

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Hiperprolactinemia em mulheres: abordagem diagnóstica

Número 4 – 2024

A Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) referendam este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave

- A hiperprolactinemia é causa de irregularidade menstrual, galactorreia, hipogonadismo e infertilidade.
- A dosagem de prolactina sérica deve ser realizada apenas na presença de sintomas compatíveis e/ou na presença de tumor hipofisário, mesmo com diagnóstico incidental. Não é recomendada a dosagem como exame de rotina.
- Diversas são as causas da Hiperprolactinemia. Na maioria das vezes, a HPRL é causada pela gestação, por desconexão hipotálamo-hipofisária ou por adenomas hipofisários secretores de PRL (prolactinomas) ou, ainda, pode ser secundária ao uso de medicamentos.
- Reconhecer os achados clínicos, laboratoriais e de imagem é essencial para o diagnóstico do prolactinoma, bem como para os seus diagnósticos diferenciais.

Recomendações

- A hiperprolactinemia é uma condição com diversas etiologias, e sua correta identificação é fundamental para o tratamento e acompanhamento adequado.
- A hiperprolactinemia leve deve ser confirmada com nova coleta após se excluir estresse da venopunção.
- Em pacientes com hiperprolactinemia assintomática, está indicada a pesquisa de macroprolactina.
- Havendo suspeita de hiperprolactinemia por causa farmacológica, recomenda-se nova dosagem de prolactina sérica três dias após a suspensão do medicamento, quando a suspensão for possível. Se houver contraindicação e dúvida na etiologia, deve-se realizar exame de imagem hipofisária.
- A realização de imagem da região selar com ressonância magnética, idealmente, ou tomografia computadorizada, se a primeira não for disponível, só deve ser feita após a exclusão de outras causas de hiperprolactinemia. Quando houver imagem hipofisária alterada, sugestiva de tumor hipofisário, deve-se avaliar se o tamanho da lesão e os níveis de prolactina apontam para o diagnóstico presuntivo de prolactinomas.

Contexto clínico

O aumento dos níveis de prolactina (PRL) circulante é um achado comum durante a investigação de pacientes com queixas de irregularidade menstrual e infertilidade. Considerando que a avaliação adequada dessas pacientes é fundamental para a conduta correta, especialistas da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) redigiram este posicionamento para esclarecer a comunidade médica sobre os principais pontos do manejo da hiperprolactinemia (HPRL).

A HPRL é definida como níveis séricos de PRL maiores que os valores de referência para a população normal.

Esses valores são maiores em mulheres que em homens e geralmente menores que 25 ng/mL. Os valores de referência variam de acordo com o ensaio usado.

Uma única medida de PRL é suficiente para estabelecer o diagnóstico na maioria dos casos. Devido ao caráter pulsátil de liberação desse hormônio, uma nova dosagem pode ser às vezes necessária em pacientes com HPRL leve. Não são recomendados testes de estímulo de liberação de PRL (por exemplo, após a administração do hormônio hipotalâmico estimulador de tireotrófos (TRH)).

A PRL é o único hormônio hipofisário sob tônus negativo hipotalâmico mediado pela dopamina. É o principal hormônio responsável pela lactação nas mulheres e desempenha um papel na regulação da função reprodutiva,

suprimindo o eixo gonadotrófico. Na maioria das vezes, a HPRL é causada pela gestação, por desconexão hipotálamo-hipofisária ou por adenomas hipofisários secretores de PRL (prolactinomas) ou, ainda, pode ser secundária ao uso de drogas (Quadro 1). Independentemente da etiologia, a HPRL pode acarretar hipogonadismo, infertilidade e galactorreia. Após a confirmação da HPRL, a determinação da etiologia é essencial para o seu manejo adequado.

Quadro 1. Causas não tumorais de hiperprolactinemia

Fisiológicas	Sistêmicas	Farmacológicas
Gravidez	Doença renal crônica – estágio terminal	Antidepressivos Neurolépticos/antipsicóticos
Coito	Síndrome dos ovários policísticos	Estrógenos (contraceptivos orais)
Amamentação	Cirrose	Antieméticos, anti-histamínicos
Exercício	Afecções da parede torácica (cirurgia, herpes-zóster, <i>piercing</i>)	Anti-hipertensivos, opioides
Estresse	Hipotireoidismo primário	Inibidores da dopamina

Qual é a frequência da hiperprolactinemia na população geral e em subgrupos de pacientes?

