



# HIPERPROLACTINEMIA EM UMA ABORDAGEM INTEGRADA DE FATORES PSICOLÓGICOS, FISIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS

## REVISÃO INTEGRATIVA

PIRES, Paola Aparecida<sup>1</sup>, GOMES, Marcell Milane<sup>2</sup>

PIRES, Paola Aparecida. GOMES, Marcell Milane. **Hiperprolactinemia em uma abordagem integrada de fatores psicológicos, fisiológicos e patológicos.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 09, Ed. 07, Vol. 01, pp. 82-101. Julho de 2024. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/biologia/hiperprolactinemia>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/biologia/hiperprolactinemia

## RESUMO

Esta revisão integrativa de literatura tem como objetivo abordar a etiologia da hiperprolactinemia para auxiliar no diagnóstico clínico e laboratorial. Foi realizada uma busca consultando bases de dados eletrônicas como PubMed e BVS. Foram incluídos estudos publicados entre janeiro de 2020 e dezembro de 2023 que abordaram aspectos clínicos desta condição. Os resultados destacaram hiperprolactinemia relacionada à infertilidade tanto em homens quanto em mulheres, manifestação neurológica, síndromes metabólicas, doenças autoimunes, hipotireoidismo, comprometimento ósseo em longo prazo e risco de transtornos mentais, especialmente em mulheres, que sofrem com mais intensidade os efeitos das alterações hormonais da prolactina. Diante disso, a interpretação do caso clínico deve ser baseada no exame físico para verificar o aumento da glândula tireoide, ganho de peso e sinais cutâneos, exame neurológico para verificar sintomas compressivos, exames laboratoriais de dosagem bioquímica, bem como exames de imagem capazes de confirmar ou descartar diagnóstico de prolactinoma, uma condição que deve ser considerada quando os níveis de prolactina estão elevados. Em conclusão, é necessário compreender as diversas causas farmacológicas, fisiológicas e patológicas da hiperprolactinemia para diagnosticar com precisão e evitar tratamento inadequado.

Palavras-chave: Hiperprolactinemia, Prolactina, Hormônios Pituitários, Lactotrófos.



## 1. INTRODUÇÃO

A Prolactina (PRL) é um hormônio lactogênico e um imunomodulador que aumenta a sobrevivência, estimulação e proliferação de linfócitos<sup>1</sup>. A síntese e secreção desse hormônio é feita pela glândula pituitária, sendo sintetizado extra-hipofisariamente por outros tecidos do corpo, como a decídua, o cérebro, o tecido adiposo, os folículos da pele, as células endoteliais e as células do sistema imunológico<sup>2</sup>. É liberado pela hipófise anterior e sítios extra-hipofisários como células imunes<sup>1</sup>.

A prolactina estimula as células imunes ligando-se ao receptor de prolactina (PRL-R), que é um membro da superfamília de receptores de citocinas hematopoiéticas<sup>1</sup>. A PRL tem efeitos inflamatórios e anti-inflamatórios no Sistema Nervoso Central (SNC)<sup>3</sup>. Está envolvida em diversas funções como regulação do estresse, equilíbrio energético, ansiedade, neurogênese, ingestão alimentar e comportamento materno<sup>2</sup>. Muitas condições fisiológicas e patológicas podem resultar em excesso de PRL. A Hiperprolactinemia (HPRL) pode ser sinal de adenomas hipofisários secretores de PRL e inúmeras outras condições que envolvem o estado fisiológico, como gravidez e lactação, distúrbios sistêmicos, como insuficiência renal crônica e cirrose, ou vários tratamentos farmacológicos<sup>4</sup>.

Excluindo as causas conhecidas de hiperprolactinemia, como gravidez, lactação, hipotireoidismo e medicamentos, valores de PRL entre 25 e 100 µg/L podem ser uma resposta a estímulos temporários, como estresse, hipoglicemia induzida por insulina, excitação sexual, treinamento físico intensivo, e picos circadianos, o que exige do sujeito uma adaptação metabólica<sup>4</sup>.

A hiperprolactinemia não tratada resultará em múltiplas complicações. Por exemplo, para mulheres na fase reprodutiva, elas acabarão com distúrbios menstruais, especialmente amenorreia e isso causará mais ansiedade e prejuízo psicológico ao paciente, como no caso relatado por Juhan, *et al.*<sup>5</sup> Além disso, a amenorreia e os baixos níveis de estradiol irão levar a eventual perda óssea e osteoporose, se não for tratada. Em homens, a hiperprolactinemia também pode estar associada a disfunção



erétil e outros sintomas de hipogonadismo como diminuição da libido, diminuição da energia, perda de sexualidade, cabelo, perda de massa muscular e osteoporose.

A hiperprolactinemia, apesar de estar classicamente associada à disfunção gonadal, tem recebido atenção recentemente em suas associações com sintomas psicológicos como ansiedade, estresse e depressão<sup>5</sup>. Níveis plasmáticos alterados de prolactina foram descritos em pacientes que sofrem de transtornos psiquiátricos<sup>2</sup>.

Independentemente da natureza da hiperprolactinemia, sabe-se que o excesso de PRL influencia os sistemas que regulam o apetite, determinando hiperfagia e aumento na ingestão alimentar, levando ao ganho de peso até a obesidade. O aumento do apetite tem sido atribuído principalmente ao bloqueio funcional do tônus dopaminérgico induzido pela hiperprolactinemia<sup>4</sup>.

