

Diagnóstico e tratamento da hiperprolactinemia

Protocolos Febrasgo

Ginecologia | nº 79 | 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 Nácul
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
Técia Maria de Oliveira Maranhão
Vinícius Medina Lopes

Diagnóstico e tratamento da hiperprolactinemia

Descritores

Prolactina; Hiperprolactinemia; Galactorreia; Amenorreia; Prolactinoma; Agonista dopaminérgico

Como citar?

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Diagnóstico e tratamento da hiperprolactinemia. São Paulo: FEBRASGO; 2021 (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 79/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

Introdução

Definição: aumento das concentrações séricas de prolactina (PRL) acima dos valores de referência do laboratório.

Prevalência: na população geral, a prevalência de hiperprolactinemia é de 0,2%, sendo mais comum no sexo feminino.⁽¹⁾ Essa taxa aumenta para 20% a 30% quando avaliadas apenas pacientes com amenorreia secundária, 25% nas com galactorreia, 75% na combinação de amenorreia e galactorreia e 9% a 17% nas mulheres inférteis.⁽²⁾

Manifestações: irregularidade menstrual, amenorreia, sintomas de hipogonadismo/hipoestrogenismo, diminuição do desejo sexual, dispareunia, redução da massa óssea, galactorreia, infertilidade, hipopituitarismo, sintomas de compressão tumoral, como cefaleia e perda de campo visual, e menos comumente acne/hirsutismo.

* 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. 79. Acesse: <https://www.febrasgo.org.br/>

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

CID 10:

- E22.1 – Hiperprolactinemia
- D35.2 – Neoplasia benigna da glândula hipófise

Etiologia

As causas de hiperprolactinemia podem ser categorizadas em fisiológicas, medicamentosas e patológicas. A gestação é a causa fisiológica mais comum. O uso de medicamentos é a causa não fisiológica mais frequente, sendo antipsicóticos e antidepressivos os que mais frequentemente causam hiperprolactinemia,^(3,5) dependendo da potência do medicamento em antagonizar os receptores dopaminérgicos D2 na hipófise anterior.⁽⁴⁾ Medicamentos procinéticos como domperidona e metoclopramida podem causar hiperprolactinemia em mais de 50% dos pacientes.

Tumores produtores de PRL (prolactinomas) são responsáveis por cerca de 20% a 30% dos casos de hiperprolactinemia patológica.⁽¹⁾ De acordo com o tamanho, são classificados em microprolactinomas (tumores menores que 10 mm em seu maior diâmetro) e macroprolactinomas (maiores que ou iguais a 10 mm).⁽⁶⁾ Outros tumores localizados na região hipotalâmica ou hipofisária podem causar elevação de PRL, tanto por conterem células produtoras de PRL (adenomas mistos produtores de hormônio tireoestimulante [TSH], hormônio do crescimento ou hormônio adrenocorticotrófico e PRL) quanto por compressão/desvio da haste hipofisária.^(3,5,7,8)

Doenças sistêmicas como cirrose hepática e insuficiência renal podem cursar com elevação da PRL em 20% e 30% dos casos, respectivamente;^(3,5) hipotireoidismo e doenças autoimunes também estão associados à hiperprolactinemia.⁽⁹⁾ A normalização de PRL após o início do tratamento com levotiroxina confirma a hipótese de hiperprolactinemia decorrente de hipotireoidismo primário.⁽¹⁰⁾ A hiperprolactinemia

de causa idiopática é estabelecida após exclusão das demais causas. Possivelmente, trata-se de pequenos adenomas produtores de PRL não detectados pelo exame de imagem. Na maioria dos casos de hiperprolactinemia idiopática, os níveis de PRL não ultrapassam 100 mg/L.⁽¹¹⁾

Diagnóstico

As manifestações clínicas da hiperprolactinemia em mulheres estão descritas no quadro 1.