A HPRL é a causa da amenorreia em 10% a 20% das pacientes não gestantes.⁽¹⁾ Em um estudo com 1.607 pacientes com HPRL clinicamente tratada, a prevalência foi de cerca de 10 por 100.000 em homens e 30 por 100.000 em mulheres, com pico de prevalência para mulheres com idade entre 25-34 anos.⁽²⁾ Os prolactinomas são os adenomas hipofisários funcionantes mais comuns, ocorrendo com uma incidência anual de aproximadamente 30 por 100.000 habitantes.⁽³⁾ Em estudos de autópsia, a prevalência é bem maior, uma vez que em até 11% dos casos foram identificados adenomas hipofisários e quase metade apresentou imunohistoquímica positiva para PRL.⁽⁴⁾

Em que pacientes deve ser medida a prolactina?

Os níveis séricos de PRL devem ser medidos apenas em pacientes sintomáticas, com sintomas como galactorreia, irregularidade menstrual, infertilidade e diminuição da libido (Quadro 2). Não há indicação para dosagem de PRL como rotina de *check-up*. A dosagem de “rotina” em pacientes assintomáticos pode gerar custos e tratamentos desnecessários (por exemplo, HPRL por macroprolactinemia em paciente com incidentaloma hipofisário).

Quais armadilhas laboratoriais podem ocorrer na avaliação da hiperprolactinemia?

A avaliação de HPRL pode ser desafiadora sem o conhecimento de suas armadilhas diagnósticas, levando a erros de diagnóstico e medicalização inadequada. A PRL é medida usualmente por imunoenaios comerciais imunométricos de dois sítios ou de princípio de sanduíche. A coleta habi-

Quadro 2. Principais sinais e sintomas de hiperprolactinemia

Infertilidade
Oligo ou amenorreia
Galactorreia
Fogachos
Dispareunia/secura vaginal
Redução da massa óssea
Redução de libido
Sinais de compressão tumoral* (cefaleia, redução de campo visual, hipopituitarismo)

*Em pacientes portadores de prolactinomas

Fonte: Adaptada de Melmed et al. (2011).⁽⁵⁾

tual é realizada pela manhã, após jejum de 2-3 horas. Não havendo dificuldade da venopunção, uma única coleta é suficiente para determinar a presença de HPRL.^(5,6) HPRLs leves, não consistentes com a apresentação clínica, podem ser decorrentes de secreção pulsátil da PRL. Excepcionalmente uma nova coleta confirmatória pode ser realizada com duas amostras em intervalos de 15-20 minutos.^(7,8) Em relação à metodologia de dosagem da PRL, duas situações merecem destaque: o efeito gancho e a macroprolactinemia.^(5,6)

Efeito gancho

O efeito gancho pode ocorrer quando a PRL é detectada por ensaios do tipo sanduíche. Nesse método, a PRL liga-se a um anticorpo de captura, geralmente estacionário, e também a um anticorpo sinalizador, livre no sobrenadante, formando, assim, o “complexo sanduíche”. Após a fase de incubação, o excesso de anticorpos sinalizadores não ligados é lavado, permitindo a leitura da sinalização do complexo sanduíche. Quando os níveis de PRL são excessivamente elevados, geralmente acima de 2.000 ng/mL, a PRL se liga a ambos os anticorpos, impedindo a formação dos complexos, resultando em concentrações apenas moderadamente elevadas de PRL.^(7,8) Em casos de tumores grandes, acima de 3 cm, com valores de PRL entre 30 e 120 ng/mL, diluições sucessivas do soro são recomendadas para excluir o efeito gancho. Isso é particularmente importante para pacientes com macroadenomas hipofisários e HPRL, em que o valor de PRL será o marcador na distinção entre um macroprolactinoma e um macroadenoma hipofisário não funcionante com HPRL secundária à desconexão da haste, evitando erros de diagnóstico e tratamento.^(5,7,8) É importante lembrar que valores de PRL acima da faixa de detecção do método também deverão ser ensaiados novamente com diluição para obtenção do valor absoluto da PRL.