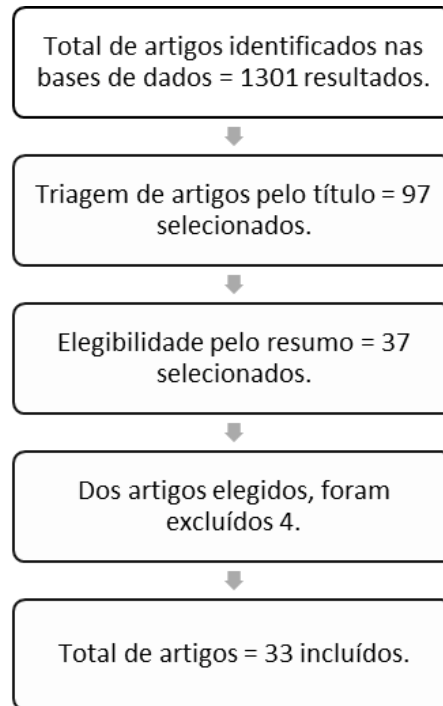
Com base nisso, este artigo visa realizar uma revisão integrativa que abordará de maneira abrangente os diversos casos de hiperprolactinemia registrados na literatura a fim de analisar desde suas origens até as implicações clínicas e diagnóstico desta condição metabólica.

## 2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com base na seleção de artigos utilizando os seguintes descritores em saúde: Hiperprolactinemia, Prolactina, Hormônios Pituitários, Lactotrófos; e seus equivalentes em Inglês: *Hyperprolactinemia, Prolactin, Pituitary Hormones, Lactotrophs*. A pesquisa foi realizada por meio das bases de dados: *National Library of Medicine (PubMed Central)* e Portal Regional da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde).

Foram incluídos na revisão artigos completos e gratuitos relacionados ao objeto de pesquisa, sem restrição de idiomas, originados de periódicos nacionais e internacionais, indexados nas bases de dados referidas, no período de 2020 a 2023. Foram excluídas teses, monografias e dissertações como referências e qualquer artigo que não atenda aos critérios de inclusão.

Figura 1 – Fluxograma da busca de artigos



Fonte: Elaboração dos autores, 2024.

### 3. RESULTADOS

Quadro 1 – Características dos estudos que investigaram a etiologia da hiperprolactinemia

AUTOR/ANO	MÉTODO	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Soliman, <i>et al.</i> <sup>1</sup> 2023	Estudo caso- controle	Determinar os níveis séricos de prolactina para revelar seu papel em 40 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e 40 controles pareados por idade e sexo.	Hiperprolactinemia foi encontrada em 8 pacientes (20%), mas não em controles; 4 de 8 pacientes com hiperprolactinemia (50%) apresentaram manifestações neurológicas. A ressonância magnética revelou um cisto de Rathke	Foi detectada uma relação entre os níveis séricos de prolactina e a doença LES juvenil. As manifestações neurológicas foram mais prevalentes entre os pacientes com LES e hiperprolactinemia.



			encontrado em um paciente.	
Oliveira, <i>et al.</i> <sup>6</sup> 2019	Estudo longitudinal	Avaliar a frequência de cefaleia em pacientes com hiperprolactinemia de etiologias distintas (n=69) e observar a evolução da cefaleia após tratamento de hiperprolactinemia.	Cefaleia foi relatada por 45 (65,2%) pacientes, independente da etiologia da hiperprolactinemia. Após o tratamento com agonistas dopaminérgicos, observou-se redução do nível de prolactina, seguida pela cessação ou alívio da dor.	Após o tratamento observou-se resolução completa ou parcial da cefaleia em 75% dos casos, o que nos leva a verificar que a prolactina tem sido implicada na etiologia da cefaleia.
Yang Wu, <i>et al.</i> <sup>7</sup> 2020	Meta-análise	Avaliar com precisão os níveis plasmáticos/séricos de PRL em pacientes com Esclerose Sistêmica (ES).	O nível plasmático/sérico de PRL em pacientes com ES estava significativamente aumentado em comparação com os controles saudáveis.	Verificou-se um nível significativamente maior de PRL plasmática/sérica em pacientes com ES do que em controles saudáveis.
Herceg, <i>et al.</i> <sup>8</sup> 2020	Estudo transversal	Analisar amostra composta por 119 mulheres consecutivamente internadas agudamente, com idades entre 18 e 45 anos, com quadro recorrente de esquizofrenia diagnosticada com base nos critérios do DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição).	A hiperprolactinemia foi detectada em 74,79% dos pacientes (n=89), enquanto o grupo sem hiperprolactinemia compreendeu 25,21% da amostra.	Houve diferenças estatisticamente significativas nos sintomas clínicos entre os dois grupos comparados na pontuação total e nas subpontuações positivas, negativas e gerais.
Soh, <i>et al.</i> <sup>9</sup> 2020	Meta-análise	Pesquisar a prevalência de Macroprolactina (mPRL) e explorar fatores selecionados que podem influenciar	A prevalência estimada de mPRL entre pacientes com hPRL foi de 18,9%.	O achado de mPRL é comum entre pacientes com hPRL. A triagem para mPRL deve ser rotineira antes de uma