Quadro 1. Manifestações clínicas da hiperprolactinemia em mulheres

| |
|---|
| Galactorreia |
| Sangramento menstrual irregular |
| Amenorreia |
| Infertilidade |
| Diminuição do desejo sexual |
| Dispareunia |
| Redução da massa óssea/osteoporose |
| Acne/hirsutismo |
| Alterações neuro-oftalmológicas (rinorreia, cefaleia, diminuição da visão, perda da visão periférica, oftalmoplegia, hipertensão intracraniana ou hidrocefalia) |

História clínica e exame físico

Primeiramente, é imprescindível descartar gestação⁽¹²⁾ (nível de evidência 1; grau de recomendação A). A seguir, excluir uso de medicações que possam elevar os níveis de PRL, incluindo drogas ilícitas (nível de evidência 2; grau de recomendação C). É indicado investigar a presença de doenças como cirrose, insuficiência renal e hipotireoidismo em pacientes com hiperprolactinemia sintomática não fisiológica⁽¹³⁾ (nível de evidência 1; grau de recomendação A). Averiguar a presença de distúrbios menstruais e sexuais, bem como de sinais e sintomas de expansão parasselar, como cefaleia, diplopia ou hemianopsia bitemporal e distúrbios neurológicos.⁽⁶⁾

No exame físico, deve-se averiguar a presença de galactorreia, bócio, sinais de hiperandrogenismo, como acne e hirsutismo, doenças au-

toimunes, estreitamento do campo visual e até lesões traumáticas ou irritativas da parede torácica, como queimaduras e herpes-zóster.^(3,7)

Exames laboratoriais e de imagem

Na suspeita clínica de hiperprolactinemia, deve-se solicitar dosagem da PRL sérica (nível de evidência 1; grau de recomendação A). Sugere-se que, ante dosagem pouco elevada de PRL, esta seja repetida e, no mesmo momento, deve-se solicitar TSH. Mesmo pequenas elevações da PRL podem ser compatíveis com a presença de prolactinoma, podendo até sugerir adenoma não produtor de PRL (pseudoprolactinoma).⁽¹³⁾ Embora níveis de PRL acima de 250 µg/L usualmente indiquem a presença de prolactinoma, algumas medicações como risperidona e metoclopramida podem causar elevação da PRL acima de 200 µg/L, sem evidência de adenoma.⁽¹⁴⁾ Concentração de PRL acima de 500 µg/L é altamente sugestiva de macroprolactinoma,⁽¹⁵⁾ indicando investigar deficiências de outros hormônios hipofisários.⁽⁶⁾ Excluídas disfunções tireoidianas, deve-se solicitar ressonância magnética (RM) de sela túrcica e do crânio para avaliação hipotalâmica concomitante e, confirmado adenoma hipofisário, nos exames de seguimento radiológico, pode ser solicitada somente RM de sela túrcica. Caso RM não seja possível, pode-se realizar tomografia computadorizada (TC) de sela túrcica, embora não tenha a mesma eficiência para os microadenomas.⁽¹⁶⁾

Armadilhas diagnósticas

Na presença de clínica associada a adenoma volumoso com valores de PRL pouco elevados, caracterizando incompatibilidade entre dosagem hormonal e a clínica e/ou a imagem, deve-se descartar o chamado “efeito gancho”, que se caracteriza, quando se empregam imunoenaios com dois sítios de ligação, pela presença de níveis falsamente

baixos de PRL. Nesses casos, a medida correta da PRL pode ser obtida por meio de uma nova dosagem com diluição do soro a 1:1.000, quando será observado aumento drástico no valor do hormônio (evidência de nível 1; grau de recomendação A).⁽¹³⁾ Ensaios imunométricos mais recentes tornaram o efeito gancho menos comum.