Macroprolactinemia

A macroprolactina é uma das três principais formas de PRL circulante, juntamente com a PRL monomérica de 23 kDa, biologicamente ativa, e a PRL dimérica (big-PRL). A macroprolactina é uma macromolécula composta pela PRL monomérica acoplada a anticorpos IgG de alto peso molecular (>150 kDa). Embora biologicamente inativa, pode ser detectada na maioria dos ensaios comerciais de PRL. Como a macroprolactina tem alto peso molecular, o tratamento da amostra com polietilenoglicol (PEG) precipitará a macro-

prolactina, permitindo a quantificação da PRL monomérica residual no sobrenadante. A PRL residual recuperada após o tratamento com PEG pode ser expressa em porcentagem do valor total de PRL pré-PEG. Quando a macroprolactina é a forma predominante, a PRL residual pós-PEG é comumente inferior a 40%. HPRL leve a moderada em uma paciente assintomática deve suscitar a determinação de macroprolactinemia, evitando investigações e/ou intervenções desnecessárias.⁽⁷⁾

Quais são as causas de hiperprolactinemia?

Prolactinomas

Os prolactinomas são tumores das células lactotróficas e representam a principal causa de HPRL patológica. Estudos de prevalência em vários países têm demonstrado que os adenomas hipofisários clinicamente relevantes ocorrem numa prevalência de aproximadamente 1 caso por 1.000 indivíduos, sendo os prolactinomas os mais comumente diagnosticados (53% dos casos).⁽⁹⁾ Em um estudo multicêntrico brasileiro envolvendo 1.234 indivíduos com HPRL, os prolactinomas foram os responsáveis por 56,2% dos casos.⁽¹⁰⁾ Os prolactinomas são classificados de acordo com o tamanho em microadenomas (menores que 10 mm de diâmetro) e macroadenomas (iguais ou maiores que 10 mm). A proporção entre micro e macroprolactinomas em mulheres tem sido reportada como 8:1, e o pico de idade de ocorrência é por volta dos 30 anos.⁽¹¹⁾ Caso não seja identificada lesão hipofisária em pacientes com HPRL, tendo sido afastadas outras causas, a paciente recebe o diagnóstico de HPRL idiopática. Os prolactinomas são em sua maioria de causa esporádica, porém aproximadamente 5% dos casos podem ter causa familiar. Eles podem estar associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1, aos prolactinomas familiares isolados ou aos tumores hipofisários familiares.⁽¹²⁾ O prolactinoma deve ser investigado em mulheres com HPRL, nas quais foram descartadas causas fisiológicas, farmacológicas e doenças crônicas que podem ocasionar essa alteração hormonal. O prolactinoma deve também ser investigado nas pacientes portadoras de adenoma hipofisário, mesmo que elas neguem queixas relacionadas a hipogonadismo. Os macroprolactinomas devem ser considerados em qualquer paciente com sinais e sintomas neurológicos ou oftalmológicos decorrentes de efeito de massa na região selar, como cefaleia ou alterações de campo visual, com hipopituitarismo associado.⁽¹³⁾ Uma quantidade expressiva de pacientes com acromegalia pode apresentar também HPRL, por isso é importante dosar PRL nesses pacientes.⁽⁵⁾ Essa HPRL pode ser resultado de um adenoma hipofisário cossecretor de PRL e de hormônio de crescimento (GH),⁽¹⁴⁾ como também pode ser devido a compressão da haste hipofisária. Quando comparadas com pacientes com adenoma meramente secretor de GH, as pacientes portadoras de acromegalia com HPRL apresentam início mais precoce da doença, porém com características físicas menos expressivas da acromegalia.⁽¹⁵⁾ Com isso, recomendamos que sempre que possível, no momento do diagnóstico, as pacientes

com prolactinoma sejam rastreadas para acromegalia por meio da dosagem do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), sem a necessidade de dosagens rotineiras no seguimento desses indivíduos.

Quando se exclui prolactinoma, quais outras causas devem ser investigadas?

