



ACADEMIA DE MEDICINA DE BRASÍLIA
Fundada em 18 de outubro de 1989 – CNPJ: 26.443.994/0001-04
Reconhecida de Utilidade Pública pela Lei nº 4.185,
de 21 de julho de 2008, 120º da República e 49º de Brasília.
Filiada à Federação Brasileira de Academias de Medicina - FBAM



PALESTRA

DOGMAS EM RELAÇÃO À PROLACTINA

(Sessão Plenária ocorrida em 22/10/2013)

Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília
Academia de Medicina de Brasília
Editor Geral da Brasília Médica

Não tenho potencial conflito de interesses a declarar

Introdução

O termo dogma origina-se do grego *dóγμα*, e do latim, *dogma*, é um ponto fundamental e indiscutível de uma doutrina religiosa, e, por extensão, de qualquer doutrina ou sistema (1).

A prolactina é um hormônio produzido na hipófise e tem como ação principal a produção de leite pela mama na época da lactação. O controle da sua secreção é realizado, principalmente, pela inibição exercida pela dopamina produzida nos neurônios dopaminérgicos tuberoinfundibular do hipotálamo. Quando o aporte de dopamina nas células da hipófise diminui, há aumento na produção e secreção de prolactina pelos lactotrofos. A sucção dos mamilos no momento da amamentação é um dos maiores estímulos naturais para a secreção de prolactina. O hormônio liberador do hormônio estimulante da tireoide (TRH) tem efeito de estímulo nas secreções do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e da prolactina. Àqueles interessados em aprofundar no conhecimento desses mecanismos de controle exercido pelo hipotálamo sobre a secreção da prolactina, recomendamos as revisões que fizemos (2-4).

O objetivo desta apresentação é o de mostrar à Academia de Medicina de Brasília as pesquisas que realizamos sobre a prolactina o qual muitas delas tiveram o mérito de dar novos paradigmas sobre esse hormônio. Vamos mostrar os artigos que publicamos e somente utilizaremos aqueles de outros autores para dar base à discussão do argumento. Isto é, não vamos dar uma aula abrangente sobre a prolactina, mas recomendamos textos suficientemente abrangentes para que os interessados possam consultar (5).



ACADEMIA DE MEDICINA DE BRASÍLIA
Fundada em 18 de outubro de 1989 – CNPJ: 26.443.994/0001-04
Reconhecida de Utilidade Pública pela Lei nº 4.185,
de 21 de julho de 2008, 120º da República e 49º de Brasília.
Filiada à Federação Brasileira de Academias de Medicina - FBAM



Hiperprolactinemia

Define-se hiperprolactinemia quando a concentração da prolactina no sangue encontra-se acima de 17 ng/mL no homem e 27 ng/mL na mulher. Porém, estes valores podem variar de acordo com o método de dosagem adotado pelo laboratório (2,3).

O sintoma mais frequente nas mulheres é a amenorreia, que quase invariavelmente está presente quando as concentrações sanguíneas de prolactina estão acima de 80 ng/mL. Mas, outras alterações menstruais podem estar presentes como oligomenorreia, polimenorreia e ciclos anovulatórios. A galactorreia ocorre em mais de 80% das mulheres. A osteoporose pode estar presente por ação própria da prolactina bem como pelo hipogonadismo decorrente da concentração elevada da prolactina. No homem pode ocorrer diminuição da libido e sintomas devido à compressão tumoral - cefaleia e déficit visual. A galactorreia é rara e patognomônica de prolactinoma (3)

Causas de hiperprolactinemia

O aumento da prolactina pode ter origem no hipotálamo, hipófise ou uso de medicamentos (2-4). Três causas foram objetos de estudos por nós: síndrome dos ovários policísticos, estrogênios e hipotireoidismo.

Dogma 1

A síndrome dos ovários policísticos é uma causa de hiperprolactinemia.

Inúmeras publicações mostram que mulheres com ovários policísticos têm prolactina elevada. Para usar somente revisões como ilustração, foi encontrada essa associação entre 17 a 50% (6), 3 a 67% (7) e 7 a 43% (8).

Contudo, nosso estudo mostrou pela primeira vez que essa associação deve ser revista (9). Foram avaliadas as concentrações de prolactina em 82 mulheres com história compatível com a síndrome dos ovários policísticos (alteração menstrual desde a menarca, hirsutismo e acne). Treze tinham prolactina maior de 27 ng/mL. Na investigação das causas foram constatadas que nove tinham tumor de hipófise que melhoraram com a cabergolina, duas usavam anticoncepcional hormonal oral e uma usava antidepressivos, mas a prolactina normalizou com a retirada do estímulo estrogênico ou do antidepressivo. A outra paciente tinha macroprolactina. As 69 pacientes restantes tinham prolactina de $12,1 \pm 5,5$ ng/mL, concentrações semelhantes aos de 42 mulheres de controle com resistência à insulina sem ovários policísticos ($11,8 \pm 4,9$ ng/mL).



