

## CAPÍTULO 22

# HIPERPROLACTINEMIA

**LEONARDO DE ALBUQUERQUE ROCHA<sup>1</sup>**  
**ISABELA SIMPLÍCIO DO BOMFIM<sup>1</sup>**  
**TÚLIO VERAS VELOSO<sup>1</sup>**  
**ISABELA SOUTO CRUZ<sup>1</sup>**  
**LÍVIA MARIA DE ARRUDA PINHEIRO<sup>1</sup>**  
**ARTHUR CARDOSO LINHARES OLIVEIRA CORREIA<sup>1</sup>**  
**LUIGI LEDA PESSOA DE ANDRADE<sup>1</sup>**  
**MARDHEN CATUNDA ROCHA MELO<sup>1</sup>**  
**CAMILA XIMENES FEITOSA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Discente – Medicina da Universidade de Fortaleza

*Palavras-chave: Hiperprolactinemia; Prolactina; Eixo hipotálamo-hipófise.*

## INTRODUÇÃO

A hiperprolactinemia é uma importante enfermidade endocrinológica, sendo a mais frequente dos distúrbios hormonais do eixo hipotálamo-hipófise. Sua definição se baseia no aumento do nível sérico de prolactina (PRL) acima do limite superior da normalidade. É uma causa frequente de hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido (VILAR, 2020).

## EPIDEMIOLOGIA

O distúrbio de hiperprolactinemia possui uma epidemiologia predominante em mulheres, principalmente aquelas com amenorréia e galactorréia, acometendo 75% destas, com pico de prevalência entre os 25 e 34 anos de idade (SILVEIRO & SATLER, 2015). Em contrapartida, é rara na população geral, com 0,4% de pessoas com tal quadro (VILAR, 2020).

## FISIOLOGIA

A prolactina (PRL) é um hormônio produzido e secretado primeiramente pelas células lactotróficas da hipófise anterior, também chamada de adeno-hipófise, sendo também produzida, em menor quantidade, em locais extra-hipofisários, como ovários, glândulas mamárias e endométrio, entre outros. Sua secreção é influenciada predominantemente pelo hipotálamo, de maneira inibitória, por meio de diversos mecanismos, sendo o principal deles a dopamina, atuando mediante a ligação aos receptores D2 nas células lactotróficas hipofisárias, resultando em regulação negativa da expressão do gene da PRL, secreção reduzida da PRL e diminuição da proliferação dessas células. Outras substâncias que realizam influência inibitória na prolactina são o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a somatostatina (MOLINA, 2021). Além disso, a secreção de PRL pela hipófise

apresenta um ritmo circadiano com níveis mais altos durante o sono e menores durante a vigília (VILAR, 2020).

A prolactina tem como principal função estimular a lactação após o parto além de participar, durante a gravidez, juntamente com os estrógenos, do desenvolvimento mamário necessário para uma adequada amamentação. Além disso, a prolactina também tem um papel nas adrenais, estimulando a secreção de andrógenos, cortisol e aldosterona (VILAR, 2020).

## ETIOLOGIA

O distúrbio da hiperprolactinemia, ao invés de ser uma doença unifatorial, possui diversas etiologias de diferentes mecanismos, classificando-as em: Fisiológicas, farmacológicas e patológicas (SALES, 2016).

As mais importantes causas fisiológicas de hiperprolactinemia são a gravidez, decorrente do hiperestrogenismo gestacional característico, na qual a PRL se eleva em cerca de 10 vezes, e a lactação, devido à liberação dos lactotrofos que causam a inibição tônica da dopamina. Além disso, outros fatores como estresse, exercício, coito, manipulação da mama, sono e ovulação também estimulam a secreção de um ou mais fatores liberadores da PRL, com consequente elevação dos níveis séricos do hormônio (VILAR, 2020).

O quadro de etiologia medicamentosa, por sua vez, representa a causa mais comum de hiperprolactinemia não-fisiológica. Dentre os mecanismos farmacológicos envolvidos, estão o aumento da transmissão serotoninérgica, a depleção dos níveis de dopamina, a redução da atividade dopaminérgica no sistema nervoso central, o bloqueio dos receptores D2, o aumento da transmissão serotoninérgica e o estímulo direto da síntese de PRL. Os principais medicamentos causadores deste distúrbio estão

apresentados na **Tabela 22.1**, sendo os neurolépticos e antieméticos os mais frequentemente envolvidos. O uso crônico desses fármacos mantém os níveis de PRL elevados em 40 a 90% dos pacientes (VILAR, 2020).