A principal causa não tumoral de HPRL é a secundária às drogas, cujo tema será abordado na seção a seguir. Outras causas não tumorais de HPRL incluem causas fisiológicas, doenças sistêmicas (Quadro 1) e doenças da região hipotálamo-hipofisária.^(5,16) As causas fisiológicas mais comuns são: gestação e amamentação, coito, manipulação do mamilo e exercício físico. Exceto na gestação e amamentação, em que a HPRL pode alcançar valores acima de 200 ng/mL, nas demais situações a elevação da PRL é discreta, raramente levando a galactorreia ou irregularidade menstrual.^(17,18) Doenças sistêmicas também podem levar a HPRL, por diferentes mecanismos. Na doença renal crônica em estágio terminal, a diminuição do *clearance* é o principal fator na elevação da PRL.⁽¹⁹⁾ Já alterações nas terminações nervosas da parede torácica levam a diminuição da inibição pela dopamina,⁽²⁰⁾ também observada na cirrose hepática, que também apresenta aumento das concentrações de estrogênio.⁽²¹⁾ A HPRL é encontrada em 20% a 40% dos pacientes com hipotireoidismo primário e é causada pela elevação do hormônio hipotalâmico estimulador de tireotrófos (TRH), secretagogo dos lactotrófos. A elevação da PRL parece ter relação direta com as concentrações de TSH, sendo esse um exame mandatório no diagnóstico diferencial das HPRLs. Com o tratamento do hipotireoidismo, ocorre a normalização da PRL.^(22,23) A prevalência de HPRL em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP) é bastante variável. Assim, a HPRL associada a SOP deve ser diagnóstico de exclusão. Notadamente, valores de PRL acima de 60-80 ng/mL sugerem uma outra causa subjacente de HPRL, que deve ser ativamente investigada.^(24,25) As doenças hipotálamo-hipofisárias compreendem diversas entidades, incluindo doenças neoplásicas, granulomatosas, infecciosas e infiltrativas, e podem ocasionar a desconexão da haste hipofisária, seja por secção, compressão ou estiramento dela (Quadro 3). Consequentemente, ocorrerá a diminuição do tônus inibitório dopaminérgico sobre a secreção de PRL, resultando em HPRL. Habitualmente, a HPRL é mais pronunciada com sintomatologia evidente (galactorreia, infertilidade e hipogonadismo), porém raramente excede 100 ng/mL.⁽²⁶⁾ Assim, diante de uma paciente com HPRL persistente, tendo sido descartadas outras etiologias, é recomendada a realização de um exame de imagem da sela túrcica, preferencialmente ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada, quando a RM não estiver disponível. O diagnóstico diferencial de HPRL é de suma importância, já que em muitas dessas etiologias, o tratamento específico, que não os agonistas dopaminérgicos (ADs), está indicado. Iniciar o tratamento com AD para HPRL, sem a adequada investigação, retardará o diagnóstico da doença de base, com possíveis consequências desastrosas.^(13,27)

Quadro 3. Afecções da região hipotálamo-hipofisárias que podem cursar com hiperprolactinemia por desconexão da haste (com exceção dos prolactinomas)

Tumorais	Infiltrativas	Inflamatórias	Outras
Prolactinomas Macroadenomas hipofisários (não funcionantes, secretores, síndrome de Nelson*)	Histiocitose de células de Langerhans	Hipofisite linfocítica	Cisto de bolsa de Rathke
Craniofaringioma	Sarcoidose	Hipofisite por IgG4	Secção da haste hipofisária (trauma)
Metástases (mama, pulmão)	Tuberculose	Hipofisite por granulomatose com poliangiite	Aneurisma de artéria carótida interna
Tumores de células germinativas			Sela vazia
Outros			Radioterapia
			Idiopática

* Síndrome de Nelson: crescimento de corticotrofina, com elevação importante dos níveis séricos de ACTH, que pode ocorrer após adrenalectomia bilateral

Nos casos de exame de imagem positivo, pode-se definir a etiologia da HPRL avaliando a correlação entre a HPRL e o tamanho da lesão hipofisária. A maioria dos autores concorda que, na presença de imagem sugestiva de macroadenoma hipofisário, níveis de PRL acima de 200 ng/mL e ausência de outras causas para HPRL, sugere o diagnóstico de prolactinomas é sugerido, enquanto que, se os níveis estiveram abaixo de 100 ng/mL, HPRL por desconexão de haste é sugerida.^(5,26)

