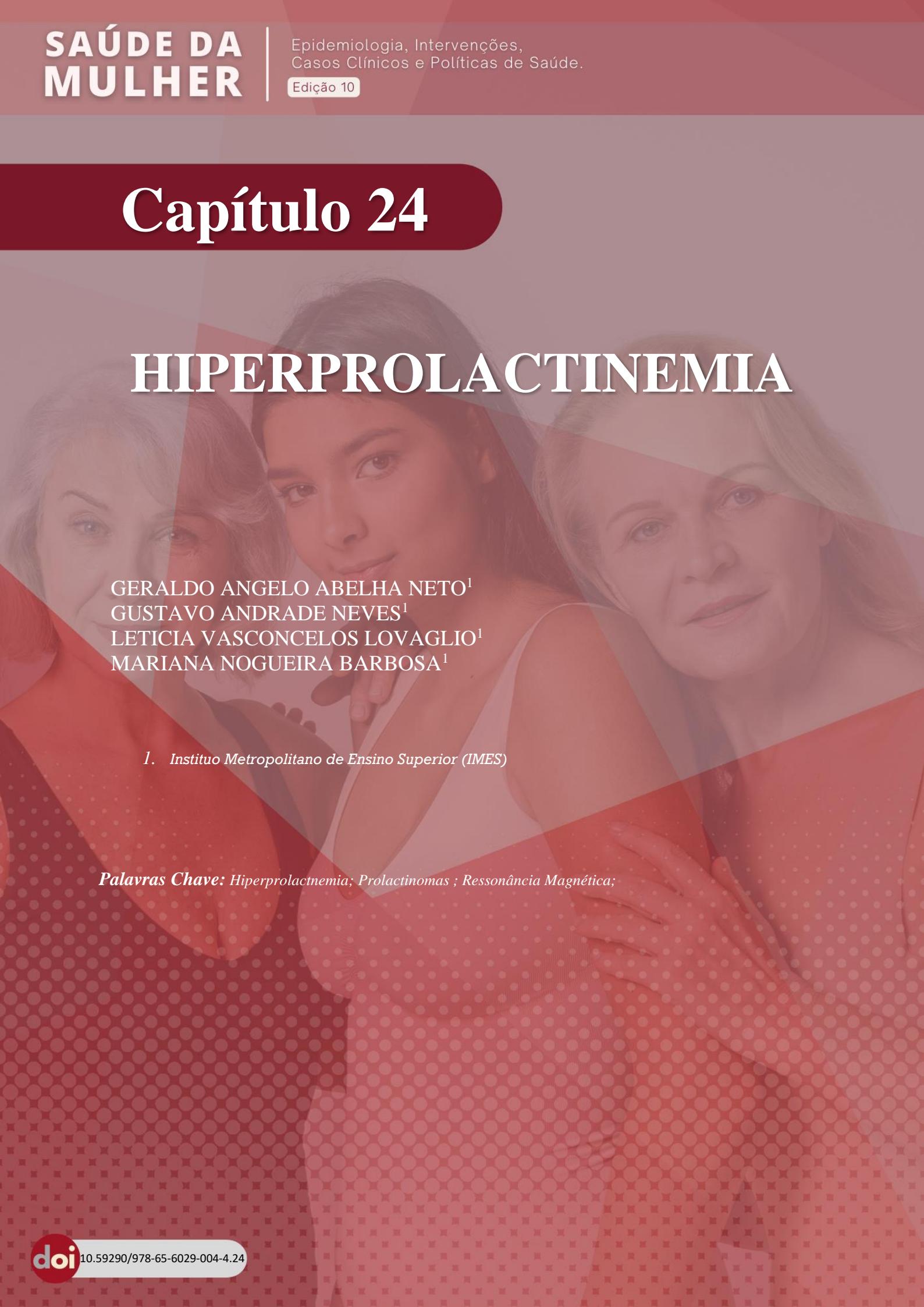


Capítulo 24

HIPERPROLACTINEMIA



GERALDO ANGELO ABELHA NETO¹
GUSTAVO ANDRADE NEVES¹
LETICIA VASCONCELOS LOVAGLIO¹
MARIANA NOGUEIRA BARBOSA¹

1. *Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES)*

Palavras Chave: Hiperprolactinemia; Prolactinomas ; Ressonância Magnética;

INTRODUÇÃO

A hiperprolactenemia é uma condição em que se tem o aumento dos níveis séricos de prolactina no sangue, sendo que essa tem diversas causas, podendo ser fisiológicas como gestação, lactação e decorrente do uso de determinados medicamentos, além de patológicas como os prolactinomas (GLEZER; BRONSTEIN, 2022).

