

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Hiperprolactinemia em mulheres: tratamento

Número 5 – 2024

A Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (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 (HPRL) é causa de irregularidade menstrual, galactorreia, hipogonadismo e infertilidade. Reconhecer a causa da HPRL é fundamental para instituir o tratamento adequado.
- O tratamento medicamentoso com agonista dopaminérgico (AD) é a primeira linha terapêutica da HPRL sintomática, secundária ao prolactinoma ou idiopática.
- O tratamento com AD é eficaz em 80% a 90% dos casos.
- O tratamento das mulheres com HPRL e infertilidade também é realizado com AD, objetivando à normalização dos níveis de prolactina (PRL).
- O risco de crescimento sintomático dos prolactinomas na gestação está relacionado com o tamanho do tumor, tempo de tratamento prévio e níveis mais elevados da PRL, sendo menor que 5% nos microprolactinomas.
- A remissão da HPRL pode ocorrer após a gestação e a menopausa e em cerca de 30% dos casos devido ao uso de medicamentos.
- O uso de medicamentos, como antidepressivos e antipsicóticos é causa frequente de HPRL, com particularidades em seu manejo.

Recomendações

- O tratamento da paciente com HPRL por prolactinoma ou idiopática é inicialmente medicamentoso e a opção de escolha são os ADs. A cabergolina (CAB) é mais efetiva e mais bem tolerada do que a bromocriptina (BRC), representando a primeira escolha terapêutica.
- O início do tratamento deve ser com doses mais baixas e progressão lenta, para melhor tolerabilidade. Deve-se atentar para os potenciais efeitos colaterais, para efeitos psiquiátricos e para vigilância de valvopatia cardíaca no uso de dose elevadas.
- Em casos de bom controle dos sintomas, dos níveis de PRL e do tamanho do prolactinoma com os ADs, recomenda-se tratamento mínimo de dois anos antes de se iniciar a redução da dose e a retirada da medicação.
- O tratamento cirúrgico dos prolactinomas pode ser indicado em casos de intolerância ou resistência aos ADs, em pacientes sintomáticas.
- Na gestação, o crescimento de microadenomas não é frequente. O AD pode ser suspenso em casos de HPRL idiopática, nos microadenomas e nos macroadenomas intrasselares que apresentaram bom controle tumoral após pelo menos um ano de tratamento medicamentoso antes da gravidez.
- Tumores diagnosticados durante a menarca e com bom controle com AD geralmente podem ter o tratamento suspenso com a menopausa.
- Deve-se reavaliar o *status* do prolactinoma com exame de imagem após um a dois anos de tratamento com AD, após a gestação e após a menopausa, com exceção dos macroadenomas com risco compressivo ou com resposta inadequada, que devem ter a reavaliação individualizada.
- Deve-se referir a paciente para especialistas em casos de HPRL por desconexão de haste, de acromegalia, de prolactinoma resistente e agressivo e, ainda, em casos de hipopituitarismo.
- Para as causas farmacológicas, deve-se referir a paciente a(o) colega prescritor(o) para que avalie a suspensão ou substituição da droga. Se não for possível, deve-se realizar imagem hipofisária para descartar causa tumoral e considerar reposição hormonal contendo estrogênio para redução de riscos sempre que houver hipogonadismo.

Contexto clínico

O tratamento da HPRL, quando necessário, é realizado preferencialmente com AD, geralmente por tempo prolongado. Há situações particulares no organismo feminino, uma vez que a secreção de PRL é influenciada pelo ciclo menstrual, menopausa e gravidez. O principal hormônio ovariano – o estrogênio – interfere na secreção de PRL, por diferentes mecanismos: regulação da expressão do gene *PRL*, *downregulation* da expressão dos receptores dopaminérgicos e estimulação da proliferação dos lactotrofos. Dessa forma, o estrogênio é considerado um fator liberador de PRL. Na gestação, um estado em que há altos níveis de estrogênio circulante, potencialmente pode haver estímulo à produção de PRL e ao crescimento dos prolactinomas. Já na menopausa, com a redução da produção de estrogênio pelos ovários, há redução do estímulo que ele exerce sobre a secreção de PRL e sobre a proliferação dos lactotrofos. Além disso, a PRL é o único hormônio hipofisário regulado primordialmente por meio de inibição tônica hipotalâmica, via dopamina. Portanto, a interrupção da chegada da dopamina por compressão ou inflamação da haste hipofisária ou, ainda, por diversas medicações pode causar HPRL. Dessa forma, em mulheres com HPRL confirmada, a determinação da etiologia e o momento da vida reprodutiva podem influenciar na decisão terapêutica.

Quando tratar a hiperprolactinemia?

O tratamento da HPRL com um AD é indicado para controle de sintomas e dos efeitos de massa tumoral no caso de macroprolactinomas.⁽¹⁾

Indicações de tratamento:

- Sintomas secundários à alteração do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal: irregularidade menstrual ou amenorreia, infertilidade, diminuição da libido
- Galactorreia
- Desejo de concepção
- Sintomas neurológicos
- Controle da massa tumoral (macroprolactinomas)

Quando não tratar a hiperprolactinemia?