Outro erro diagnóstico refere-se à presença de valores elevados de PRL em paciente oligo ou assintomática, relacionado à macroprolactinemia, que corresponde a um complexo antígeno-anticorpo de PRL monomérica e IgG sem atividade endócrina, sendo biologicamente inativa.⁽¹⁷⁾ O método de rastreamento da macroprolactina é feito mediante precipitação com polietilenoglicol (PEG), em que PRL, na forma ligada (macro), sofre precipitação e PRL ativa é recuperada no sobrenadante, com base no valor inicial da amostra. Recuperações superiores a 65% indicam predomínio da forma monomérica e inferiores a 30%, predomínio de macroprolactina. O achado de macroprolactinemia nas pacientes sintomáticas não exclui a necessidade de investigação, como nos casos de predomínio da forma monomérica, tendo em vista que alguns casos podem cursar com a presença de prolactinoma (nível de evidência 2; grau de recomendação B).⁽¹⁸⁾

Tratamento

Hiperprolactinemia induzida por medicamentos

Pacientes com sintomas de hiperprolactinemia devem interromper o uso do medicamento causador, quando possível, ou substituí-lo por outra medicação que não eleve os níveis de PRL, após fazer nova dosagem de PRL para confirmar a redução das concentrações (nível de evidência 2; grau de recomendação C). Se o fármaco não puder ser suspenso, dever-se-á considerar o uso de anticoncepcional combinado ou associações estroprogestagênicas para corrigir o hipoestrogenismo e

preservar a massa óssea (nível de evidência 2; grau de recomendação D). Quando não for possível suspender nem substituir a medicação, exame de imagem poderá ser necessário para excluir a presença de tumor hipofisário (nível de evidência 2; grau de recomendação D).⁽¹³⁾

Prolactinomas

O tratamento padrão consiste no uso de agonistas dopaminérgicos (ADs), sendo os mais utilizados a bromocriptina e a cabergolina, sendo a última o tratamento preferencial por seus efeitos adversos menos frequentes e pela melhor eficácia em reduzir o tamanho tumoral e normalizar os níveis de PRL⁽¹²⁾ (nível de evidência 1; grau de recomendação A). O quadro 2 mostra as doses e os efeitos adversos desses medicamentos.

Pacientes com microprolactinomas assintomáticas não necessitam ser tratadas em razão de os tumores desse tamanho raramente crescerem. Em casos de microprolactinoma sintomático, pode-se iniciar tratamento com ADs ou anticoncepcional combinado para restaurar os ciclos nas pacientes que não desejam gestar⁽¹³⁾ (nível de evidência 2; grau de recomendação D). Embora sem estudos prolongados controlados, pacientes que receberam terapia com anticoncepcional oral ou reposição hormonal combinada por dois anos não tiveram crescimento tumoral detectado.⁽¹⁹⁾

O tratamento da hiperprolactinemia idiopática segue as mesmas orientações do tratamento do microprolactinoma.⁽⁹⁾ O tratamento dos macroprolactinomas com ADs é mandatório pelo risco de crescimento e consequente compressão tumoral.⁽¹³⁾

Após a introdução da medicação, os níveis de PRL e efeitos adversos são avaliados mensalmente, até sua normalização, ocorrendo redução da frequência da dosagem quando há estabilização. É necessária a avaliação do campo visual e dos demais eixos hipofisários em

pacientes com macroprolactinomas. Uma nova RM deve ser realizada após 12 meses em pacientes com macroprolactinoma tratado, porém deve-se repetir o exame de imagem antes, em caso de elevação dos níveis de PRL, apesar do uso correto do medicamento ou sinais de expansão tumoral (cefaleia, alteração de campo visual). Em pacientes com microadenoma, RM pode ser realizada antes da retirada da medicação ou se não houver regressão dos sintomas nem dos níveis de PRL.

Deve-se considerar redução gradual de AD em paciente em tratamento e com normalização da PRL por ao menos um ano e suspender após pelo menos dois anos de tratamento e normalização da PRL associada à regressão significativa do tamanho do adenoma na RM.^(13,16) O risco de recorrência após a retirada pode variar de 26% a 69%, o qual tem relação com o valor inicial da PRL e o tamanho tumoral, ocorrendo, em geral, no primeiro ano de descontinuação do tratamento (nível de evidência 2; grau de recomendação D).^(17,20)

Após a suspensão do AD, deve-se realizar dosagem de PRL a cada três meses, no primeiro ano, e anualmente, depois, e RM no caso de aumento dos níveis séricos de PRL ou de recrudescimento dos sintomas clínicos.