		as estimativas de prevalência.		investigação de outras causas de hPRL.
Chutpiboonwat, <i>et al.</i> <sup>10</sup> 2020	Estudo transversal	Investigar a prevalência e as características clínicas de 56 pacientes hiperprolactinêmicos com macroprolactinemia.	19,64% (11/56) dos pacientes com hiperprolactinemia apresentaram preponderância de macroprolactina.	O achado sugere que o algoritmo diagnóstico de todos os pacientes com hiperprolactinemia deve incluir o Teste de Precipitação de PEG como passo inicial.
Gangwar, <i>et al.</i> <sup>11</sup> 2020	Estudo caso-controle	Avaliar de forma abrangente as variações no soro de níveis de LH, FSH, testosterona e PRL em 220 machos inférteis e 220 machos férteis como controles e também determinar sua associação com diferentes tipos e subtipos de infertilidade masculina.	Os níveis de LH, FSH e PRL estavam significativamente aumentados em machos inférteis azoospermicos, oligozoospermicos e astenozoospermicos enquanto FSH e PRL estavam significativamente elevados no grupo infértil normozoospermico.	Os dados mostram a associação significativa de níveis séricos elevados de LH, FSH e PRL; e baixo nível de testosterona com a infertilidade masculina.
Andereggen, <i>et al.</i> <sup>12</sup> 2021	Estudo de coorte retrospectivo	Investigar se o tratamento do prolactinoma tem impacto na prevalência de comprometimento ósseo em ambos os sexos a longo prazo, e avaliar fatores de risco para Densidade Mineral Óssea (DMO) prejudicada.	Os níveis de PRL normalizaram-se na maioria dos pacientes no seguimento de longo prazo, independentemente do sexo e da abordagem de tratamento primário.	A prevalência de comprometimento ósseo é e continua sendo significativamente maior em homens com prolactinomas do que em mulheres.
Sjöström, <i>et al.</i> <sup>13</sup> 2021	Estudo retrospectivo observacional	Verificar a causa da hiperprolactinemia em 45 adultos com Síndrome de Prader-Willi (SPW), os quais 33 pacientes eram do sexo masculino e 12 do sexo feminino.	A prevalência estimada de hiperprolactinemia em um subconjunto de centros com dados disponíveis foi de 22%, sendo 66% delas relacionadas a	A hiperprolactinemia grave foi rara, e a etiologia mais comum da hiperprolactinemia foi o tratamento com medicamentos antipsicóticos.



			medicamentos e 55% a antipsicóticos.	
Elgellaie, <i>et al.</i> <sup>14</sup> 2021	Estudo transversal	Analisar amostras de plasma de 120 participantes (n = 60 atendendo aos critérios do DSM-5 para Transtorno Depressivo Maior (TDM) e n = 60 controle; idade e sexo pareados) para avaliar a concentração de prolactina.	A prolactina plasmática foi maior em indivíduos com TDM em comparação com controles saudáveis, e entre as mulheres do que entre os homens.	A desregulação neuroendócrina no TDM é capaz de influenciar o hormônio prolactina, sendo possível associar a um subconjunto de medidas psicométricas e cardiovasculares.
Sharma, <i>et al.</i> <sup>15</sup> 2021	Sharma, <i>et al.</i> <sup>15</sup> 2021	Determinar a prevalência e os preditores de macroprolactinemia em 1.229 pacientes dos quais 168 (13,7%) foram diagnosticados com macroprolactinemia .	As quatro etiologias subjacentes mais comuns para hiperprolactinemia foram síndrome dos ovários policísticos, adenomas hipofisários, hiperprolactinemia induzida por drogas e infertilidade.	Deve ser rastreada a presença de macroprolactina em pacientes detectados com hiperprolactinemia.
Davoudi, <i>et al.</i> <sup>16</sup> 2021	Davoudi, <i>et al.</i> <sup>16</sup> 2021	Avaliar os níveis séricos de prolactina em 330 pacientes com SOP e comparar as características clínicas e os níveis hormonais entre pacientes com hiperprolactinemia e níveis normais de prolactina.	208 (63,4%) pacientes tinham prolactina normal e 122 (37%) pacientes tinham hiperprolactinemia. Entre os pacientes hiperprolactinêmicos, 72 (59%) apresentaram níveis normais de prolactina após precipitação de PEG e 33 (27%) pacientes apresentaram adenoma hipofisário em RM de encéfalo e em 17 (13%) pacientes foram considerados hiperprolactinemi	A investigação do aumento do nível de prolactina em pacientes com SOP é recomendada para detectar as causas de hiperprolactinemia, especialmente macroprolactinemia ou adenoma hipofisário.



			a idiopática com RM normal.	
Chun-Yang Liu, <i>et al.</i> <sup>17</sup> 2021	Relato de caso	Relatar o caso de um paciente do sexo masculino, 53 anos, admitido no hospital com queixas de visão turva bilateral, tontura, poliúria, noctúria, fadiga e sonolência intensas, diminuição da libido e náuseas e vômitos intermitentes há mais de 6 meses. Exames evidenciaram níveis séricos elevados de prolactina (703,35 mg/mL). A ressonância magnética pré-operatória revelou tumor em região selar, acompanhado de hemorragia intratumoral e calcificação.	Trata-se de um caso raro de hiperprolactinemia causada por metástase hipofisária de adenocarcinoma pulmonar, resultando em hipopituitarismo global como primeiro sintoma. Mesmo com tratamento por Hidrocortisona (30 mg/dia) e levotiroxina (25 mg/dia), 4 meses após a cirurgia, o paciente sucumbiu devido à falência de múltiplos órgãos.	Verificamos que a hiperprolactinemia é um dos marcadores de mau prognóstico em pacientes com carcinoma metastático para a hipófise.
Hidalgo-Figueroa, <i>et al.</i> <sup>18</sup> 2022	Estudo transversal	Foram analisados os níveis plasmáticos de oxitocina e prolactina de 120 indivíduos que sofreram com Primeiro Episódio de Psicose (FEP), avaliando sua correlação com características clínicas e cognitivas, comparando-os com 106 participantes controle correspondentes.	Os pacientes com FEP tinham menos oxitocina, mais prolactina e um QI pré-mórbido baixo, e tiveram pior desempenho em atenção sustentada. Pacientes do sexo masculino com níveis mais elevados de prolactina apresentaram sintomas psicóticos mais graves e necessitaram de doses mais	Baixa oxitocina, alta prolactina e baixo QI pré-mórbido e atenção sustentada são fatores associados a uma FEP, representando potenciais alvos terapêuticos nesses pacientes.