Pacientes com microprolactinomas assintomáticos podem ter a conduta discutida e ser acompanhados sem tratamento específico.⁽¹⁾ Em pacientes com amenorreia secundária a um microprolactinoma que não desejam engravidar, os anticoncepcionais hormonais combinados pode ser uma opção ao AD.^(1,2) No caso da opção por acompanhamento ou uso de anticoncepcionais hormonais combinados orais, deve-se discutir e orientar a paciente quanto à importância do seguimento regular da imagem tumoral e quanto à possibilidade de introdução de AD se houver crescimento tumoral. Em casos de HPRL secundária a hipotireoidismo, deve-se tratar a disfunção tireoidiana previamente e, após normalização, reavaliar as dosagens séricas de PRL e os sintomas. A HPRL secundária a medicações será abordada em outro tópico.

Como e por quanto tempo se deve tratar a hiperprolactinemia?

Os ADs são considerados o tratamento de primeira linha para prolactinomas e HPRL idiopática.^(1,2) Atuam ligando-se ao receptor de dopamina tipo 2 (DR2), que é altamente expresso nos prolactinomas.⁽³⁾ Duas drogas dessa classe estão disponíveis no Brasil: bromocriptina (BRC) e cabergolina (CAB). Esses ADs levam à normalização dos níveis de PRL e à redução do tamanho do prolactinoma na maioria dos casos. A CAB é considerada a droga de escolha devido a sua maior eficácia (normalização dos níveis de PRL em 95% vs. 80% dos casos com BRC) e melhor posologia e tolerabilidade. O quadro 1 reúne as principais características dessas duas medicações.

Quadro 1. Características principais dos dois agonistas dopaminérgicos disponíveis comercialmente no Brasil

	Cabergolina	Bromocriptina
Doses médias recomendadas	0,5 - 2 mg	2,5 - 7,5 mg
Eficácia bioquímica	Até 95%	Até 80%
Meia-vida (horas)	63 a 69	6 a 20
Posologia habitual	Uma a duas vezes por semana	Duas a três vezes ao dia

O tratamento deve ser iniciado com 0,25 a 0,5 mg de CAB uma vez por semana, em microprolactinomas e em HPRL idiopática, e com 0,5 mg duas vezes por semana, na maioria dos macroprolactinomas. Os níveis de PRL devem ser medidos a cada quatro a oito semanas de tratamento, e o aumento progressivo da dose deve ser realizado se a normalização da PRL não for alcançada.^(1,2) Em caso de normalização da PRL, a ressonância magnética (RM) selar pode ser repetida após um a dois anos de tratamento para microprolactinomas. A reavaliação através da RM selar após seis meses de tratamento é adequada para a maioria dos macroprolactinomas sem sintomas compressivos e com boa resposta ao tratamento com AD, mas, em caso de perda visual, deve ser repetida um a três meses após o início do tratamento.^(1,2) A remissão dos prolactinomas com tratamento com AD é possível e pode ser alcançada principalmente após dois anos de tratamento.⁽⁴⁾ Em uma metanálise recente, 36,6% dos pacientes mantiveram remissão após a suspensão dos ADs, chegando a 41,2% para os pacientes em uso de CAB.⁽⁵⁾ A redução progressiva da dose e a retirada do AD pode ser indicada após dois anos de tratamento em mulheres assintomáticas com níveis normais de PRL e ausência de tumor residual ou redução tumoral importante na RM, sem sinais de invasão para seio cavernoso e distância segura das vias ópticas. No primeiro ano após a suspensão, recomenda-se dosar a PRL a cada três meses, pois o risco de recidiva é maior, com intervalos mais longos após esse período.^(1,2) Se houver recorrência da HPRL, pode-se indicar uma segunda tentativa de retirada da droga após mais dois anos de tratamento e com níveis normais de PRL.⁽⁶⁾

Quais os desafios relacionados ao tratamento medicamentoso?

Os principais desafios relacionados ao tratamento medicamentoso da HPRL são a intolerância e a resistência aos ADs.

Quais os mecanismos e a frequência de intolerância aos ADs e de eventos adversos mais comuns?

Os eventos adversos mais comuns dos ADs estão relacionados à sua ação nos receptores de dopamina e são tontura, hipotensão postural, náuseas, vômitos, cefaleia, obstipação e refluxo gastroesofágico (Quadro 2),⁽⁷⁾ sendo, em sua maioria, dependentes da dosagem.

Quadro 2. Eventos adversos dos agonistas dopaminérgicos

Eventos mais comuns	Náuseas Cefaleia Tontura, hipotensão postural Dor abdominal, dispepsia Fadiga Congestão nasal
Eventos ocasionais	Vômitos Constipação Cãibras nas pernas
Eventos raros	Insônia Fenômeno de Raynaud Ondas de calor Fenômenos tromboembólicos* Valvopatia cardíaca Depressão, ansiedade, psicose Fibrose pleural/pulmonar Pericardite constritiva Discinesia Parestesia Eventos psiquiátricos: comportamentos compulsivos

*Não foi demonstrada até o momento relação causal.