FISIOLOGIA

A prolactina é um polipeptído de 198 aminoácidos, com peso molecular de 23 kDa e estrutura bioquímica semelhante ao do hormônio do crescimento (HGH) e do lactogênio placentário (DA SILVA CALESTINI; BETTIOL; DE SOUZA PORTES, 2023). Sabe-se que a prolactina é sintetizada pelos lactotróficos (células especializadas anteriormente na adeno-hipófise), pelo endométrio, pelo trofoblasto e por outros tecidos ectópicos. Sua secreção é pulsátil e acontece de acordo com ciclo circadiano, sendo secretada mais intensamente na decorrência do sono noturno do indivíduo. Cabe lembrar que ações externas estão ligadas a regulação na concentração de prolactina circulante, como situações estressantes e dieta (VIEIRA & MARTINS, 2018).

O controle do hormônio prolactina é mediante mecanismo de retroalimentação pelo eixo hipotálamo-hipófise, fazendo com que a concentração do hormônio o autorregule, amplificando ou inibindo a sua liberação. Além disso, há outras formas de regulação do hormônio, como por exemplo o neurotransmissor dopamina, que age por meio de receptores dopamínergicos tipo 2 (D2) inibindo a enzima adenilato ciclase, impedindo assim, a catalização de reação de hidrolise de ATP (adenosina trifosfato) e agindo sobre o AMPc, fazendo com que não ocorra a transcrição de genes para a sintetização do hormônio. Alguns exemplos de

substâncias excitatórias são o TRH, que em níveis fisiológicos estimula a secreção de prolactina e estrogênio, agindo sobre a diferenciação das células secretoras na adeno-hipófise e estimulando a síntese por proteína PT-1, fator envolvido na transcrição do gene de prolactina e suprime a secreção de dopamina (CORRÊA, *et al.*, 2021).

O tecido mamário tem influência de estrogênios (sistema ductal) e dos progestagênios (sistema lobuloalveolar). A ação da prolactina que ocorre sobre as mamas são fisiologicamente mais comuns em uma idade mais avançada, se relacionando com lactopoese (manutenção da lactação) e lactogênese (início da secreção de leite), tendo uma manutenção durante o período de gestação. Ademais, o receptor da PRL é um membro da superfamília das citocinas do tipo 1, sendo amplamente expresso através do sistema imunológico como monócitos, linfócitos, macrófagos, células Natural Killer, granulócitos e células epiteliais do timo. Com isso, a ligação da PRL ao seu receptor ativa vias de sinalização que influenciam a proliferação, diferenciação, secreção e sobrevivência de células imunes (BORBA *et al.*, 2018).

EPIDEMIOLOGIA

A hiperprolactenemia é a alteração endócrina mais frequente do eixo hipotálamo hipófise, sendo encontrada principalmente no sexo feminino. A hiperprolactinemia vai afetar menos de % das populações em geral, mas afeta 5 a 14% das mulheres que apresentam um quadro de amnorreia secundária, além de estarem presentes também em quadros de galactorreia.

Um estudo mostrou que em pacientes que possuem hiperprolactinemia de causas não fisiológicas, cerca de 25% eram por alterações hipofisárias, 46% devido a certos medicamentos, 7,5% por macroprolactinomas, 6% devido ao

hiortireodismo e o restante são de causas idiopáticas. Essa condição clínica tem uma prevalência media nas mulheres estimada em cerca de 30 por 100.000 habitantes, com pico de prevalência entre 25 e 34 anos.

ETIOLOGIA

Existem diversas condições que podem causar a hiperprolactinemia e elas estão agrupadas entre causas fisiológicas, patológicas ou

farmacológicas. O aumento do nível sérico de prolactina de maneira fisiológica é transitório, já a hiperprolactinemia patológica e farmacológica pode ser permanente com consequências negativas, sendo estas últimas sintomáticas. A **Tabela 24.1** abaixo demonstra as principais causas de hiperprolactinemia.