			elevadas de antipsicóticos.	
Padma, <i>et al.</i> <sup>19</sup> 2022	Relato de caso	Relatar o caso de uma mulher de 35 anos com histórico de sintomas de dor de cabeça por 24 meses. Durante o mesmo período, ela também desenvolveu tristeza de humor, impulsividade, diminuição do apetite, distúrbios do sono, perda de interesse em atividades prazerosas, diminuição da atividade psicomotora, redução da fala e afeto deprimido.	O caso se refere a uma Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) secundária a hiperprolactinemi a idiopática em uma mulher não grávida que foi posteriormente tratada, com sucesso, com agonistas dos receptores de dopamina.	Após o tratamento da Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), os níveis séricos de prolactina, quando repetidos, foram revertidos para a faixa normal.
Togha, <i>et al.</i> <sup>20</sup> 2023	Estudo caso-controle	Avaliar o nível sérico de prolactina em pacientes com enxaqueca e em 30 indivíduos controles pareados por idade e sexo livres de cefaleia.	O teste de correlação de Spearman mostrou correlações significativas entre os níveis séricos de prolactina e o número de dias de cefaleias entre os pacientes com enxaqueca.	Indivíduos com enxaqueca crônica e episódica durante a fase ictal apresentaram níveis séricos mais elevados de prolactina do que os indivíduos com migrânea episódica na fase interictal e indivíduos sem cefaleia pareados por idade e sexo.
Rai-Hseng Hsu, <i>et al.</i> <sup>21</sup> 2023	Estudo intervencional	Revisar a evolução clínica de 12 pacientes adolescentes e adultos (7 mulheres e 5 homens) com deficiência de 6-piruvil-tetrahydropterina sintase (PTPS), que é uma enzima que realiza a síntese de tetrahydrobiopterina (BH4).	A hiperprolactinemi a sintomática é um achado frequente em pacientes do sexo feminino com deficiência de BH4 causada pela deficiência de PTPS. Cinco dos 12 pacientes tinham níveis de prolactina elevados e sintomas,	Defeitos na biossíntese ou regeneração de BH4 causam síntese comprometida de dopamina e serotonina, e além disso, dos produtos da dopamina, incluindo adrenalina e noradrenalina.



			incluindo menstruação irregular, amenorreia e inchaço mamário (em quatro pacientes do sexo feminino).	
Al-Karagholi, <i>et al.</i> <sup>22</sup> 2023	Revisão sistemática	Revisar estudos clínicos que investigam o papel da prolactina e seus receptores na cefaleia e enxaqueca.	Os níveis séricos de prolactina foram maiores em indivíduos com enxaqueca em comparação com controles saudáveis, e os prolactinomas (adenomas hipofisários secretores de prolactina) foram correlacionados com maior incidência de dor de cabeça em indivíduos saudáveis e ataques de enxaqueca em indivíduos com enxaqueca.	Evidências consideráveis sugerem um papel fundamental da prolactina e seus receptores na fisiopatologia da enxaqueca. São necessários mais estudos clínicos randomizados e controlados por placebo direcionados à sinalização da prolactina para esclarecer melhor as influências da prolactina no início da crise de enxaqueca.
Guo, <i>et al.</i> <sup>23</sup> 2023	Estudo transversal retrospectivo	Identificar e quantificar os hormônios adiposos reprodutivos hipofisários e ovarianos em amostra de 250 mulheres elegíveis com sobrepeso ou obesidade programadas para serem submetidas à Gastrectomia Vertical Laparoscópica (LSG).	Correlações positivas foram detectadas para Prolactina (PRL) com Área de Gordura Total (TFA) e Área de Gordura Subcutânea (AFS), enquanto o estradiol e a progesterona se correlacionam negativamente com a Área de Gordura Visceral (AGV).	Existe associação entre níveis hormonais hipofisários e ovarianos relacionados à reprodução e depósitos de gordura em mulheres com sobrepeso ou obesas.
Mohammad Salem Baba, <i>et al.</i> <sup>24</sup> 2023	Estudo caso-controle prospectivo	Avaliar anormalidades metabólicas e marcadores de inflamação (VHS, PCR-as e EnD) em	A glicemia de jejum, HbA1c, frações lipídicas, VHS, PCR-us, ICAM-1 e VCAM-1 foram	A hiperprolactinemia está associada à obesidade, dislipidemia, resistência à



		56 pacientes com HPL devido a prolactinomas e 53 controles aparentemente saudáveis. Foi avaliada a alteração desses parâmetros após 12 semanas de tratamento com CAB.	significativamente maiores nos pacientes do que nos controles. A normalização da PRL sérica com CAB resultou em uma diminuição significativa nos parâmetros metabólicos, VHS, PCR-us, ICAM-1 e VCAM-1.	insulina e inflamação de baixo grau, que podem promover Disfunção Endotelial (EnD).
Ali Mazar-Atabaki, <i>et al.</i> <sup>25</sup> 2023	Relato de caso	Relatar o caso de uma mulher de 53 anos que se queixou de cefaleia e apresentou hiperprolactinemia acentuada (271,1 ng/mL).	Neste trabalho, constatarem metástase hipofisária como apresentação clínica primária de um carcinoma de células renais (CCR) associado a hiperprolactinemia superior a 200 ng/mL.	Metástases hipofisárias devem ser consideradas na avaliação de uma massa hipofisária incomum associada à hiperprolactinemia.