Fonte: Adaptada de Olafsdottir e Schlechte (2006).⁽⁹⁾

O perfil de segurança da CAB é semelhante ao relatado para a BRC, porém os eventos adversos são geralmente menos frequentes (Quadro 3), menos graves e de duração mais curta e desaparecem com a redução da dose ou uso continuado em muitos pacientes, o que reflete nas taxas de descontinuação: em 12% dos tratamentos com BRC vs. 3% em uso de CAB.^(9,10)

Como proceder para prevenir ou minimizar os eventos adversos mais comuns?

Recomenda-se começar o tratamento com doses mais baixas, após a refeição, com aumentos gradativos.⁽¹¹⁾ Os antieméticos antagonistas dos receptores de serotonina (por exemplo, ondansetrona) não devem ser tomados em conjunto, pois podem aumentar o efeito hipotensor dos agonistas da dopamina.

Valvopatia cardíaca

A segurança cardíaca dos ADs foi questionada após o estabelecimento de associação com valvulopatia em pacientes com doença de Parkinson.⁽¹²⁾ A fisiopatologia deve-se

Quadro 3. Eventos adversos em mulheres com HPRL tratadas com BRC ou CAB

		% em BRC n = 251	% em CAB n = 221
Trato gastrointestinal	Náuseas	50	31
	Vômitos	10	4
	Obstipação	9	7
	Boca seca, dispepsia, refluxo	Raro	
Sistema cardiovascular	Hipotensão postural	26	25
	Rubor, congestão nasal	Raro	
Sistema neurológico	Cefaleia	29	30
	Psicose, mania, parestesia, pesadelo, visão borrada	Raro, altas doses	

HPRL - hiperprolactinemia; CAB - cabergolina; BRC - bromocriptina

Fonte: dos Santos Nunes et al. (2011)⁽⁹⁾ e Webster et al. (1994).⁽¹⁰⁾

à proliferação dos fibroblastos sob as valvas e cordoalhas tendíneas, por ação agonista no receptor de serotonina 5HT_{2B}. A CAB é agonista desse receptor e a BRC é agonista parcial. Os pacientes com doença de Parkinson têm, em geral, faixa etária mais avançada e mais comorbidades e recebem doses muito mais elevadas de CAB que aquelas utilizadas no tratamento da HPRL. Atualmente, as bulas da CAB, no Brasil, sugerem que se realize avaliação ecocardiográfica antes de se iniciar o uso da medicação, e em alguns países, como nos Estados Unidos, há recomendação de avaliação ecocardiográfica periódica. Desde 2008, foram publicados diversos estudos. A maioria mostra que as doses geralmente usadas (CAB até 2,0 mg/semana) não foram associadas a doença valvular cardíaca clinicamente significativa, porém uma metanálise de 2018 com inclusão de 13 estudos com CAB por pelo menos seis meses para HPRL indicou risco aumentado de insuficiência tricúspide leve ou clinicamente significativa (moderada ou grave).⁽¹³⁾

Portanto, ponderando o custo-benefício, em quem se deve realizar ecocardiograma?

Ao se iniciar o tratamento da HPRL com AD, indica-se avaliação clínica do risco cardíaco por meio de história médica e exame físico e, a critério clínico, a realização de avaliação ecocardiográfica, caso disponível, em pacientes de maior risco. Em pacientes com alterações valvares moderadas/graves e com repercussão clínica, a CAB deve ser evitada. Para a maioria dos pacientes que apresentam bom controle e toleram os ADs em doses padrão, o risco de desenvolvimento de valvopatia parece ser muito baixo. Em pacientes com prolactinomas resistentes, que necessitam de doses mais altas (>2,0 mg/semana), sugerimos vigilância, considerando a realização do ecocardiograma periódico.^(1,2,14)

Alterações de humor e transtornos do controle de impulso

Pacientes com HPRL parecem ter redução da qualidade de vida e diferentes perfis de personalidade, em comparação com indivíduos controles, além de aumento da ansiedade e depressão. Há relatos de que o tratamento com AD esteja associado a depressão grave, episódios maníacos e até mesmo

psicose. Os transtornos de controle de impulso são caracterizados por comportamentos impulsivos que interferem na vida diária do indivíduo e podem se caracterizar por compra compulsiva, alimentação compulsiva, jogo patológico, *punding* (desempenho de tarefas repetitivas), hipersexualidade, entre outros. A avaliação dos riscos e benefícios deve ser realizada em conjunto com psiquiatra para decidir pela melhor conduta: manter AD em doses mais baixas e acompanhamento/tratamento psiquiátrico, ou indicação de neurocirurgia em casos com crescimento tumoral.^(15,16)