Porém, em alguns casos de adenoma hipofisário, a dúvida do diagnóstico etiológico pode persistir. Os níveis de PRL na desconexão da haste hipofisária ocasionada por macroadenomas e de prolactinomas pequenos podem se sobrepor. Os incidentalomas de hipófise são comuns, com prevalência global estimada de 16,7%.⁽²⁸⁾ Assim, diante de um pequeno adenoma hipofisário não funcionante e com concentrações pouco elevadas de PRL, a diferenciação inicial entre microprolactinoma e incidentaloma não funcionante não é tão clara. Apenas a evolução com redução tumoral após o tratamento com AD poderá confirmar o diagnóstico de prolactinoma, pois sabe-se que os microadenomas não funcionantes aumentam de tamanho em aproximadamente 10%-20% dos casos ou permanecem estáveis,^(29,30) enquanto os microprolactinomas regredem de tamanho ou desaparecem após a terapia com AD na grande maioria dos casos. Vale ressaltar que, em séries cirúrgicas de microadenomas hipofisários considerados como prolactinomas no pré-operatório, aproximadamente 17% não confirmaram o diagnóstico de prolactinomas pela imunohistoquímica, evidenciando tratar-se de lesões não funcionantes que foram erroneamente diagnosticadas como prolactinomas devido a desconexão da haste.⁽³¹⁾ Esses dados reforçam a importância do acompanhamento do tamanho tumoral após a prescrição do AD, para posterior diagnóstico diferencial entre prolactinomas ou lesões não funcionantes da região hipofisária que induziram aumento dos níveis séricos de PRL por desconexão da haste hipofisária.

Como conduzir a hiperprolactinemia secundária a medicamentos?

Medicamentos são causa frequente de HPRL. A estimativa global é de que a HPRL induzida por medicamentos pode

variar de 15% a 45%.^(10,32,33) São muitos os medicamentos que podem causar diferentes graus de HPRL, sendo os antipsicóticos os mais frequentemente associados à HPRL, particularmente os de primeira geração. Atualmente, há várias opções terapêuticas que podem ser utilizadas com menor efeito sobre as concentrações de PRL (Quadro 4).

Quadro 4. Medicações que causam hiperprolactinemia

Antipsicóticos		IMAO	
Clorpromazina/tioridazina/levomepromazina	+++	Pargilina	+++
Haloperidol	+++	Clorgilina	+++
Sulpirida/tiaprida	+++	Tranilcipromina	±
Risperidona	+++	Anti-hipertensivos	
Quetiapina	+	Reserpina	++
Olanzapina	+	Metildopa	+
Pimozida	+	Verapamil	+
Clozapina	0	Labetalol	+
Aripiprazol	0	Gastrointestinais	
Antidepressivos		Domperidona/metoclopramida	+++
Clomipramina	+++	Cimetidina/ranitidina	+
Amitriptilina	+	Anorexígenos	
Citalopram	±	Fenfluramina/anfetaminas	+
Fluvoxamina	±	Opiáceos e cocaína	
Paroxetina	±		+
Fluoxetina	CR	Inibidores de protease	
Imipramina	CR		+
Bupropiona	0	Estrogênio	
Nortriptilina	0		+
Sertralina	0		
Trazodona	0		

CR - Relato de casos isolados; 0 - sem efeito; ± - aumento mínimo, mas não em níveis anormais; + - aumento em níveis anormais em uma pequena porcentagem de pacientes; ++ - aumento em níveis anormais em 25% a 50% dos pacientes; +++ - aumento em níveis anormais em mais de 50% dos pacientes, podendo atingir valores > 200 ng/mL; IMAOS - inibidores da monoaminoxidase
Fonte: Adaptada de Molitch (2008).⁽³⁴⁾

Os mecanismos pelos quais os medicamentos e drogas levam à HPRL são: inibição da dopamina por ação antagonista dessas substâncias nos receptores de dopamina