Fonte: Elaboração dos autores, 2024.

#### 4. DISCUSSÃO

A Hiperprolactinemia (HPRL) é uma condição de prolactina sérica elevada, que geralmente tem maior ocorrência em mulheres em comparação com homens. Juhan, *et al.*<sup>5</sup> relataram que as causas da hiperprolactinemia podem ser divididas em fisiológicas, farmacológicas e patológicas.

O sistema nervoso central, o sistema imunológico, o útero e as glândulas mamárias são capazes de produzir prolactina. A estimulação dos mamilos, a luz, o olfato e o estresse podem contribuir para o início da síntese de prolactina nesses tecidos<sup>26</sup>.

A hipófise anterior sintetiza e secreta prolactina através da regulação hipotalâmica mediada pela dopamina. A dopamina liberada nos botões terminais dos nervos atua nas células lactotróficas através de receptores D2, modulando a sinalização



intracelular e inibindo a síntese de prolactina. De outro modo, a inibição da dopamina aumenta os níveis de prolactina<sup>26</sup>. Deve-se notar que os receptores de dopamina são um importante regulador da secreção de PRL, que é um componente importante de muitos transtornos relacionados ao humor<sup>27</sup>.

Os sintomas clínicos da hiperprolactinemia incluem riscos aumentados de ansiedade e depressão. O aumento do nível deste neuro-hormônio pode levar a dores de cabeça recorrentes, distúrbios de humor, irritabilidade e estados depressivos em distúrbios menstruais femininos, ou amenorreia secundária, dor mamária, obesidade e problemas de pele. Homens com hiperprolactinemia podem apresentar hipogonadismo, infertilidade e hipossexualidade<sup>27</sup>.

A PRL atravessa a Barreira Hematoencefálica (BHE) e tem fortes efeitos modulatórios sobre o crescimento hipotalâmico e muitas outras regiões cerebrais. Além disso, vários relatos indicam que a PRL tem um papel no SNC e influencia a neurodegeneração. Curiosamente, junto com a produção de hormônios tireoidianos, o TRH também ativa a secreção de Prolactina (PRL), e esses hormônios são diretamente influenciados pela presença de Doenças Neurodegenerativas (NDDs)<sup>3</sup>.

O Hormônio Liberador de Tireotropina (TRH) é um PRF (Fator de Liberação de Prolactina) indireto que estimula a liberação de PRL por meio do Hormônio Estimulador de Tireotropina (TSH)<sup>22</sup>. Indivíduos com hipotireoidismo primário e, portanto, níveis elevados de TSH sérico desenvolveram hiperprolactinemia<sup>22</sup>. Por isso, o nível sérico do hormônio estimulador da tireoide precisa ser medido para descartar hipotireoidismo concomitante à HPRL<sup>5</sup>.

Os níveis normais de PRL no soro de adultos diferem em homens e mulheres (10–20 e 10–25 µg/L, respectivamente)<sup>3</sup>. Na gravidez, o nível pode aumentar até 200-500ng/ml<sup>5</sup>. A secreção de PRL é pulsátil e é maior durante o sono de movimento rápido dos olhos e, em média, atinge picos das 4h às 6:00<sup>3</sup>.

Níveis fisiologicamente elevados de PRL podem promover aumentos adaptativos normais na produção de insulina estimulada por glicose<sup>28</sup>. A gravidez representa um modelo de exposição prolongada à hiperprolactinemia que permite estudar os



mecanismos através dos quais a PRL pode afetar o metabolismo glico-insulinêmico. Demonstrou-se que um aumento concomitante nos níveis de PRL, massa de células  $\beta$  e hipersecreção de insulina induzida por glicose ocorre em ilhotas de Langerhans em adaptação à gestação<sup>4</sup>.

A hiperprolactinemia foi relacionada à depressão pós-parto, atribuindo-a à elevada carga de prolactina que as mães enfrentam durante e após a gravidez<sup>28</sup>. Durante a gravidez, o nível de PRL aumenta continuamente e atinge uma elevação dez vezes maior devido ao alto nível de estrogênio, que também causa hiperplasia de células lactotróficas. Durante o final da gravidez e lactação, a síntese de dopamina é bloqueada, sendo assim, a secreção de PRL é desinibida e o nível de PRL permanece elevado após o nascimento<sup>22</sup>.

A prolactina tem um papel subjacente na regulação e adaptação da resposta ao estresse. Isto é particularmente relevante, uma vez que a má adaptação da resposta ao estresse é uma das principais hipóteses para o desenvolvimento do transtorno depressivo maior (TDM), e o estresse também está relacionado a um risco aumentado de distúrbios de saúde relevantes para a morbidade da doença cardiometabólica (TMC)<sup>14</sup>.

Pacientes com esquizofrenia frequentemente apresentam níveis elevados de prolactina como consequência do tratamento farmacológico, embora um aumento na prolactina também tenha sido demonstrado em pacientes psiquiátricos não tratados. Altos níveis de prolactina em pacientes virgens de antipsicóticos podem ser explicados pelo estresse, um fenômeno que induz a produção de prolactina e a liberação de dopamina através de um ciclo de feedback<sup>18</sup>.

A anedonia, um dos principais sintomas da depressão, está associada à dopamina mesolímbica. Eles também apontam que a anedonia é um dos sintomas negativos da esquizofrenia, o que sugere uma relação estreita entre esses distúrbios e os níveis de dopamina. Na depressão, a diminuição na secreção de dopamina resulta em motivação prejudicada ou apatia, enquanto o excesso de dopamina na esquizofrenia pode levar a delírios<sup>27</sup>.



A prolactina tem um papel no equilíbrio energético e na ingestão alimentar e, conseqüentemente, no ganho de peso e na obesidade. Isto é significativo, dado que as alterações de apetite e peso são um sintoma de TDM e uma característica de doença cardiometabólica (TMC)<sup>14</sup>.

Os valores de PRL até 2000 mIU/L podem ser devidos a outras farmacoterapias, estrogênios, causas funcionais ou microprolactinomas, enquanto os macroadenomas estão associados a concentrações acima de 5000 mIU/L<sup>29</sup>. Concentração de prolactina superior a 100 ng/mL é mais comumente associada a adenomas hipofisários<sup>30</sup>. Nos casos de prolactinomas, o nível sérico de prolactina é normalmente superior a 200 ng/mL<sup>26</sup>.

Em caso de aumento da prolactina sérica com apresentação de sintomas de alerta, o estudo de radioimagem é obrigatório para confirmar o diagnóstico de prolactinoma<sup>5</sup>. Atualmente, as diretrizes da *Endocrine Society* recomendam o rastreamento de macroprolactinemia em todos os pacientes assintomáticos com níveis elevados de PRL<sup>10</sup>. A triagem para a macroprolactinemia deve frequentemente ser considerada para a identificação correta da etiologia da hiperprolactinemia<sup>5</sup>.

Macroprolactinemia é um termo para descrever uma condição de agregação de prolactina e anticorpos contra prolactina no espaço vascular<sup>5</sup>. A macroprolactina é responsável por menos de 5% da PRL circulante e pode interferir com todos os imunoenaios comerciais de PRL atualmente disponíveis, levando a níveis falsamente elevados de PRL<sup>10</sup>. A triagem para macroprolactina é recomendada antes da investigação de outras causas de HPRL, como diagnóstico diferencial. Erros na dosagem da PRL a partir de níveis falsamente elevados resultam em investigação desnecessária e tratamento inadequado em pacientes hiperprolactinêmicos<sup>9,10</sup>.

Hormônios que atuam no eixo hipotalâmico-hipofisário são considerados importantes na fisiopatologia da enxaqueca<sup>20</sup>. Como a prolactina é um regulador crucial do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, a prolactina e seus receptores podem contribuir para os mecanismos de sinalização subjacentes à enxaqueca<sup>22</sup>.



Pode-se notar que a hiperprolactinemia é mais comumente causada pelos adenomas hipofisários produtores de prolactina, conhecidos como prolactinomas, frequentemente apresentando disfunção menstrual e infertilidade. Os tumores maiores, com mais de 10 mm de diâmetro, são chamados de macroadenomas, sendo menos frequentes e associados a níveis mais elevados de prolactina, geralmente acompanhados por disfunção neurológica e hipogonadismo<sup>31</sup>.

Metástases renais para a glândula pituitária podem causar hiperprolactinemia, mesmo quando os níveis de PRL estão acima de 250 ng/mL<sup>25</sup>. Isso sugere que, em casos de hiperprolactinemia, não apenas as causas pituitárias devem ser consideradas, mas também as possíveis origens extrapituitárias, como metástases renais.

A PRL tem um papel crucial no controle do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HPG)<sup>22</sup>. A prolactina elevada inibe a liberação de GnRH e resulta na falta de estimulação pulsátil das células gonadotróficas, resultando na perda da liberação de FSH e LH pela hipófise anterior e na diminuição da secreção de estrogênio e testosterona<sup>30</sup>.

Valores séricos de prolactina de 25–50 ng/mL causam liberação insuficiente de progesterona do corpo lúteo, encurtando a fase lútea, o que pode levar à infertilidade e se manifestar como Hipogonadismo Hipogonadotrófico (HH). Valores de prolactina de 50–100 ng/mL causam feedback anormal no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, o que resulta em anovulação, oligomenorreia correspondente ou amenorreia<sup>30</sup>.

A PRL, como imunomodulador, pode desempenhar um papel no aparecimento e progressão de doenças autoimunes, como a Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)<sup>28</sup>. A hiperprolactinemia foi relatada em 13% a 59% dos pacientes com Esclerose Sistêmica (ES), uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por alterações da microvasculatura, distúrbios do sistema imunológico e deposição maciça de colágeno e outras substâncias da matriz na pele e órgãos internos<sup>7</sup>.

A PRL promove a secreção de insulina e a proliferação das ilhotas de langerhans<sup>28</sup>. Os níveis aumentados de PRL resultam num comprometimento da biossíntese de apolipoproteínas, aumento do colesterol total, LDL e triglicérides, e diminuição do



colesterol HDL juntamente com maiores porcentagens de gordura corporal em pacientes hiperprolactinêmicos em comparação com os controles<sup>4</sup>.

HPRL é encontrado em 15 a 20% das mulheres submetidas a testes de infertilidade. As manifestações clínicas incluem galactorreia, distúrbios do ciclo menstrual, infertilidade e osteoporose<sup>31</sup>. A hiperprolactinemia e o hipogonadismo associado pode causar osteoporose secundária, que tem sido relacionada à fragilidade esquelética em homens e mulheres<sup>12</sup>.