Complicações raras do tratamento clínico

A fistula liquórica é um evento raro em prolactinomas, geralmente associada a macroprolactinomas com invasão de seio esfenoidal e relacionados ao início do tratamento com AD (semanas a meses). Pode ocorrer espontaneamente ou após redução tumoral. Acredita-se que o tumor funcione como uma rolha e que, uma vez ocorrendo necrose do tecido tumoral, a lesão não será mais capaz de bloquear o fluxo de liquor, podendo ocorrer vazamento. O tratamento para correção da fistula deve ser cirúrgico, a fim de evitar-se meningite.⁽¹⁷⁾

A apoplexia é caracterizada por infarto agudo e/ou hemorragia da glândula hipofisária, levando ao aumento abrupto do volume do tecido na região selar, o que pode causar cefaleia, deficiência visual, paralisia de nervos cranianos e, até mesmo, comprometimento da consciência, além de causar deficiências hormonais hipofisárias. Entre os tumores hipofisários, o prolactinoma é o mais comumente relacionado à apoplexia, e o uso de AD e a gestação são fatores de risco. Ainda que seja um evento raro, cefaleia de início recente ou piora súbita durante o tratamento do prolactinoma indica a realização de imagem selar de urgência para o correto diagnóstico. O manejo deve ser realizado por equipe multidisciplinar.⁽¹⁸⁾

Raramente pode haver piora da visão durante o tratamento com AD, apesar da normalização dos níveis de PRL. Uma das causas é a herniação do quiasma óptico, que pode ser diagnosticada por RM da região selar. Suspensão ou redução de dose de AD e neurocirurgia com quiasmopexia podem ser indicadas após avaliação individual por equipe multidisciplinar.⁽¹⁷⁾

Quais as contraindicações ao uso dos agonistas dopaminérgicos?

As contraindicações aos ADs incluem: amamentação, hipersensibilidade aos derivados da ergotamina, hipertensão arterial não controlada, doença cardiovascular grave, antecedente de doença coronariana não tratada e doença psiquiátrica não controlada.

Como definir resistência aos agonistas dopaminérgicos?

Ainda não há consenso universal sobre a definição de resistência e dose de AD. Em relação à resposta hormonal, vários critérios foram utilizados, tais como falha em normalizar os níveis de PRL, falha em reduzir os níveis de PRL o

suficiente para atingir a ovulação ou falha em permitir uma redução de 50% da HPRL.⁽¹⁾ No entanto, como o limiar de redução de PRL necessário para permitir a função normal do eixo gonadal varia de acordo com cada indivíduo, parece sensato definir a resistência hormonal aos ADs como a falha em atingir a normoprolactinemia ou o controle dos sintomas. Para os macroprolactinomas, a resistência aos ADs pode ser considerada quando houver pouco ou nenhum impacto no tamanho do tumor. Vários critérios têm sido usados, incluindo redução menor que 30% no máximo diâmetro tumoral.

A resistência aos ADs ocorre em 20% a 30% dos prolactinomas. Vale ressaltar que respostas adicionais aos ADs podem ocorrer a longo prazo. Nem todas as mulheres com resistência aos ADs requerem mudança de tratamento, como exemplo as assintomáticas e sem efeito massa, com adenoma estável.

Quais os mecanismos e fatores clínicos associados à resistência aos ADs?

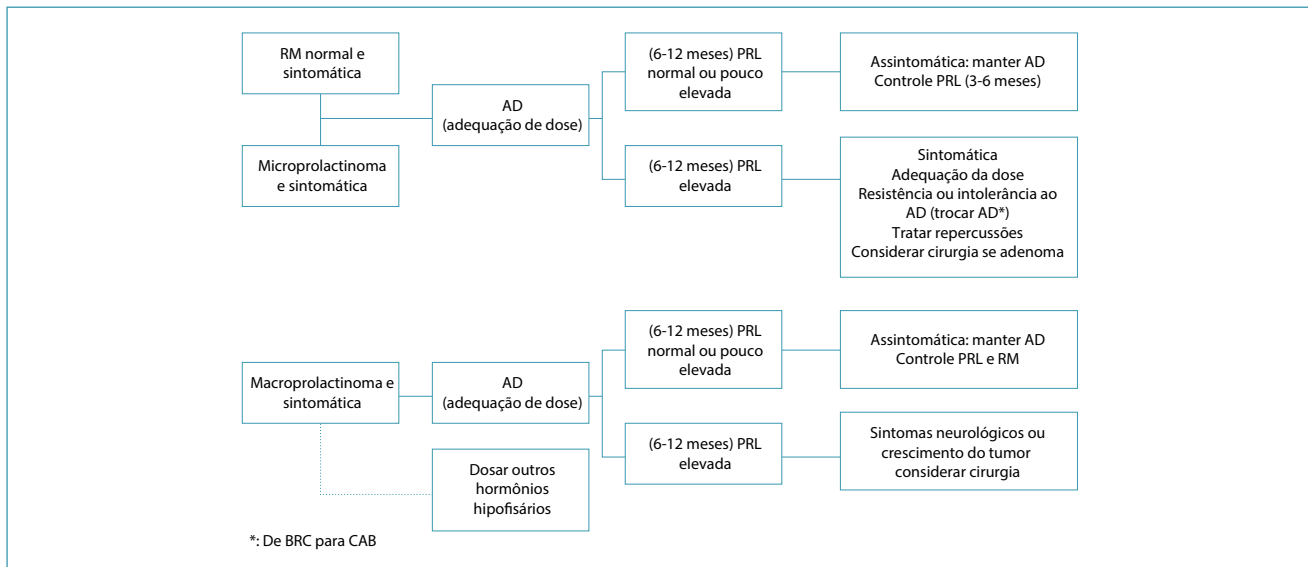
O principal mecanismo de resistência ocorre pela redução na expressão do receptor de dopamina subtipo 2 (D2R), particularmente de sua isoforma curta. Idade mais jovem ao diagnóstico (crianças e adolescentes), sexo masculino, tumores com invasão para seios cavernosos e tumores predominantemente císticos são os fatores mais relacionados à resistência aos ADs.⁽¹⁹⁾ É importante considerar que, na vigência de adesão adequada ao tratamento clínico e perda de resposta (resistência secundária), é necessário encaminhamento para centro de referência para investigação de mudança de comportamento biológico e transformação maligna.