Quadro 2. Medicamentos usados no tratamento da hiperprolactinemia

| Medicamento | Apresentação | Posologia | Efeitos adversos |
|---------------|---|--|---|
| Cabergolina | Comprimido 0,5 mg Via oral | Dose inicial: 0,25 mg, 1-2x/semana Dose usual: 0,5-1,0 mg, 1-2x/semana Dose máxima: 1,5 mg, 2-3x/semana | Náuseas, cefaleia, tontura e fadiga, doença valvar cardíaca com dose superior a 2 mg/semana (fazer ecocardiografia bianual) |
| Bromocriptina | Comprimido 2,5 mg Via oral ou vaginal | Dose inicial: 1,25 mg ao deitar Dose usual: 2,5 mg, 2x/dia Dose máxima: 15 mg/dia | Náuseas e vômitos, tontura, hipotensão postural. Menos frequentes: congestão nasal, fenômeno de Raynaud, depressão e reação psicótica |

É considerada resistência aos ADs quando não se consegue atingir níveis normais de PRL com a dose máxima tolerável de AD ou quando não há redução tumoral de pelo menos 50% do seu tamanho.⁽¹⁾ Aproximadamente 10% das pacientes com microprolactinomas e 18% das com macroprolactinomas são resistentes.⁽²⁾ Recomenda-se atingir a dose máxima de ADs com efeitos adversos toleráveis e trocar um AD por outro antes de encaminhar a paciente para tratamento cirúrgico (nível de evidência 1; grau de recomendação A). Sugere-se que pacientes que estejam fazendo uso de doses superiores a 2 mg por semana de cabergolina realizem ecocardiograma a cada dois anos pelo risco de doença valvar cardíaca (nível de evidência 2; grau de recomendação C).^(21,22)

Recomenda-se cirurgia transesfenoidal a pacientes com prolactinomas sintomáticos resistentes aos ADs ou que não toleram efeitos adversos (nível de evidência 2; grau de recomendação D). Os riscos da cirurgia incluem hipopituitarismo, diabetes insípido e infecção.⁽¹³⁾

Para os casos de falha do tratamento cirúrgico, indica-se radioterapia (RT) (nível de evidência 2; grau de recomendação D). A normalização da PRL ocorre em aproximadamente um terço das pacientes tratadas com RT. Entre os efeitos adversos, há hipopituitarismo e, raramente, danos em nervos cranianos ou formação de segundo tumor central. Pacientes com prolactinoma maligno podem se beneficiar de RT ou do uso de temozolamida.⁽¹³⁾

Recomendações finais

1. Mulheres com sangramento menstrual infrequente, amenorreia ou galactorreia devem ser avaliadas com dosagem sérica de PRL (nível de evidência 1; grau de recomendação A).
2. Pacientes com hiperprolactinemia assintomática devem ser avaliadas quanto à presença de macroprolactinemia (nível de evidência 2; grau de recomendação C).

3. Sugere-se realizar RM ou TC de sela túrcica após descartar causa fisiológica, medicamentosa ou doenças que cursem com hiperprolactinemia (nível de evidência 2; grau de recomendação D).
4. Recomenda-se excluir o uso de medicamentos associados a aumento dos níveis de PRL, cirrose, insuficiência renal, hipotiroidismo e tumores hipotálamo-hipofisários em mulheres com hiperprolactinemia não fisiológica (nível de evidência 1; grau de recomendação A).
5. Em pacientes com prolactinomas, o tratamento padrão consiste no uso de ADs, sendo os mais utilizados a bromocriptina e a cabergolina. Essa última consiste no tratamento preferencial em razão dos efeitos adversos menos frequentes e da eficácia em termos de redução do tamanho tumoral e da normalização dos níveis de PRL (nível de evidência 1; grau de recomendação A).
6. Recomenda-se atingir a dose máxima de ADs com efeitos adversos toleráveis e trocar um AD por outro antes de considerar encaminhar a paciente para tratamento cirúrgico (nível de evidência 1; grau de recomendação A).