ACADEMIA DE MEDICINA DE BRASÍLIA
Fundada em 18 de outubro de 1989 – CNPJ: 26.443.994/0001-04
Reconhecida de Utilidade Pública pela Lei nº 4.185,
de 21 de julho de 2008, 120º da República e 49º de Brasília.
Filiada à Federação Brasileira de Academias de Medicina - FBAM



Em artigo de revisão, em 1989, já havíamos constatado que a bromocriptina, um agonista da dopamina, só tinha ação nas pacientes com ovários policísticos que tinham prolactina elevada, mas não nas com prolactina normal (10).

A explicação mais provável para a alta frequência da associação de ovários policísticos com hiperprolactinemia é que os investigadores antigos não tinham os aparelhos de imagem que nós dispomos e pequenos tumores não eram diagnosticados.

Em função dessas nossas pioneiras observações, no estudo multicêntrico brasileiro do qual participamos, sugerimos que fossem feitas revisões da causa da hiperprolactinemia em todos os casos de associação de ovários policísticos e prolactina elevada. Com isso, o estudo multicêntrico não mostrou caso de ovários policísticos como causa de hiperprolactinemia (11).

Assim, esse dogma tem que ser revisto. Toda portadora da síndrome dos ovários policísticos e hiperprolactinemia tem que ser investigada para outras causas, porque essa não faz parte da síndrome.

Dogma 2

Hiperprolactinemia devido ao uso de anticoncepcionais hormonais é sempre transitória.

Estudamos uma mulher de 35 anos, com amenorreia, galactorréia e cefaleia frontal há um ano (12). Fazia uso de anticoncepcional hormonal oral, sem interrupção, nos últimos 13 anos. A prolactina era de 243 ng/mL e 226 ng/mL (VN < 25). Tinha, também, hipotireoidismo primário com TSH 827 μ U/mL (VN = 0,3 a 4,5), T4 livre 0,5 ng/dL (VN = 0,9 a 1,9) e anticorpo antimicrosomal 1/25.600. A tomografia computadorizada da sela turca mostrou hiperplasia da hipófise, que se estendia até o quiasma óptico, com captação homogênea do contraste.

No acompanhamento, o TSH somente normalizou (2,6 μ U/mL) após um ano do uso contínuo de L-tiroxina (150 μ g/dia). A prolactina normalizou com o uso de bromocriptina (5,0 mg/dia), mas manteve-se elevada (33,9 a 82 ng/mL) após três anos da sua suspensão e só melhorava com a bromocriptina ou, mais recentemente, com a cabergolina. As ressonâncias magnéticas da sela turca com contraste jamais mostraram a presença de tumor (12).

Em conclusão: é possível que a persistência da hiperprolactinemia seja por lesão dos neurônios dopaminérgicos túbero-infundibular provocada pelo uso prolongado de altas doses de estrogênio, como foi descrita em animais experimentais, associada ao hipotireoidismo primário. Assim, podemos sugerir que muitos dos casos de hiperprolactinemia dita idiopática sejam devido ao uso de anticoncepcional hormonal por tempo muito prolongado.

Dogma 3.



ACADEMIA DE MEDICINA DE BRASÍLIA
Fundada em 18 de outubro de 1989 – CNPJ: 26.443.994/0001-04
Reconhecida de Utilidade Pública pela Lei nº 4.185,
de 21 de julho de 2008, 120º da República e 49º de Brasília.
Filiada à Federação Brasileira de Academias de Medicina - FBAM



Avaliação por imagem da sela turca só deve ser feita com concentração de prolactina superior a 100 ng/mL.

No estudo multicêntrico brasileiro (11), mostramos que 82% dos pacientes com tumor não funcionante, 69% de acromegálicos e 25% daqueles com microprolactinoma tinham prolactina menor de 99 ng/dL. Assim, deve-se indicar ressonância magnética da região da sela turca em todo paciente com prolactina acima do valor de referência, desde que outras causas tenham sido afastadas como uso de medicamento e hipotireoidismo primário.

Dogma 4.

A prolactina maior de 250 ng/mL ocorre somente em prolactinomas.

No mesmo estudo multicêntrico (11), observamos que existem pacientes com concentrações maiores de 250 ng/mL e eram portadores de hiperprolactinemia idiopática (11%), macroprolactinemia (6%), uso de drogas (5%), tumores de hipófise não funcionantes (2%), acromegalia (1,4%) e hipotireoidismo primário (1,4%).

Em conclusão, a prolactina acima de 250 ng/mL pode ser por outras causas que não o prolactinoma.

Dogma 5.

A presença de macroprolactinemia não necessita de investigação de outras causas, OU a macroprolactinemia só deve ser investigada quando não se encontra uma causa para a hiperprolactinemia (13,14).

A prolactina circula no sangue em três formas principais: monômero com 199 aminoácidos prolactina, um dímero e uma forma de alto peso molecular também denominada macroprolactina. Essa última tem biodisponibilidade e bioatividade baixas (15). Constatamos a frequência de 16,6% de macroprolactina em estudo com 115 pacientes hiperprolactinêmicos (16).