Prolactina no metabolismo ósseo tem efeito na promoção da reabsorção óssea, estimulação da osteoclastogênese e inibição da osteoblastogênese. Enquanto que o excesso de prolactina tem sido um fator de risco bem conhecido para o desenvolvimento de diminuição da massa óssea<sup>32</sup>. A hiperprolactinemia prolongada pode causar hipoestrogenismo devido à sua supressão crônica de Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH), o que pode colocar as mulheres em risco de osteoporose<sup>30</sup>. Quando mais elevados, os níveis patológicos de PRL (i.e., 1000 ng/mL) manifestam-se na inibição da osteoblastogênese e da formação óssea, resultando em um comprometimento da remodelação óssea<sup>32</sup>.

Células  $\beta$  pancreáticas, adipócitos, receptores dopaminérgicos tipo 2 e dopamina desempenham papéis importantes como moduladores da ação da insulina<sup>33</sup>. Foi demonstrado que os receptores de prolactina e os receptores de dopamina tipo 2 são expressos tanto nas células  $\beta$  pancreáticas humanas quanto nos adipócitos, apoiando um papel fundamental da prolactina e da dopamina na regulação metabólica periférica<sup>4</sup>.

O excesso de PRL promove ganho de peso, obesidade, síndrome metabólica e comprometimento dos perfis glico insulinêmico e lipídico, provavelmente devido à supressão do tônus dopaminérgico fisiológico<sup>4</sup>. Segundo Guo, *et al.*<sup>23</sup> a obesidade influencia a função ovariana por meio de diversas vias, podendo desencadear uma série de condições anormais, como a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), irregularidades menstruais ou amenorreia. Essas condições interferem nos níveis hormonais e podem resultar em hiperprolactinemia.





## 5. CONCLUSÃO

A associação entre hiperprolactinemia e as variedades de condições metabólicas pode ser atribuída à ampla expressão da prolactina em várias células do corpo. A prolactina é encontrada em células endoteliais, incluindo as das artérias, no tecido adiposo e em células autoimunes associadas à inflamação. Qualquer alteração nesses locais de recepção, armazenamento e produção de prolactina pode desencadear uma desregulação hormonal, contribuindo para o desenvolvimento de condições inflamatórias e sistêmicas.

Em certas condições neurológicas pode ocorrer uma diminuição da dopamina, o que pode resultar em níveis elevados de prolactina, levando à hiperprolactinemia. Por isso, estudos atuais recomendam a avaliação da prolactina no acompanhamento de distúrbios psicológicos e psiquiátricos.

A avaliação do uso de determinados grupos de medicamentos, tais como antipsicóticos, antidepressivos e anti-hipertensivos, é necessária, uma vez que podem induzir hiperprolactinemia. Além disso, é importante verificar casos de gravidez e puerpério, pois são condições capazes de elevar os níveis de prolactina de forma fisiológica.

## REFERÊNCIAS

1. Soliman HM, Fahmy BS, Ali MG, Shafie ES. Circulating prolactin level in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus and its correlation with disease activity: a case control study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023;21(1):e128.
2. Ramos-Martínez E, Ramos-Martínez I, Valencia J, Ramos-Martínez JC, Hernández-Zimbrón L, Rico-Luna A, et al. Modulatory role of prolactin in type 1 diabetes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* 2023;44(1):79–88.
3. Duc Nguyen H, Pal Yu B, Hoang NHM, Jo WH, Young Chung H, Kim MS. Prolactin and Its Altered Action in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Neuroendocrinology.* 2022;112(5):427–45.
4. Pirchio R, Graziadio C, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1015520.



5. Mohamed Juhan N a. KF, Shalihin MSE. Idiopathic hyperprolactinemia - A challenge for primary care. *Med J Malaysia*. 2021;76(6):941–945.
6. Oliveira M da C, Barea LM, Horn APK, Ongaratti BR, Soares JOD, Araujo B, et al. Resolution of headache after reduction of prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2020;78:28–33.
7. Wu Y, Li ML, Han HJ, Huang LJ, He Y. Elevated plasma/serum levels of prolactin in patients with systemic sclerosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(38):e22239.
8. Herceg M, Puljic K, Jambrosic Sakoman A, Susac J, Todoric Laidlaw I, Herceg D, et al. Correlation between Prolactin and Symptom Profile in Acute Admitted Women with Recurrent Schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2020;367–372.
9. Che Soh NAA, Yaacob NM, Omar J, Mohammed Jelani A, Shafii N, Tuan Ismail TS, et al. Global Prevalence of Macroprolactinemia among Patients with Hyperprolactinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):8199.
10. Chutipboonwat P, Yenpinyosuk K, Sridama V, Kunjan S, Klaimukh K, Snabboon T. Macroprolactinemia in patients with hyperprolactinemia: an experience from a single tertiary center. *Pan Afr Med J*. 2020;36:e8.
11. Gangwar PK, Sankhwar SN, Pant S, Krishna A, Singh BP, Mahdi AA, et al. Increased Gonadotropins and prolactin are linked to infertility in males. *Bioinformation*. 2020;16(2):176–182.
12. Andereggen L, Frey J, Andres RH, Luedi MM, Widmer HR, Beck J, et al. Persistent bone impairment despite long-term control of hyperprolactinemia and hypogonadism in men and women with prolactinomas. *Sci Rep*. 2021;11:e5122.
13. Sjöström A, Pellikaan K, Sjöström H, Goldstone AP, Grugni G, Crinò A, et al. Hyperprolactinemia in Adults with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(16):e3613.
14. Elgellaie A, Larkin T, Kaelle J, Mills J, Thomas S. Plasma prolactin is higher in major depressive disorder and females, and associated with anxiety, hostility, somatization, psychotic symptoms and heart rate. *Compr Psychoneuroendocrinol*. 2021;6:e100049.
15. Sharma LK, Dutta D, Sharma N, Kulshreshtha B, Lal S, Sethi R. Prevalence of Macroprolactinemia in People Detected to Have Hyperprolactinemia. *J Lab Physicians*. 2021;13(4):353–357.
16. Davoudi Z, Araghi F, Vahedi M, Mokhtari N, Gheisari M. Prolactin Level in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): An approach to the diagnosis and management. *Acta Biomed*. 2021;92(5):e2021291.