Referências

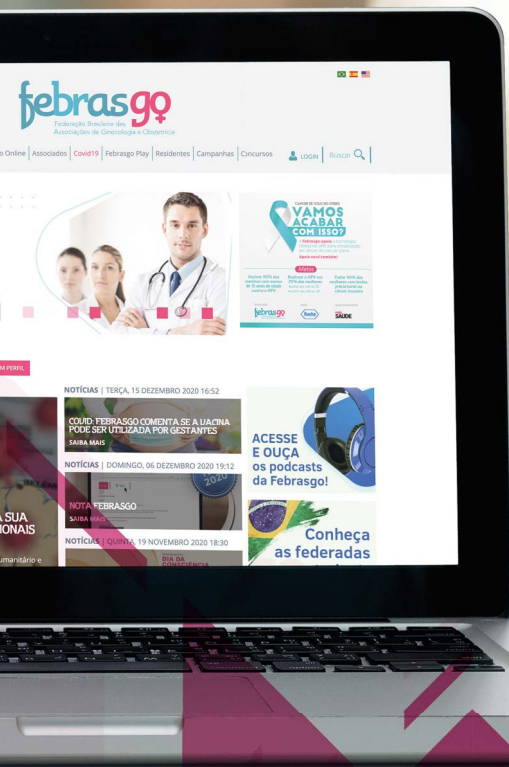
1. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Greig N, Leese GP. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(1):60–7.
2. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em ginecologia. 7a ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.
3. Bronstein MD. Disorders of prolactin secretion and prolactinomas. In: De Groot LJ, Jamenson JL, editors. *Endocrinology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 333–57.
4. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*. 2009;29(1):64–73.
5. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(1):9–22.

6. Satler F, Tiskievicz F, Spritzer PM. Hiperprolactinemia. In: Silveiro SP, Satler F, editors. Rotinas em Endocrinologia. Porto Alegre: ArtMed; 2015. p. 283–90.
7. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(3):585–610.
8. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):67–99.
9. Glezer A, Bronstein MD. Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2211–6.
10. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(2):185–91.
11. Sluijmer AV, Lappöhn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril.* 1992;58(1):72–7.
12. Vilar L. *Endocrinologia clínica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
13. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al.; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273–88.
14. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(5):436–44.
15. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract.* 2000;6(6):425–9.
16. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):265–73.
17. Vieira JG. Macroprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2002;46(1):45–20.
18. Vilar L, Naves LA, Freitas MC, Lima M, Canadas V, Albuquerque JL, et al. Clinical and laboratory features greatly overlap in patients with macroprolactinemia or monomeric hyperprolactinemia. *Minerva Endocrinol.* 2007;32(2):79–86.
19. Ribeiro AB, Leite CM, Kalil B, Franci CR, Anselmo-Franci JA, Szawka RE. Kisspeptin regulates tuberoinfundibular dopaminergic neurones and prolactin secretion in an oestradiol-dependent manner in male and female rats. *J Neuroendocrinol.* 2015;27(2):88–99.
20. Araujo-Lopes R, Crampton JR, Aquino NS, Miranda RM, Kokay IC, Reis AM, et al. Prolactin regulates kisspeptin neurons in the arcuate nucleus to suppress LH secretion in female rats. *Endocrinology.* 2014;155(3):1010–20.
21. Drake WM, Stiles CE, Bevan JS, Karavitaki N, Trainer PJ, Rees DA, et al.; UK Cabergoline valvulopathy study group. A follow-up study of the prevalence of valvular heart abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4189–94.

22. Vroonen L, Lancellotti P, Garcia MT, Dulgheru R, Rubio-Almanza M, Maiga I, et al. Prospective, long-term study of the effect of cabergoline on valvular status in patients with prolactinoma and idiopathic hyperprolactinemia. *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):239–45.

*Você também pode ler
os Protocolos Febrasgo online,
pelo seu computador, tablet ou celular!*

Acesse:
www.febrasgo.org.br/protocolos



febrasgo
Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetria

