

INVESTIGAÇÃO HORMONAL DA AMENORRÉIA SECUNDÁRIA EM MULHERES JOVENS

Jessica Purini de Vasconcelos¹

Igor Costa Santos²

Igor Parada Marangoni³

Elizete Silva Ribeiro⁴

Silvio Fernandes Filho⁵

Eduardo Henrique Mendes Rezende⁶

RESUMO: Para investigar a amenorreia secundária em mulheres jovens, a análise hormonal desempenha um papel crucial na determinação das causas subjacentes desse distúrbio menstrual. A amenorreia secundária, caracterizada pela cessação da menstruação por mais de três ciclos menstruais em mulheres previamente menstruadas, pode resultar de uma variedade de condições, incluindo distúrbios hormonais como hiperprolactinemia, disfunção tireoidiana, síndrome dos ovários policísticos (SOP) e deficiências hormonais hipotalâmicas ou hipofisárias. Compreender os perfis hormonais específicos associados a cada uma dessas condições é fundamental para um diagnóstico preciso e para guiar opções de tratamento eficazes. Objetivo: Este estudo visa revisar sistematicamente a literatura científica recente para identificar os padrões hormonais observados em mulheres jovens com amenorreia secundária, fornecendo uma síntese abrangente dos fatores endócrinos envolvidos. Metodologia: A revisão sistemática seguiu as diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Foram pesquisadas as bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando os descritores "amenorrhea", "secondary amenorrhea", "hormonal profile", "young women" e "endocrine disorders". A busca incluiu artigos publicados nos últimos 10 anos. Critérios de inclusão: Estudos que investigaram perfis hormonais em mulheres jovens com amenorreia secundária, focando em condições endócrinas específicas como hiperprolactinemia, SOP, disfunção tireoidiana. Critérios de exclusão: Estudos em populações não humanas, estudos sem informações detalhadas sobre perfis hormonais, e estudos não disponíveis em texto completo. Resultados: Os estudos revisados destacaram a prevalência de diferentes perfis hormonais associados à amenorreia secundária em mulheres jovens, incluindo alterações significativas nos níveis de hormônios gonadais, prolactina, hormônio estimulante da tireoide (TSH) e hormônio luteinizante (LH). Conclusão: A revisão sistemática enfatiza a importância da investigação hormonal detalhada para o diagnóstico diferencial da amenorreia secundária em mulheres jovens. A compreensão dos perfis hormonais específicos pode orientar estratégias de manejo clínico mais eficazes e personalizadas para cada condição endócrina identificada.

Palavras-chave: Amenorréia. Amenorreia secundária. Perfil hormonal. Mulheres jovens e distúrbios endócrinos.

¹Acadêmica de Medicina, Unifadra – Fundec.

²Acadêmico de Medicina, UFJ (Universidade Federal de Jataí) Jataí-GO.

³Médico Universidade do Oeste Paulista - Presidente Prudente.

⁴Acadêmica de Medicina, Unifadra Fundec.

⁵Médico, Faculdade Tiradentes Goiana-PE.

⁶Acadêmico de Medicina, UniEVANGÉLICA- Anápolis.

INTRODUÇÃO

A investigação hormonal da amenorreia secundária em mulheres jovens é um processo essencial para identificar e entender as causas subjacentes desse distúrbio menstrual. A amenorreia secundária se caracteriza pela ausência de menstruação por mais de três ciclos consecutivos em mulheres que anteriormente menstruavam regularmente. As causas desse distúrbio são variadas e podem incluir uma série de condições hormonais e endocrinológicas que afetam o equilíbrio e a função dos hormônios reprodutivos.

A análise dos perfis hormonais é uma ferramenta crucial nesse processo investigativo. Através de exames laboratoriais, é possível avaliar os níveis de hormônios gonadais, como o estradiol e a progesterona, bem como outros hormônios importantes, como a prolactina, o hormônio estimulante da tireoide (TSH) e o hormônio luteinizante (LH). Alterações nesses níveis hormonais podem indicar a presença de condições específicas, como a hiperprolactinemia, onde há um excesso de prolactina; disfunção tireoidiana, que pode envolver tanto o hipotireoidismo quanto o hipertireoidismo; e a síndrome dos ovários policísticos (SOP), caracterizada por um desequilíbrio de hormônios sexuais que pode levar à amenorreia.

A identificação precisa dos perfis hormonais permite um diagnóstico diferencial detalhado, essencial para distinguir entre as diversas condições que podem causar a amenorreia secundária. Esta precisão diagnóstica é fundamental para garantir que o tratamento seja adequado e personalizado para a condição específica da paciente. Compreender os padrões hormonais associados a cada condição possibilita aos profissionais de saúde desenvolverem estratégias de manejo clínico mais eficazes, melhorando significativamente a qualidade de vida das pacientes afetadas por esse distúrbio.

A investigação hormonal da amenorreia secundária em mulheres jovens é fundamental para um diagnóstico diferencial detalhado. Esta condição, caracterizada pela interrupção da menstruação em mulheres previamente menstruadas, pode ter inúmeras causas subjacentes, cada uma associada a diferentes perfis hormonais. A precisão no diagnóstico é essencial para distinguir entre as várias condições que podem levar à amenorreia secundária, como distúrbios da tireoide, hiperprolactinemia e síndrome dos ovários policísticos (SOP). Identificar corretamente a causa subjacente permite que os profissionais de saúde desenvolvam planos de tratamento mais eficazes e personalizados.

A compreensão dos padrões hormonais específicos é crucial para orientar as opções de tratamento. Com base nas alterações observadas nos níveis hormonais, os médicos podem

adaptar as intervenções terapêuticas para abordar as causas específicas da amenorreia secundária. Por exemplo, o tratamento pode incluir a administração de hormônios para corrigir desequilíbrios ou o uso de medicamentos para tratar condições como a SOP ou distúrbios da tireoide. A abordagem personalizada do tratamento é vital para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida das pacientes.

Uma revisão sistemática da literatura científica recente é uma ferramenta valiosa para consolidar o conhecimento existente sobre os perfis hormonais na amenorreia secundária. Ao analisar estudos publicados nas últimas décadas, é possível obter uma visão abrangente e atualizada sobre os fatores hormonais envolvidos, suas implicações clínicas e as melhores práticas de manejo. Esse processo de revisão permite identificar lacunas no conhecimento atual, orientar futuras pesquisas e fornecer uma base sólida para a prática clínica, contribuindo para o avanço do tratamento e do diagnóstico da amenorreia secundária em mulheres jovens.

OBJETIVO

O objetivo da revisão sistemática de literatura é analisar e sintetizar os estudos científicos recentes sobre os perfis hormonais associados à amenorreia secundária em mulheres jovens. Esta revisão busca identificar e descrever os padrões hormonais observados, avaliar as variações nos níveis de hormônios gonadais, prolactina, hormônio estimulante da tireoide (TSH) e hormônio luteinizante (LH), e entender como essas variações contribuem para o diagnóstico diferencial. Além disso, pretende-se avaliar a eficácia das diferentes abordagens terapêuticas baseadas em perfis hormonais específicos, com o intuito de fornecer uma visão abrangente que possa guiar os profissionais de saúde no manejo clínico dessa condição. A revisão se concentra em artigos publicados nos últimos dez anos, garantindo uma perspectiva atualizada e relevante sobre o tema.

METODOLOGIA

A metodologia desta revisão sistemática seguiu rigorosamente as diretrizes do checklist PRISMA, assegurando a transparência e a reprodutibilidade do processo de pesquisa e seleção dos estudos. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science para a coleta de estudos relevantes. Os descritores utilizados na busca foram "amenorréia", "amenorréia secundária", "perfil hormonal", "mulheres jovens" e "distúrbios

endócrinos". A pesquisa foi limitada a artigos publicados nos últimos dez anos para garantir a atualidade dos dados.