Tabela 24.1 Etiologia da hiperprolactinemia

Fisiológicas
Gravidez e período neonatal, amamentação/estimulação mamária, estresse, exercício, sono, relação sexual
Anestésicos: anorexígenos, anticonvulsivantes, antidepressivos, anti-hipertensivos, anti-histamínicos, antipsicóticos, estrogênio, gastrintestinais, inibidores da protease, narcóticos
Doenças hipotalâmicas
<ul style="list-style-type: none"> •Tumores: craniofaringioma, meningioma, disgerminoma, hamartoma, glioma, metástase •Doenças infiltrativas: sarcoidose, tuberculose, histiocitose X, granuloma eosinofílico •Radioterapia craniana, pseudotumor cerebral, cisto de Rathke
Doenças hipofisárias
<ul style="list-style-type: none"> •Prolactinomas, acromegalia, síndrome da sela vazia, hipofisite linfocítica, doença de Cushing, adenomas clinicamente não funcionantes, metástases, germinoma intrasselar •Doenças infiltrativas: sarcoidose, tuberculose, granuloma de células gigantes, etc.
Lesões da haste hipofisária
<ul style="list-style-type: none"> •Tumor compressivo, trauma craniano, pós-operatório, irradiação, hastite
Neurogênica
<ul style="list-style-type: none"> •Lesões irritativas da parede torácica: herpes-zóster, toracotomia, mastectomia, queimadura •Lesões do cordão medular: ependimoma cervical, siringomielia, tumores extrínsecos, <i>tabes dorsalis</i>
Doenças sistêmicas
<ul style="list-style-type: none"> •Insuficiência renal, cirrose, epilepsia, pseudociese •Endocrinológicas: hipotireoidismo primário, insuficiência suprarrenal, PCOS •Autoimunes: LES, artrite reumatoide, doença celíaca, esclerose sistêmica
Macroprolactinemia
Idiopática

FONTE: Adaptado de Tratado de Ginecologia – Febrasgo.

Causas fisiológicas

As causas fisiológicas mais significativas do aumento sérico de prolactina são a gravidez e amamentação. Existem ainda algumas outras situações que podem levar ao aumento de prolactina, como estresse, exercício físico, relação sexual e sono.

Causas medicamentosas

A causa mais comum de hiperprolactinemia não-fisiologia é o uso de medicamentos que provoquem tal condição. Esses medicamentos

atuam aumentando por diferentes mecanismos como antagonizando o receptor de dopamina (neurolepticos e metoclopramida), fazendo a depleção da dopamina (metildopa), inibindo a recaptação de dopamina (antidepressivos tricíclicos, cocaína e anfetamina), aumentando a transcrição do gene da dopamina (estrogênios), etc (THAPA; BHUSAL, 2022). No **Quadro 24.1** abaixo segue a classe medicamentosa e seus representantes e como eles influenciam no nível sérico de prolactina.

Quadro 24.1 relação de medicamentos com a hiperprolactinemia

Antipsicóticos		IMAO	
Clorpromazina/Tloridazina	+++	Pargilina	+++
Levomepromazina		Clorgilina	+++
Haloperidol	+++	Tranilcipromina	±
Sulpiridol/tiaprida	+++		
Risperidona	+++		
Quetiapina	+	Reserpina	++
Olanzapina	+	Metildopa	+
Pimozida	+	Verapamil	+
Clozapina	0	Labetalol	+
Aripripazol	0		
Antidepressivos		Gastrintestinais	
Clomipramina	+++	Domperidona/Metrocloropramida	+++
Amitriptilina	+	Cimetidina/Ranitidina	+
Citalopram	±		
Fluvoxamina	±	Anorexígenos	
Paroxetina	±	Fenfluramina/Anfetaminas	+
Fluoxetina	CR		
Imipramina	CR	Opiáceos e cocaína	+
Bupropiona	0		
Nortriptilina	0	Inibidores da protease	+
Sertralina	0		
Trazodona	0	Estrogênio	+

FONTE: Adaptado do Tratado de Ginecologia – Febrasgo.

Causas patológicas

Doenças do hipotálamo/hipófise

Em relação as causas patológicas que causam a hiperprolactinemia patológica, a principal delas são os prolactinomas. Lembrando que outros adenomas que acometem a hipófise pode secretar outros hormônios como GH, TSH e ACTH juntamente com prolactina, levando

também à um quadro clínico de hiperprolactinemia.