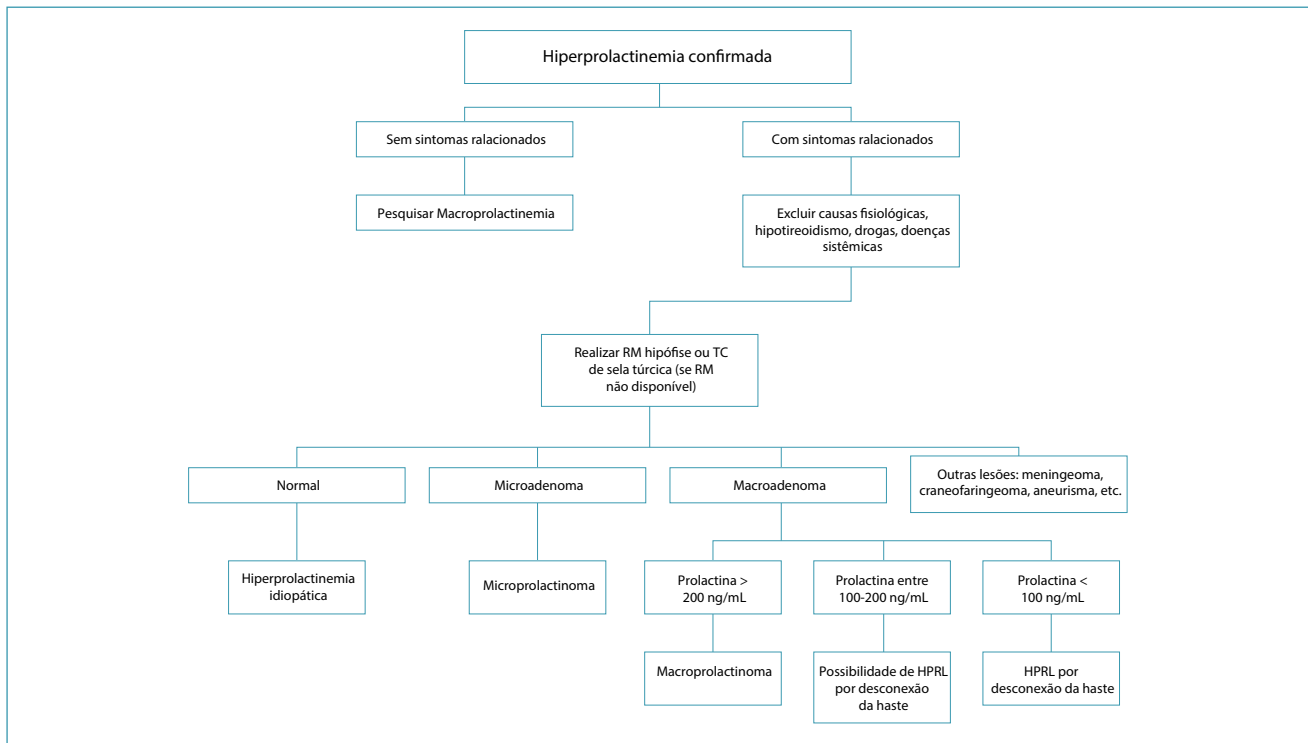


Figura 1. Fluxograma de avaliação diagnóstica de hiperprolactinemia

(antipsicóticos e metoclopramida) ou inibição da síntese de dopamina (estrogênio).⁽³²⁾ Ainda, outras substâncias podem atuar na secreção de fatores que alteram a supressão tônica da síntese de PRL como a serotonina e GABA. Esses mecanismos afetam o controle inibitório da dopamina. Do ponto de vista prático, na maioria das HPRLs induzidas por drogas, as concentrações de PRL são inferiores a 100 ng/mL.⁽³⁵⁾ Entretanto, apenas o valor da concentração de PRL não garante que a causa seja somente medicamentosa.⁽³⁵⁾ O diagnóstico diferencial com causas orgânicas é um dos primeiros passos da investigação.^(4,8) A HPRL medicamentosa pode causar os mesmos sintomas que aquelas causadas por tumores produtores de PRL, podendo ocasionar irregularidades menstruais, galactorreia e infertilidade.^(4,10) Desse modo, adotam-se algumas estratégias para diferenciar as duas causas: nova dosagem de PRL após parada temporária da medicação ou mudança do medicamento para outro que não altere a PRL, ou investigação por métodos de imagem quando não há possibilidade de suspensão/troca de medicação. Vale ressaltar que a suspensão ou mudança da medicação deve sempre ser feita em conjunto com o médico psiquiatra ou o prescritor das medicações de base. Uma sugestão adicional é que pacientes com PRL maior que 100 ng/mL que fazem uso de medicações que sabidamente elevam a PRL sejam investigadas com métodos de imagem.⁽³⁵⁾ Uma vez excluídas causas tumorais, em especial macroadenomas, na impossibilidade de troca da medicação, deve ser considerada a prescrição de terapias hormonais contendo estrogênio, associado a progestagênio nas mulheres com útero, para minimizar as consequências do hipostroge-