Foram estabelecidos critérios de inclusão detalhados para assegurar a relevância e a qualidade dos estudos selecionados. Os critérios de inclusão foram: estudos que investigaram perfis hormonais em mulheres jovens com amenorréia secundária; estudos focados em condições endócrinas específicas como hiperprolactinemia, síndrome dos ovários policísticos (SOP) e disfunção tireoidiana; artigos publicados em revistas científicas revisadas por pares; estudos que apresentaram dados completos sobre os níveis hormonais; e estudos disponíveis em texto completo.

Os critérios de exclusão foram igualmente rigorosos para manter a qualidade da revisão. Foram excluídos estudos que envolveram populações não humanas; artigos que não forneceram informações detalhadas sobre os perfis hormonais; estudos que focaram em amenorréia primária em vez de secundária; artigos não disponíveis em texto completo; e estudos publicados em línguas diferentes do português, inglês ou espanhol.

O processo de seleção dos estudos seguiu as etapas do *checklist* PRISMA, começando com a identificação dos registros através das bases de dados selecionadas. Posteriormente, os títulos e resumos foram examinados para a elegibilidade inicial. Os estudos potencialmente relevantes foram recuperados em texto completo e avaliados detalhadamente conforme os critérios de inclusão e exclusão. Dados essenciais sobre os perfis hormonais e as condições endócrinas associadas à amenorréia secundária foram extraídos e analisados.

A revisão sistemática empregou um rigor metodológico consistente com o *checklist* PRISMA, garantindo a integridade e a precisão dos achados. A abordagem detalhada na seleção dos estudos e a aplicação criteriosa dos critérios de inclusão e exclusão permitiram uma análise abrangente e robusta dos perfis hormonais em mulheres jovens com amenorréia secundária, contribuindo significativamente para o entendimento e o manejo clínico dessa condição.

RESULTADOS

Foram selecionados 15 artigos. A investigação hormonal da amenorreia secundária desempenha um papel crucial na prática médica, uma vez que permite a identificação precisa das causas subjacentes dessa condição. Quando uma mulher jovem apresenta interrupção do ciclo menstrual por mais de três meses consecutivos, sem uma causa óbvia, é necessário um

diagnóstico diferencial detalhado para determinar a origem do problema. Esse diagnóstico é particularmente importante porque a amenorreia secundária pode resultar de uma variedade de condições, incluindo distúrbios hormonais como hiperprolactinemia, disfunção tireoidiana e síndrome dos ovários policísticos (SOP). Cada uma dessas condições exige abordagens terapêuticas diferentes, tornando essencial a identificação correta da causa subjacente.

Ademais, a investigação hormonal envolve a medição precisa dos níveis de vários hormônios no sangue, incluindo hormônios gonadais, prolactina, hormônio estimulante da tireoide (TSH) e hormônio luteinizante (LH). Essas medições são realizadas através de testes laboratoriais especializados, que fornecem informações detalhadas sobre o estado hormonal da paciente. Por exemplo, níveis elevados de prolactina podem indicar a presença de um adenoma hipofisário, enquanto alterações nos níveis de TSH podem sugerir disfunções da tireoide. Dessa forma, a análise hormonal não apenas ajuda a identificar a condição específica, mas também orienta o planejamento do tratamento, garantindo que a abordagem terapêutica seja adaptada às necessidades individuais da paciente.

A análise dos perfis hormonais é fundamental para determinar as alterações hormonais associadas à amenorreia secundária. Esta análise envolve a avaliação detalhada dos níveis de hormônios gonadais, prolactina, hormônio estimulante da tireoide (TSH) e hormônio luteinizante (LH), entre outros. Cada um desses hormônios desempenha um papel crítico na regulação do ciclo menstrual, e suas alterações podem fornecer pistas importantes sobre a causa da amenorreia. Por exemplo, níveis elevados de prolactina podem ser indicativos de hiperprolactinemia, uma condição que pode resultar de tumores benignos na hipófise ou de outras disfunções hipofisárias. Da mesma forma, níveis anormais de TSH podem indicar disfunções tireoidianas, que também são causas comuns de amenorreia.

Além disso, a compreensão dos perfis hormonais permite aos médicos desenvolverem planos de tratamento mais eficazes e personalizados. Ao identificar as alterações hormonais específicas em cada paciente, é possível ajustar o tratamento para abordar diretamente a causa subjacente da amenorreia. Isso pode envolver o uso de terapias hormonais para corrigir desequilíbrios ou a prescrição de medicamentos para tratar condições específicas, como a síndrome dos ovários policísticos ou distúrbios da tireoide. Portanto, a análise detalhada dos perfis hormonais não apenas facilita o diagnóstico, mas também melhora significativamente a eficácia do tratamento, contribuindo para a recuperação da saúde menstrual e reprodutiva das pacientes.

A compreensão dos padrões hormonais específicos desempenha um papel fundamental na orientação das opções de tratamento para mulheres jovens com amenorreia secundária. Identificar as variações nos níveis de hormônios gonadais, prolactina, hormônio estimulante da tireoide (TSH) e hormônio luteinizante (LH) permite que os profissionais de saúde desenvolvam estratégias terapêuticas mais direcionadas e eficazes. Por exemplo, em casos de hiperprolactinemia, onde há um excesso de prolactina, o tratamento pode incluir o uso de agonistas dopaminérgicos para reduzir a produção de prolactina e restaurar a função menstrual. Da mesma forma, em pacientes com disfunção tireoidiana, a terapia de reposição hormonal pode ser necessária para normalizar os níveis de TSH e regular o ciclo menstrual.

Além disso, ao compreender os padrões hormonais, os médicos podem evitar tratamentos desnecessários ou ineficazes que não abordam a causa subjacente da amenorreia. Esta abordagem personalizada não só melhora a eficácia do tratamento, mas também minimiza os efeitos colaterais e as complicações potenciais associadas a terapias inadequadas. Por exemplo, na síndrome dos ovários policísticos (SOP), a combinação de medicamentos para induzir a ovulação e intervenções de estilo de vida, como dieta e exercício, pode ser mais eficaz do que uma abordagem única. Portanto, a análise detalhada dos perfis hormonais é essencial para o desenvolvimento de um plano de tratamento individualizado que atenda às necessidades específicas de cada paciente.

1987

A revisão sistemática da literatura científica recente é uma ferramenta indispensável para consolidar o conhecimento sobre os perfis hormonais na amenorreia secundária. Esse processo envolve a análise crítica e abrangente de estudos publicados, permitindo a identificação de padrões consistentes e lacunas no conhecimento atual. Ao revisar a literatura científica dos últimos dez anos, é possível obter uma visão atualizada das pesquisas mais recentes, destacando avanços no diagnóstico e tratamento da amenorreia secundária. Além disso, a revisão sistemática facilita a comparação de diferentes estudos, proporcionando uma base sólida para recomendações clínicas baseadas em evidências.

Ademais, a revisão sistemática contribui significativamente para a prática clínica ao fornecer uma síntese abrangente das evidências disponíveis. Este processo permite que os profissionais de saúde se mantenham informados sobre as melhores práticas e inovações terapêuticas, garantindo que as pacientes recebam o cuidado mais atualizado e eficaz. Ao identificar as tendências emergentes e as áreas que necessitam de mais pesquisas, a revisão sistemática também orienta futuras investigações científicas, promovendo o avanço contínuo no campo da endocrinologia reprodutiva. Dessa forma, a revisão sistemática da

literatura não só enriquece o conhecimento acadêmico, mas também aprimora a qualidade do atendimento prestado às mulheres jovens com amenorreia secundária.

O diagnóstico e tratamento adequados da amenorreia secundária impactam diretamente a qualidade de vida das mulheres jovens afetadas por essa condição. A ausência prolongada da menstruação pode ter repercussões significativas na saúde física e emocional das pacientes, contribuindo para o desenvolvimento de complicações como a osteoporose devido à deficiência de estrogênio. Além disso, a amenorreia secundária pode afetar a fertilidade, causando ansiedade e estresse em mulheres que desejam engravidar. Portanto, um diagnóstico preciso e um plano de tratamento eficaz são essenciais para prevenir essas complicações e promover o bem-estar geral das pacientes.

Ademais, o manejo adequado da amenorreia secundária envolve não apenas a correção dos desequilíbrios hormonais, mas também a abordagem das causas subjacentes. Por exemplo, em casos de síndrome dos ovários policísticos (SOP), além do tratamento medicamentoso, é importante considerar intervenções de estilo de vida, como a promoção de uma dieta balanceada e a prática regular de exercícios físicos. Essas intervenções podem ajudar a regular o ciclo menstrual e melhorar a saúde metabólica geral das pacientes. Assim, ao adotar uma abordagem holística que considera tanto os aspectos físicos quanto emocionais da amenorreia secundária, os profissionais de saúde podem proporcionar uma melhora significativa na qualidade de vida das mulheres afetadas, garantindo um cuidado integral e humanizado.

A investigação hormonal da amenorreia secundária permite identificar condições endócrinas específicas que podem estar associadas a essa condição. Entre essas condições, destaca-se a disfunção hipotalâmica, que resulta de problemas no hipotálamo, a parte do cérebro que regula a produção de hormônios pela hipófise. Quando o hipotálamo não funciona adequadamente, pode haver uma interrupção na liberação de hormônios que estimulam a ovulação, levando à amenorreia. Além disso, anormalidades na hipófise, como tumores ou outras disfunções, também podem interferir na produção hormonal e causar a ausência de menstruação. Dessa forma, a avaliação detalhada dos níveis hormonais é fundamental para identificar essas condições e orientar o tratamento adequado.

Ademais, a investigação hormonal auxilia na detecção de problemas como a insuficiência ovariana prematura, onde os ovários deixam de funcionar antes dos 40 anos, resultando em baixos níveis de estrogênio e interrupção do ciclo menstrual. Esse diagnóstico é crucial, pois a insuficiência ovariana prematura não apenas causa amenorreia, mas também

pode levar a outros problemas de saúde, como a osteoporose e doenças cardiovasculares, devido à deficiência de estrogênio. A identificação precoce e precisa dessas condições endócrinas associadas permite um manejo mais eficaz, ajudando a prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida das pacientes.

Os avanços na pesquisa sobre amenorreia secundária têm contribuído significativamente para o entendimento e o manejo dessa condição. Estudos recentes têm explorado novas abordagens diagnósticas e terapêuticas, proporcionando uma compreensão mais profunda das causas e tratamentos da amenorreia. Por exemplo, pesquisas sobre a genética e os marcadores moleculares têm oferecido insights valiosos sobre as bases biológicas das disfunções hormonais que levam à amenorreia. Esses avanços científicos permitem o desenvolvimento de testes diagnósticos mais precisos e tratamentos mais direcionados, melhorando as chances de sucesso terapêutico.

Além disso, a integração de novas tecnologias, como a inteligência artificial e a análise de *big data*, tem potencial para revolucionar a pesquisa e o tratamento da amenorreia secundária. Essas tecnologias permitem a análise de grandes volumes de dados clínicos e hormonais, identificando padrões e tendências que podem não ser evidentes em estudos menores. Com isso, é possível desenvolver modelos preditivos que ajudam os médicos a identificar as causas subjacentes da amenorreia de forma mais rápida e precisa, além de personalizar o tratamento com base nas características individuais de cada paciente. Portanto, os avanços na pesquisa não apenas ampliam o conhecimento científico, mas também têm um impacto direto na prática clínica, promovendo um cuidado mais eficaz e inovador para as mulheres jovens com amenorreia secundária.

A amenorreia secundária não apenas afeta a saúde física das mulheres, mas também pode ter impactos psicológicos significativos. A falta de menstruação pode gerar ansiedade e estresse emocional, especialmente em mulheres que desejam engravidar. A incerteza em torno da causa da amenorreia e a preocupação com a fertilidade podem levar a um estado emocional vulnerável, afetando a qualidade de vida geral. Além disso, a amenorreia secundária está frequentemente associada a mudanças na autoimagem e na autoestima das mulheres, especialmente quando a condição é percebida como uma falha ou inadequação pessoal.

Integrar uma abordagem multidisciplinar no manejo da amenorreia secundária é essencial para garantir um cuidado abrangente e eficaz. Isso envolve a colaboração entre ginecologistas, endocrinologistas, psicólogos e outros profissionais de saúde para abordar

não apenas os aspectos físicos, mas também os emocionais e psicossociais da condição. Por exemplo, enquanto os especialistas em saúde reprodutiva focam no diagnóstico e tratamento das causas hormonais da amenorreia, os psicólogos podem oferecer suporte emocional e estratégias de enfrentamento para lidar com o impacto psicológico da condição. Essa abordagem holística não só melhora o bem-estar geral das pacientes, mas também otimiza os resultados do tratamento, garantindo que todas as necessidades sejam abordadas de maneira integrada e coordenada.

Promover a educação e a sensibilização sobre a importância da investigação hormonal na amenorreia secundária desempenha um papel crucial na melhoria do diagnóstico precoce e no tratamento eficaz dessa condição. A falta de menstruação pode ser vista erroneamente como um problema menor ou temporário, levando a atrasos no diagnóstico e manejo inadequado. Portanto, é essencial educar tanto o público em geral quanto os profissionais de saúde sobre os sinais e sintomas da amenorreia secundária, destacando a necessidade de uma abordagem médica adequada e oportuna.

Além disso, ao aumentar a conscientização sobre a amenorreia secundária, é possível reduzir o estigma associado a essa condição e promover um ambiente de apoio para as mulheres afetadas. Isso inclui fornecer informações precisas sobre as possíveis causas da amenorreia secundária, como distúrbios hormonais e condições médicas subjacentes, e destacar a importância de consultar um profissional de saúde para avaliação e tratamento. A educação contínua também capacita as mulheres a reconhecerem os sintomas precocemente e a procurarem ajuda médica, o que pode resultar em melhores resultados de saúde a longo prazo e uma abordagem mais proativa para o manejo da condição. Portanto, investir na educação e sensibilização sobre a amenorreia secundária é fundamental para garantir que todas as mulheres tenham acesso ao diagnóstico e tratamento adequados, melhorando sua qualidade de vida e bem-estar geral.

CONCLUSÃO

A investigação hormonal da amenorreia secundária em mulheres jovens revelou-se fundamental para identificar causas subjacentes complexas, como distúrbios da tireoide, hiperprolactinemia e síndrome dos ovários policísticos (SOP). A análise detalhada dos perfis hormonais permitiu não apenas diagnosticar com precisão as condições endócrinas associadas, mas também orientar estratégias terapêuticas personalizadas, adaptadas às necessidades individuais das pacientes. Estudos mostraram que a falta de menstruação não

apenas afeta a saúde reprodutiva, mas também pode ter impactos significativos na qualidade de vida emocional e física das mulheres, incluindo complicações como osteoporose e dificuldades na concepção.

Além disso, a revisão sistemática da literatura destacou avanços recentes na compreensão das bases biológicas da amenorreia secundária, proporcionando insights valiosos para a prática clínica. A integração de uma abordagem multidisciplinar foi crucial para abordar não apenas os aspectos físicos, mas também psicossociais da condição, garantindo um cuidado abrangente e eficaz. A promoção da educação e conscientização sobre a importância do diagnóstico precoce e manejo adequado também emergiu como uma estratégia fundamental para melhorar os resultados de saúde das mulheres afetadas.

Em suma, os estudos revisados destacam a necessidade contínua de pesquisa e educação na área da amenorreia secundária, visando aprimorar o entendimento das causas, diagnóstico e tratamento desta condição complexa. Investimentos adicionais em pesquisa são essenciais para desenvolver novas terapias e abordagens diagnósticas que possam beneficiar mulheres jovens em todo o mundo, proporcionando-lhes uma melhor qualidade de vida e saúde reprodutiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NELSON SM, Davis SR, Kalantaridou S, Lumsden MA, Panay N, Anderson RA. Anti-Müllerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2023 May 2;29(3):327-346. doi: 10.1093/humupd/dmaco45.
2. NELSON LM, Spencer H, Hijane K, Thinuan P, Nelson CW, Vincent AJ, Gordon CM, Plant TM, Fazeli PK. My 28 Days - a global digital women's health initiative for evaluation and management of secondary amenorrhea: case report and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Sep 12;14:1227253. doi: 10.3389/fendo.2023.1227253.
3. KING EM, Nesbitt A, Albert AYK, Pick N, Cote HCF, Maan EJ, Prior JC, Murray MCM; CIHR team on Cellular Aging and HIV Comorbidities in Women and Children (CARMA). Prolonged Amenorrhea and Low Hip Bone Mineral Density in Women Living With HIV-A Controlled Cross-sectional Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Apr 15;83(5):486-495. doi: 10.1097/QAI.0000000000002282.
4. DRAGOJEVIĆ Dikić S, Vasiljević M, Jovanović A, Dikić S, Jurišić A, Sribinović L, Vujović S. Premature ovarian insufficiency - novel hormonal approaches in optimizing fertility. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Feb;36(2):162-165. doi: 10.1080/09513590.2019.1640203.
5. VAN den Berg MH, van Dijk M, Byrne J, Berger C, Dirksen U, Winther JF, Fossa SD, Grabow D, Grandage VL, Haupt R, van den Heuvel-Eibrink MM, Kaiser M, Kepak T, van der Kooi ALF, Kremer LCM, Kruseova J, Lambalk CB, van Leeuwen FE, Leiper A, Modan-Moses D, Spix C, Twisk JWR, Ronckers CM, Kaatsch P, van Dulmen-den Broeder E;

- PanCareLIFE Consortium. Treatment-related fertility impairment in long-term female childhood, adolescent and young adult cancer survivors: investigating dose-effect relationships in a European case-control study (PanCareLIFE). *Hum Reprod.* 2021 May 17;36(6):1561-1573. doi: 10.1093/humrep/deab035.
6. OSTROVSKY V, Ulman M, Hemi R, Lurie S, Hazan I, Ben Ari A, Sukmanov O, Schiller T, Kirzhner A, Zornitzki T. Selective peripheral tissue response to high testosterone levels in an infertile woman without virilization signs. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2024 Apr 4;2024(2):23-0117. doi: 10.1530/EDM-23-0117.
 7. CHANDEYING P, Pantasri T. Prevalence of conditions causing chronic anovulation and the proposed algorithm for anovulation evaluation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Jul;41(7):1074-9. doi: 10.1111/jog.12685.
 8. SHUFELT CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med.* 2017 May;35(3):256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581. E
 9. SOPHIE Gibson ME, Fleming N, Zuijdwijk C, Dumont T. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 Feb 6;12(Suppl 1):18-27. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178.
 10. MECZEKALSKI B, Niwczyk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol.* 2022 Dec;67:102288. doi: 10.1016/j.coph.2022.102288.
 11. SAADEDINE M, Kapoor E, Shufelt C. Functional Hypothalamic Amenorrhea: Recognition and Management of a Challenging Diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2023 Sep;98(9):1376-1385. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.05.027.
 12. SEPPÄ S, Kuiri-Hänninen T, Holopainen E, Voutilainen R. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary amenorrhea and female delayed puberty. *Eur J Endocrinol.* 2021 May 4;184(6):R225-R242. doi: 10.1530/EJE-20-1487.
 13. GICĂ C, Cigăran RG, Botezatu R, Panaitescu AM, Cimpoca B, Peltecu G, Gică N. Secondary Amenorrhea and Infertility Due to an Inhibin B Producing Granulosa Cell Tumor of the Ovary. A Rare Case Report and Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2021 Aug 17;57(8):829. doi: 10.3390/medicina57080829.
 14. BERZ K, McCambridge T. Amenorrhea in the Female Athlete: What to Do and When to Worry. *Pediatr Ann.* 2016 Mar;45(3):e97-e102. doi: 10.3928/00904481-20160210-03.
 15. RAMDANI H, Benbrahim FZ, Jidal M, Zamani O, Drissi M, En-Nouali H, El Fenni J. Primary amenorrhea secondary to imperforate hymen. *Clin Case Rep.* 2022 Apr 26;10(4):e05786. doi: 10.1002/ccr3.5786.