Como já descrito na parte de fisiologia, a secreção de prolactina é regulada pela dopamina, sendo que esta é secretada pelo hipotálamo e atinge a hipófise posterior através da haste hipofisária. Logo, qualquer condição que afete essa via de chegada da dopamina, leva ao

quadro de aumento dos níveis séricos de prolactina. Cabe salientar que esses tumores elevam o nível de prolactina devido à maior produção de prolactina – por serem produtores desse hormônio – e/ou pela compressão da haste hipofisária.

Outras condições clínicas como Seção da haste hipofisária, Síndrome da Sela Vazia ou doenças infiltrativas também podem levar à hiperprolactinemia devido à interrupção do suprimento de dopamina para a glândula pituitária. Entretanto, quando se trata dessas casos em que se tem cessação da chegada de dopamina na glândula, raramente os níveis de prolactina vão exceder 100 mcg/L.

Ademais, é importante salientar que essas massas produtores de PRL podem ser classificadas de acordo com seu tamanho em microprolactinomas (tumores menores que 10mm) e macroprolactinomas (tumores com 10mm ou mais).

Doenças sistêmicas

É comum que pacientes com cirrose hepática ou insuficiência renal crônica apresentem um quadro de hiperprolactinemia. Ela também pode ser encontrada frequentemente em casos de hipotireoidismo primário (40%) e subclínico.

Existem ainda outros doenças sistêmicas autoimunes que também estão associadas com essa patologia, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerose múltipla, doença celíaca, tireoidite de Hashimoto, doença de Addison e DM1.

Causa idiopática

Esse diagnóstico é estabelecido quando nenhuma causa for identificada. Possivelmente,

são casos de microadenomas que não são detectados por nenhuma das técnicas de imagem atualmente definidas (WILDEMBERG; FIALHO; GADELHA, 2021)

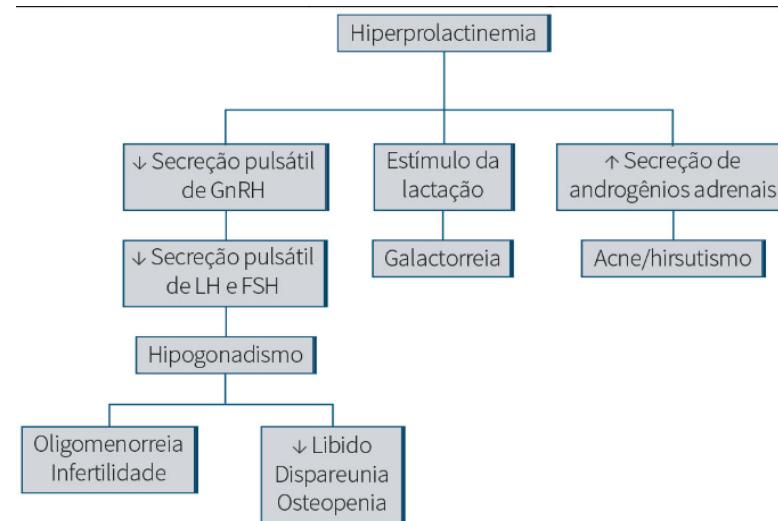
QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas vão variar de acordo com a idade, a causa e níveis de PRL. Entretanto, de maneira geral a paciente vai cursar principalmente com galactorreia e amenorreia (30% a 80%) quando apresentar a hiperprolactinemia.

O níveis elevados de PRL influenciam diretamente na secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), ou seja, levam a sua inibição, fazendo com que ocorra a diminuição da liberação das gonadotrofinas, LH e FSH. Sendo assim, há uma menor produção de estrogênios, o que leva à um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico. Devido à esse quadro de hipoeastrogenismo, as mulheres apresentam diminuição da libido e dispareunia. Além disso, o hipogonadismo pode levar à osteoporose em razão diminuição da densidade mineral óssea.

As alterações menstruais podem estar presentes, entretanto a amenorreia e oligomenorreia são mais prevalentes quando os níveis de prolactina sérica são mais elevadas. A hiperprolactinemia consegue inibir diretamente a função ovariana, o que leva ao encurtamento da fase lútea e em alguns casos à infertilidade. Uma maior secreção de andrógenos adrenais, que é causado pela hiperprolactinemia, pode levar a manifestações como o hirsutismo e acne, porém é raro (EREN, *et al*, 2019). A **figura 24.1** abaixo demonstra como ocorre as manifestações clínicas da hiperprolactinemia.