**Tabela 22.1** Causas de hiperprolactinemia farmacológica

<b>Antipsicóticos</b>
Típicos: Haloperidol, clorpromazina, tioridazina, tiotixeno, flupentixol
Atípicos: Risperidona, paliperidona, molindona, amisulprida, quetiapina, olanzapina, ziprasidona, clozapina, aripiprazol
<b>Antidepressivos</b>
Tricíclicos: Clomipramina, amoxapina, amitriptilina, desipramina, imipramina
SSRI: Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina
SNRI: Venlafaxina, duloxetina, reboxetina
IMAO: Pargilina, clorgilina
<b>Anti-hipertensivos</b>
Verapamil, $\alpha$ -metildopa, reserpina, labetalol (intravenoso)
<b>Antieméticos/Procinéticos</b>
Metoclopramida, domperidona, cisaprida, alizaprida, metopimazina
<b>Bloqueadores dos receptores H2</b>
Cimetidina, ranitidina
<b>Outros</b>
Estrógenos, anestésicos, quimioterápicos, opiáceos (p. ex., tramadol, metadona, morfina, heroína etc.), alprazolam, cocaína, maconha, uso abusivo de álcool etc.

Fonte: Adaptado de Vilar, 2020.

A hiperprolactinemia também pode ter causas patológicas, incluindo tanto doenças que envolvam o eixo hipotálamo-hipofisário, representado principalmente por tumores nessa região, como doenças sistêmicas, sejam endócrinas ou não endócrinas. Dentre os adenomas hipofisários, o mais comum são os prolactinomas, preenchendo 40% dos casos de hiperprolactinemia patológica e 50% dos tumores hipofisários

(SALES, 2016). Outros tumores que podem estar presentes são os adenomas hipofisários mistos, adenomas clinicamente não funcionantes e os craniofaringiomas. Lesões infiltrativas, hipofisite, aneurismas, sela vazia e radioterapia também podem levar à hiperprolactinemia. Dentre as principais causas sistêmicas de origem endocrinológica, estão o hipotireoidismo primário, em 40% dos casos, a síndrome do ovário policístico (SOP), em 30% dos casos e a Doença de Addison (SALES, 2016). Tratando-se de etiologias não endócrinas, a insuficiência adrenal primária e a insuficiência renal crônica são as principais, sendo tais quadros tratados primariamente com as medidas terapêuticas utilizadas para reversão da causa-base (VILAR, 2020).

Outras causas menos frequentes são: Hiperprolactinemia idiopática, hiperprolactinemia neurogênica, macroprolactinemia, tumores extra-hipofisários secretores de PRL e doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (VILAR, 2020).

## QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da hiperprolactinemia crônica é composto, principalmente, de galactorreia, hipogonadismo secundário, acne e hirsutismo (VILAR, 2020).

A manifestação mais comum é a galactorreia, ocorrendo em 30 a 80% das mulheres, sendo rara nos homens, decorrente do estímulo direto da lactação (SALES, 2016). Pode ser espontânea ou detectável apenas à compressão mamilar. Em homens, o achado de galactorreia é quase patognomônico dos prolactinomas.

Os sintomas de hipogonadismo podem estar presentes, resultantes de inibição da secreção pulsátil de GnRH, levando a menor produção de esteróides sexuais. Dentre tais sintomas, os mais frequentes no sexo feminino são fase lútea

curta, anovulação, infertilidade, oligomenorreia ou amenorreia e diminuição da lubrificação vaginal com dispareunia. Já no sexo masculino, podem ocorrer diminuição da libido, disfunção erétil, oligospermia, infertilidade e, menos frequentemente, ginecomastia. Outra manifestação decorrente do hipogonadismo é a diminuição da densidade mineral óssea, aumentando o risco de desenvolvimento de osteoporose. A acne e o hirsutismo, sintomas mais raros da hiperprolactinemia, são decorrentes do maior estímulo à secreção de andrógenos adrenais (VILAR, 2020).

## DIAGNÓSTICO

No que tange a avaliação diagnóstica, diante da suspeita clínica além de uma extensa avaliação da história clínica e exame físico, a dosagem sérica de prolactina deve ser o primeiro exame solicitado. Os limites superiores dos valores normais são 30 e 20 ng/mL em mulheres e homens, respectivamente. Valores abaixo de 25 ng/mL costumam excluir hiperprolactinemia, em contrapartida podemos encontrar pequenos aumentos de PRL devido ao estresse da punção venosa ou atividade física intensa, e valores > 250 ng/mL são altamente sugestivos de prolactinomas. Ademais, cabe ressaltar que a secreção da prolactina é feita de forma episódica durante o dia, e podem eventualmente estar além do limite superior da normalidade durante a coleta (VILAR, 2020). Normalmente, apenas uma determinação é necessária para estabelecer o diagnóstico (BRASIL, 2020).