Qual o manejo nos casos de resistência?

Se o paciente está em uso de BRC, é recomendada a troca por CAB.^(1,20) São eventuais, com relatos anedóticos, os casos de resistência a CAB que apresentam resposta à BRC.^(1,20) Em casos de resistência parcial com doses de até 2 mg/semana de CAB e tolerância à droga, doses maiores podem ser utilizadas. Os pacientes devem ser informados sobre os potenciais efeitos colaterais a longo prazo das doses altas, em particular do risco de fibrose valvular cardíaca. Também é aconselhável tentar redução da dose após a obtenção da normalização da PRL. Mostrou-se pouco benefício com doses maiores que 3,5 mg/semana, sendo esse o valor “máximo” a ser utilizado, sob vigilância dos efeitos colaterais.⁽¹⁹⁾ Pacientes totalmente resistentes ou parcialmente resistentes podem se beneficiar do tratamento neurocirúrgico do prolactinoma, habitualmente por via transesfenoidal. A cirurgia deve ser realizada em centro de referência de tratamento de tumores hipofisários, com equipe multidisciplinar experiente (Figura 1).⁽²¹⁾

Como conduzir a hiperprolactinemia na infertilidade e na gestação?

A HPRL está presente em 15% a 20% das mulheres inférteis, sendo caracterizada por ciclos anovulatórios, oligomenorreia e/ou amenorreia e insuficiência de fase lútea.⁽²²⁾ Apesar



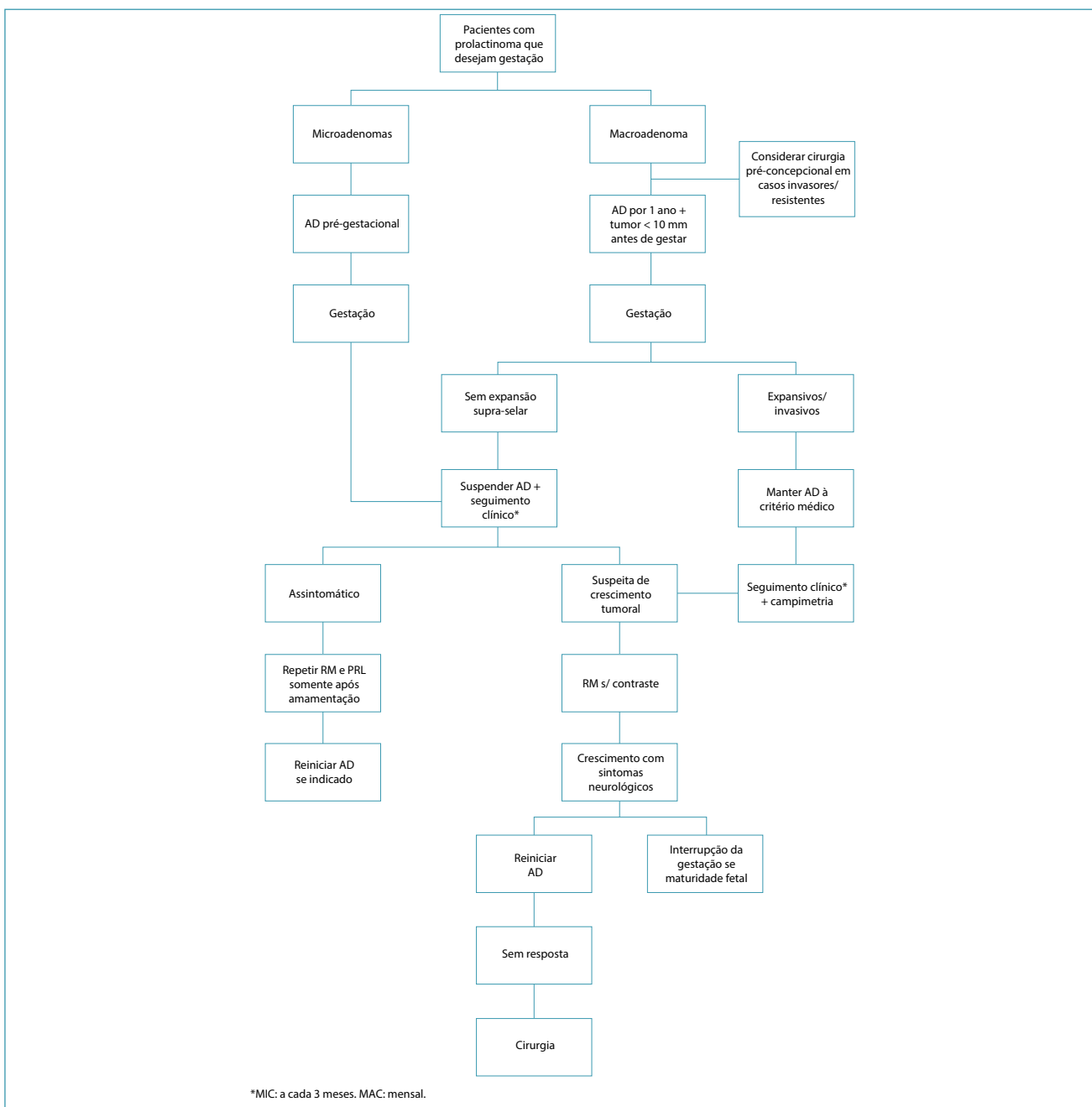
AD - agonistas dopaminérgicos; PRL - prolactina; RM - ressonância nuclear magnética