17. Liu CY, Wang YB, Zhu HQ, You JL, Liu Z, Zhang XF. Hyperprolactinemia due to pituitary metastasis: A case report. *World J Clin Cases*. 6 de janeiro de 2021;9(1):190–6.
18. Hidalgo-Figueroa M, Salazar A, Romero-López-Alberca C, MacDowell KS, García-Bueno B, Bioque M, et al. The Influence of Oxytocin and Prolactin During a First Episode of Psychosis: The Implication of Sex Differences, Clinical Features, and Cognitive Performance. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022;25(8):666–677.
19. Padma K, Sonawane SM, Nanaware SS, N UT, Ransing R. Neuropsychiatric Manifestations of Idiopathic Hyperprolactinemia, Diagnostic and Therapeutic Challenges: A Case Report. *Psychiatr Danub*. 2022;34(3):514–516.
20. Togha M, Nematgorgani S, Ghorbani Z, Rafiee P, Haghighi S. Increased serum prolactin level may indicate more migraine attack frequency. *Brain Behav*. 2023;13(7):e3063.
21. Hsu RH, Lee NC, Chen HA, Hwu WL, Chang TM, Chien YH. Late-onset symptomatic hyperprolactinemia in 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:e351.
22. Al-Karagholi MAM, Kalatharan V, Ghanizada H, Gram C, Dussor G, Ashina M. Prolactin in headache and migraine: A systematic review of clinical studies. *Cephalalgia*. 2023;43(2):e03331024221136286.
23. Guo H, Yang B, Kiryu S, Wang Q, Yu D, Sun Z, et al. Evaluation of the relations between reproduction-related pituitary and ovarian hormones and abdominal fat area-related variables determined with computed tomography in overweight or obese women who have undergone bariatric surgery: a cross-sectional study. *Quant Imaging Med Surg*. 2023;13(10):7065–7076.
24. Baba MS, Laway BA, Misgar RA, Wani AI, Bashir MI, Bhat IA, et al. Metabolic Abnormalities, Inflammatory Markers and Endothelial Dysfunction in Hyperprolactinemia due to Prolactinoma before and after Normalization of Serum Prolactin: A Prospective Case Control Study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2023;27(4):357–364.
25. Mazar-Atabaki A, Mohamadzadeh O, Sadrehosseini SM, Tabari A, Zeinalizadeh M. Pituitary metastasis from renal cell carcinoma presenting with significant hyperprolactinemia, case report. *Clin Case Rep*. 2023;11(9):e7808.
26. Al-Chalabi M, Bass AN, Alsalman I. Physiology, Prolactin. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/>



27. Faron-Górecka A, Latocha K, Pabian P, Kolasa M, Sobczyk-Krupiarz I, Dziejzicka-Wasylewska M. The Involvement of Prolactin in Stress-Related Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 13;20(4):3257. doi: 10.3390/ijerph20043257. PMID: 36833950; PMCID: PMC9959798.
28. Duc Nguyen H, Oh H, Yu BP, Hoang NMH, Jo WH, Young Chung H, et al. Associations between Prolactin, Diabetes, and Cognitive Impairment: A Literature Review. *Neuroendocrinology*. 2022;112(9):856–73.
29. Ruljancic N, Bakliza A, Vuk Pisk S, Geres N, Matic K, Ivezic E, et al. Antipsychotics-induced hyperprolactinemia and screening for macroprolactin. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(1):e010707.
30. Edinoff AN, Silverblatt NS, Vervaeke HE, Horton CC, Girma E, Kaye AD, et al. Hyperprolactinemia, Clinical Considerations, and Infertility in Women on Antipsychotic Medications. *Psychopharmacol Bull*. 2021;51(2):131–148.
31. Galindo MAY, Tabares GG. Hiperprolactinemia e infertilidad. *Revista Colombiana de Menopausia*. 2021;27(1): 9-24.2021;27.
32. Niwczyk O, Grymowicz M, Szczęsnowicz A, Hajbos M, Kostrzak A, Budzik M, et al. Bones and Hormones: Interaction between Hormones of the Hypothalamus, Pituitary, Adipose Tissue and Bone. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6840.
33. Gierach M, Bruska-Sikorska M, Rojek M, Junik R. Hyperprolactinemia and insulin resistance. *Endokrynologia Polska*. 2022;73(6):959–67.

Material recebido: 28 de junho de 2024.

Material aprovado pelos pares: 17 de junho de 2024.

Material editado aprovado pelos autores: 04 de julho de 2024.

---

<sup>1</sup> Graduanda de Biomedicina. ORCID: 0009-0003-1556-1310.

<sup>2</sup> Técnico em Enfermagem, Auxiliar de Enfermagem e Graduanda em Biomedicina. ORCID: 0009-0006-9392-1934.