Caso a prolactina sérica esteja elevada, o próximo passo da investigação diagnóstica é determinar a etiologia, excluindo possíveis causas como medicamentos/drogas e doenças sistêmicas. Deverá ser solicitado uma ressonância magnética (RM) para avaliação da sela túrcica

para pesquisa de prolactinoma. Em contrapartida a RM normal não descarta a possibilidade da presença de um microprolactinoma, pois pode não ser observado na imagem radiológica pelo seu tamanho (VILAR, 2020).

Além disso, se faz necessário a dosagem do TSH e T4 livre, avaliação da função renal por meio da creatinina sérica, avaliação hepática pela solicitação das transaminases (AST/TGO e ALT/TGP), para que sejam afastados, respectivamente, hipotireoidismo primário, insuficiência renal e insuficiência hepática, além da dosagem do ( $\beta$ -hCG) em mulheres em idade fértil com amenorréia (VILAR, 2020). A elevação da PRL é achado de um terço dos casos de acromegalia, por isso, dosagem de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) está indicada para pacientes com adenoma hipofisário, mesmo sem manifestações características da acromegalia. Outros testes podem ser solicitados dependendo da apresentação clínica, idade e sexo, como, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), testosterona/estradiol. Todos esses exames podem excluir causas fisiológicas e secundárias antes do diagnóstico (BRASIL, 2020).

Ademais, o rastreo para macroprolactinemia deve ser solicitado, principalmente em pessoas assintomáticas e que possuem a PRL elevada sem causa aparente, o método de triagem é a precipitação com polietilenoglicol (PEG). A macroprolactina se trata de grandes agregados circulantes de prolactina e anticorpos de tamanho de cerca de 150 kD, biologicamente inativos, a prolactina nativa no soro é de 23 kD. Para evitar o erro diagnóstico de ser considerado como hipersecreção de prolactina, pode ser solicitado um pré-tratamento com polietilenoglicol antes de medir a prolactina (THAPA & BHUSAL, 2022).



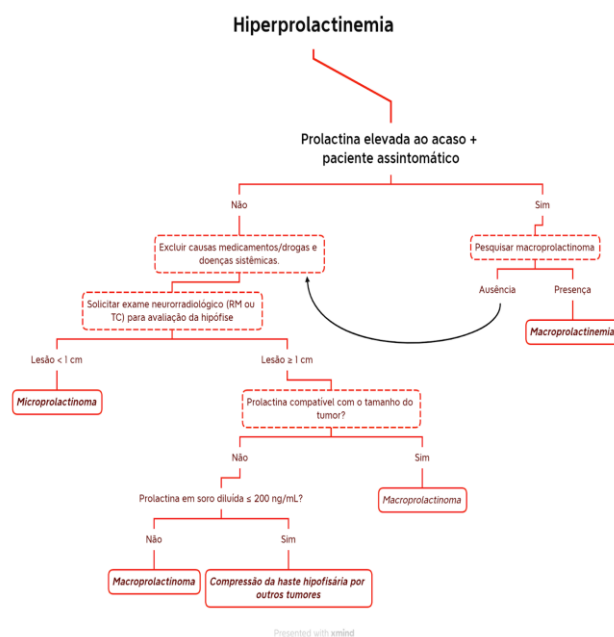
Uma armadilha na avaliação laboratorial a ser considerada é o efeito gancho, que ocorre devido a um artefato que fornece uma concentração falsamente baixa de prolactina, pois quando há concentração sérica demasiadamente elevada os marcadores dos ensaios imunoradiométricos e os anticorpos de captura ficam saturados impedindo a ligação. O efeito gancho deve ser considerado em casos de adenomas da hipófise com 3 cm ou mais e associados a elevação leve ou moderada da prolactina, geralmente  $\leq 200$  ng/mL (BRASIL, 2020). Para excluí-lo, deve-se solicitar dosagem da prolactina em soro diluído de 1:100. Este, se trata de um artefato incomum (THAPA & BHUSAL, 2022) e os anticorpos de captura ficam saturados impedindo a ligação.

Do mesmo modo, a investigação da utilização de certos medicamentos, como alguns antidepressivos, antipsicóticos, anti-hipertensivos, opiáceos e cocaína, e inibidores da protease, devem ser avaliados cautelosamente, tendo em vista que se trata da causa secundária mais comum. Após suspeita medicamentosa deve-se suspender ou alterar a medicação por uma semana e reavaliar a prolactina, se após esse período houver normalização, confirmamos a hiperprolactinemia induzida por medicamento. Cabe ressaltar que a hiperprolactinemia medicamentosa cursa, geralmente, com aumentos discretos de prolactina (25 a 100 ng/mL), exceto a risperidona e a metoclopramida, que pode levar a valores acima de 200 ng/mL (BRASIL, 2020). A abordagem diagnóstica pode ser observada na **Figura 22.1**.