Figura 1. Fluxograma de tratamento da hiperprolactinemia idiopática e prolactinomas

de a BRC ser mais estudada em gestantes, a CAB parece ser mais efetiva na restauração da fertilidade, com melhor tolerabilidade. Até o momento, há mais de 950 gestações induzidas com a CAB descritas na literatura, não mostrando aumento na frequência de aborto espontâneo, parto prematuro, gestação múltipla ou malformações neonatais.⁽²³⁾ Também não foram descritas anormalidades físicas ou do desenvolvimento nos estudos de seguimento com cerca de 230 crianças seguidas até os 12 anos de idade após exposição fetal à CAB.⁽²⁴⁾ Nos casos em que não houver retorno da ovulação e persistência de níveis elevados de PRL em mulheres com prolactinoma, apesar da dose máxima tolerável da CAB, pode ser discutido com a paciente a possibilidade de cirurgia transesfenoidal. Nesse caso, a paciente deve ser informada sobre o risco potencial de hipopituitarismo após a cirurgia com suas consequências para a fertilidade.⁽²⁵⁾ Quando ambos os tratamentos não restabelecerem a ovulação, a indução da ovulação com citrato de clomifeno ou gonadotrofinas pode ser considerada, idealmente após se atingirem níveis de PRL normais.⁽²⁶⁾ Durante a gestação pode ocorrer hiperplasia dos lactotrofos normais e das células tumorais em consequência do hiperestrogenismo.^(24,27) Apesar desse efeito da gestação sobre os prolactinomas, a chance real de crescimento dos microadenomas, levando a sintomas como cefaleia e/ou alteração visual, é de cerca de 2,5% dos casos, já nos macroprolactinomas não previamente operados ou irradiados, pode chegar a quase 20%, por isso as condutas diferem de acordo com o tamanho do tumor.⁽²⁴⁾ Além disso, os macroprolactinomas têm um risco clínico considerável de apoplexia durante a gestação.⁽²⁵⁾ O tempo de duração do tratamento com AD previamente à gestação (>1 ano), tumores pequenos e valores mais baixos de PRL pré-gestação reduzem o risco de crescimento e aumentam a chance de regressão dos tumores após a gestação

e a lactação. Em consonância com esses dados, um recente estudo brasileiro multicêntrico avaliando 233 gestações induzidas com a CAB, em 194 mulheres com prolactinoma, demonstrou que um menor tempo de tratamento antes da gestação (<2 anos) se associou com taxas significativamente maiores de crescimento tumoral.^(23,28) Dessa forma, considerando o baixo risco de crescimento dos microadenomas durante a gravidez, a recomendação é suspender o tratamento após se confirmar a gestação.^(1,27) Em pacientes com macroadenomas que desejam engravidar, é recomendável o uso de AD por pelo menos um ano, com o objetivo de redução das dimensões do tumor abaixo de 10 mm. Havendo redução tumoral, pode-se discutir a suspensão da medicação durante a gestação. Nos casos com expansão supresselar ou que não respondem ao tratamento com AD, deve-se considerar cirurgia transesfenoidal preconcepção.⁽²⁴⁾ Gestantes com macroadenomas operados têm chance de expansão ou crescimento tumoral igual ao das com microadenomas, ou seja, cerca de 2,5% dos casos. Já nos casos que engravidaram em uso de terapia com AD por curto período sem redução das dimensões do tumor ou que não foram previamente submetidas a cirurgia ou radioterapia, a manutenção da medicação deve ser considerada e discutida com a paciente, principalmente se o tumor estiver próximo ou em contato com as vias ópticas.⁽¹⁾ Nesses casos, deve-se manter a medicação na mesma dose utilizada pré-gestacional (Figura 2).