nismo. Quando for necessária a anticoncepção, considerar contraceptivos hormonais combinados.

O que muda em relação ao diagnóstico da hiperprolactinemia após a menopausa?

A HPRL é geralmente diagnosticada em mulheres jovens, durante a menacme. Há poucas evidências de como as alterações hormonais decorrentes da menopausa interferem com a produção da PRL. Mulheres na pós-menopausa são amenorreicas. Dessa forma, a queixa clássica de irregularidade menstrual por HPRL não é percebida, o que atrasa o diagnóstico dos adenomas hipofisários e torna desconhecida a real incidência de prolactinomas nessa fase da vida. Microadenomas são raramente diagnosticados após a menopausa. A maioria dos diagnósticos nessa faixa etária é de tumores maiores, muitas vezes investigados pela presença de sintomas compressivos (alteração visual e cefaleia), decorrentes de efeito de massa, e que podem também apresentar extensão parasselar. Um estudo multicêntrico com inclusão de 14 mulheres com macroadenomas diagnosticados após a menopausa mostrou que seis delas apresentaram alteração visual, enquanto a galactorreia foi um sintoma referido por apenas três.⁽³⁶⁾ As concentrações de PRL ao diagnóstico eram bastante elevadas e, mesmo com diagnóstico tardio, esses autores demonstraram boa resposta terapêutica ao AD. São escassos os dados na literatura de prolactinomas diagnosticados durante a menopausa,⁽³⁷⁾ entretanto 92% dos casos eram macroprolactinomas.

Em resumo, sugerimos o seguinte fluxograma para o diagnóstico de HPRL (Figura 1).

Considerações finais

Este texto elaborado em conjunto pelo Departamento de Neuroendocrinologia da SBEM e pela Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Febrasgo visa atualizar e auxiliar ginecologistas, endocrinologistas e médicos de atenção primária no diagnóstico de hiperprolactinemia em mulheres.

