dividida em amenorreia primária ou secundária, de acordo com os critérios pré-estabelecidos.

A amenorreia primária é identificada<sup>3</sup> com a ausência da menarca em mulheres até os 13 anos sem desenvolvimento dos caracteres sexuais ou até os 15 anos com o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários<sup>1</sup>. Já em casos que há amenorreia após outros ciclos menstruais normais, denomina-se amenorreia secundária. Em ambas as amenorrias é necessária investigação da etiologia para o estabelecimento do tratamento adequado.

O diagnóstico de amenorreia se inicia pela anamnese, de modo a identificar sinais que possam indicar alguma patologia específica. Nesse sentido, devem ser consideradas informações como a perda de peso, estresse, dor pélvica, sinais e sintomas de hiperandrogenismo, galactorreia, ausência de menstruação pós-parto. Ao exame físico, deve-se observar questões como altura e peso, estágio de desenvolvimento segundo a escala de Tanner, classificação do hirsutismo (Ferriman-Gallwey), e avaliação ginecológica para identificação de anomalias vaginais<sup>1</sup>.

Os distúrbios hipotalâmicos são importantes etiologias na amenorreia primária. Isso ocorre devido a influência do hormônio produzido GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) no eixo HHO. Uma vez que seu funcionamento está comprometido, a secreção dos hormônios FSH e LH é desfuncional e repercute no ciclo menstrual da



mulher, podendo gerar o quadro de amenorreia. Nos casos de amenorreia secundária, as principais etiologias que resultam nesse quadro são: estresse excessivo, exercícios físicos exaustivos, dietas restritivas, neoplasias e radioterapia.

O presente estudo objetiva elucidar os principais distúrbios hipotalâmicos relacionados à amenorreia primária, tendo em vista a dificuldade diagnóstica pela falta de reconhecimento das síndromes associadas.



## **METODOLOGIA**

O estudo possui como metodologia científica a revisão integrativa da literatura médica, guiado por buscas nas bases de dados internacionais Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e MEDLINE. Foram escolhidos os termos “Hipotálamo”, “Amenorreia Primária” como descritores norteadores da busca. Foram incluídos artigos disponíveis nos idiomas inglês e português, que abordavam as síndromes e demais patologias envolvidas na amenorreia primária. Foram excluídos artigos disponibilizados no formato de resumo, duplicados ou que apresentavam apenas causas de amenorreia secundária. Tal seleção resultou na escolha de 5 artigos para a composição deste estudo, publicados entre o ano de 2017 e 2024.

## **RESULTADOS**

### **HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO CONGÊNITO**

O hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (HHC) é uma doença decorrente da deficiência de GnRH. O nome da patologia faz referência à redução das gonadotrofinas hipofisárias LH e FSH. No entanto, exames laboratoriais revelam que o HHC cursa com níveis baixos de esteróis sexuais associados ou não a níveis baixos de LH e FSH<sup>4</sup>. Trata-se de uma condição rara, mais associada ao sexo masculino<sup>5</sup>. No entanto, quando ocorre no sexo feminino, cursa com amenorreia e atraso no desenvolvimento puberal.

Em geral, as pacientes com HHC possuem estatura normal ou alta e, devido à demora do fechamento das epífises ósseas (secundária a ausência da ação dos esteroides sexuais), podem apresentar crescimento contínuo dos ossos longos<sup>4</sup>.

### **SÍNDROME DE KALLMANN**

A Síndrome de Kallmann (SK) é uma patologia que induz a amenorreia primária pelo mecanismo de hipogonadismo hipogonadotrófico, de baixa nos níveis de gonadotrofinas. No entanto, diagnostica-se a síndrome na presença de alterações olfatórias, como hipo ou anosmia. Em geral, tais anormalidades olfatórias ocorrem em decorrência de alterações na formação do bulbo olfatório que resultam na falha da migração das células produtoras de GnRH até a área pré-óptica hipotalâmica durante o desenvolvimento embriológico<sup>3</sup>.

A base do tratamento em casos de hipogonadismo é a reposição dos esteroides sexuais, para que haja o desenvolvimento puberal fisiológico e restauração da



fertilidade com reposição de GnRH. É de suma importância que o diagnóstico precoce desses casos seja preconizado para que as intervenções possam ser feitas o quanto antes<sup>3</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Conclui-se, portanto, que o principal mecanismo envolvido na amenorreia hipotalâmica primária é a produção ou liberação disfuncional do hormônio GnRH, que atua sobre a hipófise liberando as gonadotrofinas, e auxilia na regulação do eixo HHO. Nesses casos, há o atraso do desenvolvimento puberal, decorrente da falta de ação dos esteroides sexuais. Assim, observa-se que as duas principais patologias associadas ao quadro de amenorreia hipotalâmica primária são o Hipogonadismo Hipogonadotrófico Congênito e a Síndrome de Kallman. Ambas se tratam de patologias consideradas raras e com uma incidência maior sobre o sexo masculino.



## REFERÊNCIAS

1. BENETTI-PINTO, C. L., JÚNIOR, J. M. S., YELA, D. A. Amenorreia. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). **Protocolo Febrasgo de Ginecologia nº 38/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina**. 2018.
2. FEBRASGO. Amenorreia. **Protocolos Febrasgo**, nº 25. 2021.
3. NAVARRO, N. F., SUKSTER, E., FEIJÓ, R. B. Síndrome de Kallmann: Relato de caso na adolescência. **Residência Pediátrica**, V. 9, N. 2, p. 173-175. 2019.
4. TUSSET, C. et al. Aspectos clínicos e moleculares do hipogonadismo hipogonadotrófico isolado congênito. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 55 n. 8. 2011.
5. WAJCHENBERG, B. L. Tratado de endocrinologia clínica. Editora Nacional. São Paulo; 2014.