Tanto a BRC quanto a CAB atravessam a barreira placentária. Em um estudo europeu, foi descrito aumento significativo de perda gestacional e prematuridade em mulheres expostas tanto à BRC quanto à CAB, em comparação com mulheres não expostas, sugerindo efeito relacionado à classe dos medicamentos e não a um efeito específico da CAB.⁽²⁹⁾ Em um estudo publicado em 2020,⁽²³⁾ a taxa de



ADs - agonistas dopaminérgicos; PRL - prolactina; RM - ressonância nuclear magnética

Figura 2. Fluxograma de manejo dos prolactinomas na gestação

aborto em mulheres que suspenderam a CAB logo após o diagnóstico de gestação foi menor (7,5%) do que naquelas que mantiveram a medicação, seja por orientação médica ou inadvertidamente (38%). A idade da mulher na gestação, os níveis de PRL, a dose da CAB, a idade gestacional na descontinuação da CAB ou a presença de comorbidades não se associaram com taxas de abortamento. Apesar desse potencial efeito sobre as taxas de aborto, não houve associação entre a manutenção da CAB além do primeiro trimestre e parto prematuro, malformações congênicas ou alteração do neurodesenvolvimento.⁽²³⁾

Nos casos em que a medicação foi suspensa, não há necessidade de seguimento diferenciado no pré-natal. O monitoramento de sinais de crescimento tumoral pode ser feito pela anamnese dirigida para alterações do campo visual ou aparecimento de cefaleia frequente, preferencialmente a cada três meses nos microadenomas e mensalmente nos macroadenomas. Eventualmente uma avaliação neurológica pode ser realizada. Nos casos de macroadenomas em que se optou pela descontinuação da medicação, deve-se considerar a realização de campimetria visual trimestral, independentemente do aparecimento de sintomas neuro-

lógicos. A dosagem de PRL durante a gestação não está indicada, uma vez que um incremento em até 10 vezes nos níveis basais de PRL é fisiológico. Tampouco a solicitação de rotina de exame de imagem de sistema nervoso central seriado deve ser realizada, sendo essa indicação restrita às situações em que há suspeita de expansão do tumor, acentuada na presença de alterações de campo visual referido pela paciente ou por campimetria visual ou pelo aparecimento de cefaleias frequentes. Diante da necessidade de realizar a RM de sela túrcica, não se deve utilizar contraste, como o gadolínio. Ainda nos casos em que após a suspensão da medicação houver retomada dos sintomas e confirmação do crescimento do tumor, a medicação deve ser reintroduzida.

⁽¹⁾ Na ausência de resposta ao tratamento medicamentoso, pode-se indicar a cirurgia de descompressão, preferencialmente no segundo trimestre ou avaliar a interrupção da gestação em idade gestacional mais avançada.^(24,25)

Em mulheres saudáveis, uma semana após o nascimento, os níveis de PRL estão normalizados caso não haja amamentação.⁽³⁰⁾ Embora a sucção mamilar estimule pulsos de PRL, os valores séricos nesse período não costumam ser elevados. Não há, portanto, contraindicação para a amamentação em mulheres com prolactinoma, exceto naquelas com sinais de expansão do tumor.⁽²⁴⁾ Quando a inibição da lactação for necessária, pode-se prescrever CAB 1,0 mg (2 comprimidos) em dose única no pós-parto imediato ou, nos casos de lactação estabelecida, utilizar 0,25 mg (meio comprimido) de 12 em 12 horas por dois dias, na dose total de 1 mg, com supressão da lactação de 78% a 94%.⁽³¹⁾

Hiperprolactinemia e menopausa: alguma alteração no acompanhamento?

O estrogênio é um fator liberador de PRL. Com a redução da produção de estrogênio na menopausa, há redução do estímulo que ele exerce sobre a secreção de PRL e sobre a proliferação dos lactotrofos, além da alteração nos sintomas de alerta para o diagnóstico da HPRL decorrente da interrupção dos ciclos menstruais. Embora todas essas alterações sejam esperadas, há escassez de evidências da relação entre as alterações hormonais desse período e a produção da PRL.⁽³²⁻³⁴⁾

A menopausa altera a conduta nas mulheres com hiperprolactinemia diagnosticada durante o período reprodutivo?