Figura 24.1 manifestações clínicas da hiperprolactinemia



FONTE: Adaptada de Ginecologia Endócrina – Febrasgo.

Em relação as manifestações clínicas quando se trata de um prolactinoma, que faz uma compressão de massa do quiasma óptico e hipófise anterior ou secreção de prolactina, a cefaleia é a queixa mais comum, seguida de um certo grau de prejuízo da visão, que pode ser uni ou bilaterais de acordo com o tamanho do tumor hipofisário (MATALLIOTAKIS *et al.*, 2019).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hiperprolactinemia se baseia na anamnese, exame físico e achados laboratoriais relacionados com a produção aumentada de prolactina.

Na anamnese e exame físico deve-se interrogar sobre as regularidades dos ciclos menstruais e sexuais com objetivo de rastrear algum tipo de distúrbio. Além disso, se atentar com relação ao ISDAS (interrogatório sobre os diversos sistemas), pois juntamente com os distúrbios sexuais e menstruais pode acontecer uma série de outras manifestações.

Sempre que houver suspeita clínica de hiperprolactinemia, deve-se solicitar a dosagem da prolactina sérica basal. Normalmente, os níveis normais de PRL são <20 µg/L em homens

e <25 µg/L em mulheres, no entanto, é importante interpretar os resultados de acordo com os intervalos de referência específicos do ensaio. Contudo, é importante salientar que um único valor de prolactina acima do limite superior do normal pode ser suficiente para confirmação de hiperprolactinemia, desde que a coleta de sangue tenha ocorrido sem estresse excessivo de punção venosa.

Exames de imagens aliados aos exames laboratoriais são de grande importância para diagnosticar um paciente com hiperprolactinemia. Dentre as causas patológicas, a mais importante é o prolactinoma, o qual representa o adenoma hipofisário funcionante mais comum (40-60% dos casos). Tumores que acometem a região hipotalâmico-hipofisária (adenomas hipofisários mistos) ou que comprometem a sua haste (adenomas hipofisários não funcionantes) interferem no aporte de dopamina para a hipófise, aumentando a prolactina. Outras causas são macroprolactinemia, hipotireoidismo, hiperprolactinemia idiopática e acromegalia (CORRÊA, *et al.*, 2021). As imagens da área selar são realizadas após a exclusão de outras

causas comuns de prolactina alta (hipotireoidismo fisiológico, primário, induzido por drogas). A ressonância magnética (RM) administrada com gadolínio é o exame de imagem padrão-ouro para diagnóstico de hiperprolactinemia (SAMPERI; LITHGOW; KARAVITAKI, 2019).

TRATAMENTO

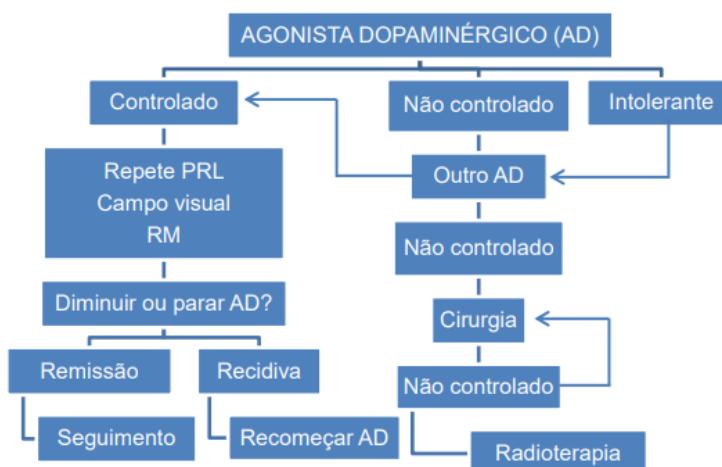
O tratamento da hiperprolactinemia tem dois objetivos principais, sendo eles a melhora dos sintomas e reestabelecimento da função gonadal, normalizando assim os níveis séricos de prolactina. Ademais, nos casos de prolactinomas, busca-se um controle tumoral e redução dos efeitos de massa que ele pode ocasionar. Tais abordagens supracitadas podem ser por meio de medicamentos, cirurgias e radioterapia.