Comparamos as avaliações de 64 pacientes com macroprolactina e 75 com hiperprolactinemia monomérica. Observamos que 12,5% tinham tumor de hipófise e 7,8% com síndrome da sela vazia (17).

Assim, a presença de macroprolactinemia deve ser investigada porque pode estar associada a patologias da hipófise.



ACADEMIA DE MEDICINA DE BRASÍLIA
Fundada em 18 de outubro de 1989 – CNPJ: 26.443.994/0001-04
Reconhecida de Utilidade Pública pela Lei nº 4.185,
de 21 de julho de 2008, 120º da República e 49º de Brasília.
Filiada à Federação Brasileira de Academias de Medicina - FBAM



Dogma 6.

Macroprolactinemia não causa sinais e sintomas e, por isso, não necessita de tratamento (13,14).

Avaliamos 64 pacientes com macroprolactinemia (17). Em mulheres com macroprolactinemia, oligoamenorreia ou amenorreia esteve presente em 24,1%, galactorreia em 12,9% e oligoamenorreia ou amenorreia e galactorreia em 1,8%. Em homens com macroprolactinemia, a disfunção erétil esteve presente em 50% e a infertilidade em 2%. Ao compararmos as frequências dos sinais e sintomas entre esses pacientes e aqueles com hiperprolactinemia monomérica, não encontramos diferença significativa.

Em conclusão, os sintomas relacionados à hiperprolactinemia são comuns em pacientes com macroprolactinemia. Nenhum fator clínico ou laboratorial pode diferenciar pacientes macroprolactinêmicos daqueles com hiperprolactinemia monomérica. Assim, o rastreamento para macroprolactina deverá não se restringir a pacientes assintomáticos.

Conclusão final

Médicos e investigadores são de forma compreensível relutantes em aceitarem novos conhecimentos que colocam em discussão alguns dos paradigmas médicos estabelecidos. Contudo, dogmas devem ser constantemente contestados.

Referências

1. Ferreira ABH. Novo Dicionário da Língua Portuguesa. Segunda edição. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira; 1986.
2. Casulari LA, Motta LDC, Naves LA, Vilar L. Hiperprolactinemia. *In* Programa de Atualização em Endocrinologia e Metabologia. Graf H, Clapauch R, Lyra R (eds.). Artmed Editora, Porto Alegre. 2010;1(4):79-100.
3. Vilar L, Naves LA, Casulari LA. Hiperprolactinemia – problemas no diagnóstico. *Brasília Med.* 2005;42:41-7.
4. Vilar L, Casulari LA. Agonistas dopaminérgicos para prolactinomas: quando, quanto e por quanto tempo? *Brasília Med.* 2009;46(3):267-275.
5. Vilar L, Naves LA. Avaliação diagnóstica da hiperprolactinemia. *In* Vilar L, Kater CE, Naves LA, Freitas MC, Bruno OD (eds.) *Endocrinologia Clínica*. 5 edição. GEN - Grupo Editorial Nacional 2013; paginas 39-49.
6. Buvat J, Herbaut MB, Marcolin G, Racadot A, Fourlinnie JC, Beuscart R, et al. A double blind controlled study of the hormonal and clinical effects of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:119-24.
7. Zacur HA, Foster GV. Hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome. *Sem Reprod Endocrinol.* 1992;10:236-42.
8. Parsanezhad Me, Albozi S, Jahromi BN. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of bromocriptine in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal prolactin level. *Clin Endocrinol.* 2004;269:125-9.
9. Filho RB, Domingues L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari LA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecological Endocrinology* 2007;23(5):267-272.
10. Motta LDC, Motta LACR, Gagliardi ART. Bromocriptina na síndrome dos ovários policísticos. Uma revisão. *J bras Ginec.* 1989;99(5):177-81.



ACADEMIA DE MEDICINA DE BRASÍLIA

Fundada em 18 de outubro de 1989 – CNPJ: 26.443.994/0001-04

Reconhecida de Utilidade Pública pela Lei nº 4.185,

de 21 de julho de 2008, 120º da República e 49º de Brasília.

Filiada à Federação Brasileira de Academias de Medicina - FBAM



11. Vilar L, Naves LA, Casulari LA, Freitas MC, Montenegro R, Barros AI, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian Multicenter Study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(5):436-44.
12. Casulari LA, Celotti F, Naves LA, Domingues L, Papadia C. Persistence of hyperprolactinemia after treatment of primary hypothyroidism and withdrawal of the long term use of estrogen. Are the tuberoinfundibular dopaminergic neurons permanently lesioned? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49:468-72.
13. Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem.* 2003;49:1504-9.
14. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62:633-43.
15. Vieira JGH. Macroprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46:45-50.
16. Vilar L, Moura E, Canadas V, Gusmão A, Campos R, Leal E, et al. Prevalência da macroprolactinemia entre 115 pacientes com hiperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(1):86-91.
17. Vilar L, Naves LA, Freitas MC, Moura E, Canadas V, Campos R, et al. Clinical and laboratorial features greatly overlap in patients with macroprolactinemia and monomeric hyperprolactinemia. *Minerva Endocrinol.* 2007;32(2):79-86.