## TRATAMENTO

O tratamento tem como objetivo reverter o quadro de hipogonadismo por meio da normalização da prolactina e depende da etiologia identificada (VILAR, 2020).

**Figura 22.1** Fluxograma de manejo diagnóstico da hiperprolactinemia



Fonte: Adaptado de BRASIL, 2020.

A abordagem medicamentosa é mediada pela utilização dos agonistas dopaminérgicos que são a primeira linha de tratamento e que tem a finalidade de restaurar a função gonadal e reduzir o volume tumoral dos prolactinomas, por meio da normalização dos níveis de prolactina, dentre eles podemos citar a cabergolina e o mesilato de bromocriptina que são os fármacos mais utilizados (BRASIL, 2020).

A cabergolina se trata de um agonista específico do receptor D2 da dopamina. As taxas de normalização de prolactina e de redução tumoral são de 76,5% a 93% e de 67% a 92%, respectivamente. Tal fármaco é oferecido em 0,5 mg por comprimido. Em geral a dose proposta é oferecida semanalmente de 1-2 mg por semana, podendo chegar até no máximo 4,5 mg por semana. Sua prescrição recomendada é 0,25 mg, via oral, 2 vezes na semana ou 0,5 mg, via oral, 1 vez na semana. Aumentos graduais podem ser feitos de 0,25 mg a 1 mg duas vezes por semana em intervalos de no mínimo 4 semanas. Dentre os principais efeitos adversos mais co-

munos são náusea, vômitos, cefaléia, tontura e hipotensão postural, todavia quando comparada a bromocriptina possui menor frequência, gravidade e duração, podendo haver resolução posteriormente. Em casos de pacientes com prolactinomas resistentes, os quais precisam de doses mais altas de agonistas dopaminérgicos, há risco potencial de valvulopatia cardíaca e alterações psiquiátricas (BRASIL, 2020).

A bromocriptina tem sido utilizada no tratamento da hiperprolactinemia, apresentando taxas de 48%-72% de normalização da prolactina e de aproximadamente 70% na redução dos macroprolactinomas. Há disponibilidade comercial de 2,5 mg por comprimido. Em geral, é prescrito 1,25 mg, via oral, após o jantar ou antes de dormir, durante uma semana; após isso, aumentar para 1,25 mg duas vezes por dia, adicionando antes do café da manhã. A dose pode chegar até 20 mg. Aumentos graduais de 2,5 mg podem ser feitos de 3 a 7 dias (BRASIL, 2020).

O uso de bromocriptina fica reservado para mulheres com hiperprolactinemia e desejo de engravidar, pela maior segurança e experiência com o uso deste medicamento em gestantes. Além disso, sabemos que os efeitos adversos são mais comuns com a bromocriptina do que com a cabergolina (BRASIL, 2020).

A terapêutica com agonistas dopaminérgi-

cos para prolactinomas deve ser contínuo, com tempo mínimo de dois anos. Não é preconizado tempo máximo de tratamento. Caso o agonista dopaminérgico seja retirado, a hiperprolactinemia pode retornar, normalmente não associado a crescimento tumoral (BRASIL, 2020).

O tratamento cirúrgico é necessário em até 10% dos casos de macroprolactinoma sem resposta eficaz dos agonistas dopaminérgicos, também deve ser indicado quando tiver macroprolactinomas císticos que causem sintomas neurológicos, apoplexia com comprometimento neurológico, intolerância aos agonistas dopaminérgicos e fístula liquórica. A taxa de normalização da prolactina ocorre em média em 75% - 80% dos pacientes com macroprolactinomas e em 30% - 40% dos macroprolactinomas (BRASIL, 2020).

A radioterapia deve ser preconizada para pacientes com tumores agressivos ou prolactinomas malignos, não responsivos aos agonistas dopaminérgicos e à cirurgia. A taxa de normalização da prolactina é em torno de 30%. Tal efetividade além dos efeitos adversos em longo prazo da radioterapia como, acidentes vasculares cerebrais, hipopituitarismo e tumor de sistema nervoso central impedem a utilização desse método discriminadamente (BRASIL, 2020).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MINISTÉRIO DA SAÚDE. O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da hiperprolactinemia. Brasil, 2020.

MOLINA, P.E. Fisiologia Endócrina. 5 ed. Porto Alegre, AMGH: Grupo A, 2021.

SALES, P. *et al.* O essencial em endocrinologia. 1 ed. São Paulo: Grupo GEN, 2016.

SILVEIRO, S.P. & SATLER, F. Rotinas em endocrinologia. 1 ed. Porto Alegre, ArtMed: Grupo A, 2015.

THAPA, S. & BHUSAL, K. Hiperprolactinemia. StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing, 2022.

VILAR, L. Endocrinologia clínica. Disponível em: Minha Biblioteca. 7 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan: Grupo GEN, 2020.