Referências

- Snyder PJ. Clinical manifestations and evaluation of hyperprolactinemia. 2018 [cited 2022 Jan 20]. Available from: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/6638>
- Kars M, Souverein PC, Herings RM, Romijn JA, Vandenbroucke JP, de Boer A, et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2729-34. doi: 10.1210/jc.2009-0177
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377-82. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
- Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):151-71, xi. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.011
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692
- Glezer A, Bronstein MD. Hyperprolactinemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth: MDText.com; 2022 [cited 2022 Feb 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278984/>
- Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: an update on physiology and current analytical issues. *Clin Biochem Rev.* 2018;39(1):3-16.
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MC. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):7-19. doi: 10.1159/000499694
- Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):347-55. doi: 10.1016/j.ecl.2020.04.002
- 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. doi: 10.1007/BF03346388
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4268-75. doi: 10.1210/jc.2010-0537
- Carty DM, Harte R, Drummond RS, Ward R, Magid K, Collier D, et al. AIP variant causing familial prolactinoma. *Pituitary.* 2021;24(1):48-52. doi: 10.1007/s11102-020-01085-5
- Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(2):236-63. doi: 10.20945/2359-3997000000032
- Bona C, Prencipe N, Jaffrain-Rea ML, Carosi G, Lanzi R, Ambrosio MR, et al. The prevalence of silent acromegaly in prolactinomas is very low. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(3):531-9. doi: 10.1007/s40618-020-01338-x
- Wang M, Mou C, Jiang M, Han L, Fan S, Huan C, et al. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):797-802. doi: 10.1530/EJE-11-1119
- Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med.* 2019;8(12):2203. doi: 10.3390/jcm8122203
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-631. doi: 10.1152/physrev.2000.80.4.1523
- Hu Y, Ding Y, Yang M, Xiang Z. Serum prolactin levels across pregnancy and the establishment of reference intervals. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(5):838-42. doi: 10.1515/ckdm-2017-0644
- Lo JC, Beck GJ, Kaysen GA, Chan CT, Klinger AS, Rocco MV, et al. Hyperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. *Hemodial Int.* 2017;21(2):190-6. doi: 10.1111/hdi.12489
- Crowley WR. Neuroendocrine regulation of lactation and milk production. *Compr Physiol.* 2015;5(1):255-91. doi: 10.1002/cphy.c140029
- Balakrishnan CH, Rajeev H. Correlation of serum prolactin level to child pugh scoring system in cirrhosis of liver. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):OC30-3. doi: 10.7860/JCDR/2017/24730.10273
- Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F, Özmen B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr J.* 2010;57(12):1011-5. doi: 10.1507/endocrj.k10e-215
- Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. *Clin Endocrinol.* 2003;58(2):185-91. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01694.x
- Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Kyrou I, Kaltsas G, Randevas HS. PCOS remains a diagnosis of exclusion: a concise review of key endocrinopathies to exclude. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(1):1-6. doi: 10.1111/cen.13245
- Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Angelousi A, Mehta H, Shad A, Mytilinaiou M, et al. The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinaemic polycystic ovarian syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(7):e12961. doi: 10.1111/eci.12961
- Korevaar T, Wass JA, Grossman AB, Karavitaki N. Disconnection hyperprolactinaemia in nonadenomatous sellar/parasellar lesions practically never exceeds 2000 mU/l. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(4):602-3. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04226.x
- Rogers A, Karavitaki N, Wass JA. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. *BMJ.* 2014;349:g5390. doi: 10.1136/bmj.g5390
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer.* 2004;101(3):613-9. doi: 10.1002/cncr.20412
- Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(6):938-43. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02990.x
- Hamblin R, Fountas A, Lithgow K, Loughrey PB, Bonanos E, Shinwari SK, et al. Natural history of non-functioning pituitary microadenomas: results from the UK non-functioning pituitary adenoma consortium. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(11):87-95. doi: 10.1093/aje/endo/lvad070
- Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB. Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1711-9. doi: 10.1210/jcem.81.5.8626821
- Junqueira DR, Bennett D, Huh SY, Casañas I Comabella C. Clinical presentations of drug-induced hyperprolactinaemia: a literature review. *Pharmaceut Med.* 2023;37(2):153-66. doi: 10.1007/s40290-023-00462-2
- 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. doi: 10.1111/cen.13156
- Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary.* 2008;11(2):209-18. doi: 10.1007/s11102-008-0106-6
- Navy H, Gardner K. Strategies for managing medication-induced hyperprolactinemia. *Curr Psychiatry.* 2018;17(3):42-6.
- Shimon I, Bronstein MD, Shapiro J, Tsvetov G, Benbassat C, Barkan A. Women with prolactinomas presented at the postmenopausal period. *Endocrine.* 2014;47(3):889-94. doi: 10.1007/s12020-014-0259-1
- Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. Hyperprolactinemia after menopause: diagnosis and management. *Maturitas.* 2021;151:36-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.06.014

Andrea Glezer 

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Heraldo Mendes Garmes 

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Leandro Kasuki 

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Manoel Martins 

Departamento de Medicina Clínica e Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Paula Condé Lamparelli Elias 

Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Vania dos Santos Nunes Nogueira 

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Ana Carolina Japur de Sá Rosa-e-Silva 

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Gustavo Arantes Rosa Maciel 

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Disciplina de Ginecologia, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Cristina Laguna Benetti-Pinto 

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

Andrea Prestes Nácúl 

Unidade de Reprodução Humana, Hospital Fêmina, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil

Conflitos de interesse: nada a declarar.**Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)****Presidente:**

Cristina Laguna Benetti Pinto

Vice-presidente:

Ana Carolina Japur de Sa Rosa e Silva

Secretário:

José Maria Soares Júnior

Membros:

Andrea Prestes Nácúl

Daniela Angerame Yela

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

Tecia Maria de Oliveira Maranhão

Vinicius Medina Lopes