A primeira linha de tratamento são os Agonistas Dopaminérgicos que tem como representantes principais a Cabergolina (CAB) e a Bromocriptina (BCR). No caso da CAB, ela tem administração semanal e devido à sua maior to-

lerância aos efeitos colaterais, é a principal escolha de tratamento para a maioria dos pacientes, inclusive àqueles acometidos com prolactinomas. Já a BCR tem sua administração diária e apresenta mais efeitos adversos, sendo reserva para mulheres que apresentem hiperprolactinemia que possuem desejo de engravidar. Cabe salientar que a duração mínima de tratamento com AD é de dois anos.

O tratamento cirúrgico é indicado para macroprolactinomas que apresentam recidivas com agonistas dopaminérgico ou aqueles que são císticos com manifestações neurológicas. A radioterapia é indicada naqueles tumores agressivos ou malignos que são resistente tanto ao tratamento cirúrgico como aos AD. Entretanto, a efetividade da RT é baixa, tendo em vista que os prolactinomas em específico são muito resistentes à radiação. Além disso, a RT pode causar efeitos indesejáveis à longo prazo, como AVE e hipopituitarismo (CORRÉA, *et al.*, 2021). Segue abaixo a **Figura 24.2** que demonstra a conduta a ser realizada no tratamento de hiperprolactinemia com agonistas dopaminérgicos.

Figura 24.2 fluxograma do tratamento de agonistas dopaminérgicos



FONTE: Adaptado de Protocolo de Hiperprolactinemia, 2015.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORBA V.; *et al.* Prolactina e Autoimunidade. Fronteiras em Imunologia.; v. 9; p., 73. 2018.

CORRÊA, *et al.* Manejo terapêutico da hiperprolactinemia: uma revisão da literatura. Investigação, Sociedade e Desenvolvimento. [S. l.], v. 10, n. 15, p. e106101522554, 2021. doi: 10.33448/rsd-v10i15.22554.

DA SILVA CALESTINI, *et al.* O uso de aripiprazol nas hiperprolactinemias induzidas por antipsicóticos. Revista Científica do Iamspe, v. 12, n. 1, 2023.

EREN, E., *et al.* Características Clínicas e Laboratoriais da Hiperprolactinemia em Crianças e Adolescentes: Pesquisa Nacional. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, v. 11, n. 2, p. 149-156, 2019. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0206.

GLEZER A, BRONSTEIN MD. Hiperprolactinemia. National Library of Medicine, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278984/>. Acesso em: 06 abr. 2023

MATALLIOTAKIS, *et al.* Manifestações clínicas, avaliação e manejo da hiperprolactinemia em adolescentes e

jovens: uma breve revisão. Acta Biomed. 2019; v. 90, n.1, p.149-157. 2019. doi: 10.23750/abm.v90i1.8142.

RODRIGUES, J. M. Manejo terapêutico da hiperprolactinemia: uma revisão de literatura. Research, Society and Development. [S.L.], v. 10, n. 15, p. 106101522554, 21 nov. 2021. Doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22554>

THAPA, S.; BHUSAL, K. Hyperprolactinemia. In: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537331/>. Acesso em: 06 abr. 2023.

VIEIRA, L. ; MARTINS, G. Fisiologia da mama e papel dos hormônios na lactação. Revista Brasileira de Ciências da Vida, v. 6, n. Especial, 2018.

WILDEMBERG, L.; *et al.* Prolactinomas. La Presse Médicale, v. 50, n. 4, p. 104080, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498221000191>. Acesso em: 07 abr. 2023. DOI: 10.1016/j.lpm.2021.104080.

Capítulo 25

A EPIDEMIOLOGIA DA VIOLÊNCIA CONTRA A MULHER: POR QUE A VIOLÊNCIA DE GÊNERO DEVE SER TRATADA COMO UM PROBLEMA DE SAÚDE?

BRUNA JULIO CAFFARO ALMEIDA¹

EMILLY MERCÊS VASCO¹

FERNANDA DOS SANTOS CARDOSO²

ISABELE ARAÚJO DOS SANTOS NERES³

ISABELLE CLOSS¹

LETÍCIA OLIVEIRA LIMA¹

NEYLA SILVA DE ARAUJO¹

SUILAN MOREIRA FERREIRA²

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

²Discente – Enfermagem da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

³Discente – Nutrição da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Palavras Chave: *Violência contra mulher; Epidemiologia; Saúde.*