Considerando o estado de hipoestrogenismo fisiológico, mulheres na pós-menopausa assintomáticas e com diagnóstico de microadenoma ou HPRL idiopática durante a vida reprodutiva podem prescindir do tratamento com AD. Por outro lado, aquelas com macroprolactinomas, dependendo do tamanho do tumor e do comportamento durante o tratamento, com menor redução de volume, podem requerer a manutenção da medicação a fim de evitar efeitos compressivos.^(33,35)

Em um estudo que acompanhou 11 mulheres com microadenoma, houve 45% de remissão da HPRL após a

menopausa.⁽³⁶⁾ Em outro estudo multicêntrico, 29 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de prolactinoma durante a menacme (22 com microadenomas e 7 com macroadenomas) foram incluídas. Nos microadenomas, o AD foi suspenso em 90% dos casos e houve remissão da HPRL e redução do tumor, e em 50% não havia tumor residual. Nos macroadenomas em que o tratamento foi suspenso, os níveis de PRL mostraram discreta elevação acima da faixa de normalidade.⁽³⁷⁾ Em um terceiro estudo, avaliaram-se 28 mulheres com micro e macroadenomas que tiveram o tratamento com AD interrompido na pós-menopausa. Verificou-se que os níveis de PRL aumentaram, reduziram mas não normalizaram, ou ficaram normais, respectivamente, em 15%, 33% e 52% dos casos. Não houve relação da remissão com a duração do tratamento anterior, nível de PRL ou tamanho tumoral no momento do diagnóstico ou da interrupção do AD. Os autores ainda relataram crescimento tumoral em 7% dos casos.⁽³⁸⁾

Assim, em mulheres com diagnóstico durante o período reprodutivo, com bom controle da HPRL e com tumores sem evidências de efeito compressivo, o tratamento com AD pode ser suspenso após a menopausa. A remissão da HPRL nesses casos tem sido documentada em até dois terços dos casos e a recorrência, em cerca de 33% delas. Com relação ao tamanho tumoral, o desaparecimento e a estabilização foram relatados, respectivamente, em 58% e 59% das mulheres, com crescimento em menos de 3% dos casos.^(33,35) Em relação aos macroprolactinomas, em casos selecionados com grande redução de volume e sem risco aparente de compressão do quiasma óptico, sugere-se a retirada do medicamento, mantendo controle cuidadoso do tumor.⁽³⁵⁾

Após a menopausa e suspensão do AD, sugerimos o acompanhamento com avaliação clínica e dosagem de PRL a cada seis meses no primeiro ano e realização de RM de hipófise em 12 meses ou antes, se houver sintomas de efeito de massa tumoral. Em tumores expansivos e/ou invasivos, sugere-se manter o uso de AD.

O que muda em relação aos prolactinomas diagnosticados após a menopausa?

A real incidência de prolactinomas diagnosticados apenas após a menopausa é desconhecida. Em geral, o diagnóstico é realizado pela presença de sintomas neurológicos, os níveis séricos de PRL geralmente são bastante elevados, os macroadenomas são mais frequentes e, mesmo com diagnóstico tardio, há boa resposta com a prescrição de AD.⁽³⁹⁾

Como conduzir a HPRL secundária a medicamentos?

Das diversas medicações que causam HPRL, os antipsicóticos são os mais relevantes, por causarem HPRL com maior frequência e intensidade. Além disso, esses medicamentos devem ser manejados por psiquiatra, não devendo o médico generalista ou de outras especialidades suspendê-los, sem prévio contato com o prescritor. O tratamento da HPRL está indicado quando associado ao hipogonadismo

hipogonadotrófico, devido às repercussões do hipoestrogenismo. Nessa situação, três opções são possíveis: (1) trocar a medicação que induz HPRL, (2) fazer terapia hormonal de substituição com estrogênio associado a progestagênio (este último no caso de útero presente), (3) prescrever AD, porém nesse caso é preciso controle próximo por risco de exacerbação do quadro psicótico em decorrência do efeito de oposição entre a medicação psiquiátrica e o AD.⁽⁴⁰⁾ Recentemente uma revisão da literatura mostrou que pacientes com HPRL induzida por antipsicótico podem se beneficiar com a substituição ou associação com aripiprazol, antipsicótico que não causa HPRL.⁽⁴⁰⁾

Considerações finais

Este texto foi elaborado em conjunto pelo Departamento de Neuroendocrinologia da SBEM e pela Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Febrasgo e visa atualizar e auxiliar ginecologistas, endocrinologistas e médicos de atenção primária no tratamento de pacientes com HPRL.

Referências

- 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
- 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
- Wexler TL, Page-Wilson G. Dopamine agonists for the treatment of pituitary tumours: from ergot extracts to next generation therapies. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(4):1304-17. doi: 10.1111/bcp.15660
- Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):43-51. doi: 10.1210/jc.2009-1238
- Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;59(1):50-61. doi: 10.1007/s12020-017-1444-9
- Kwancharoen R, Auriemma RS, Yenokyan G, Wand GS, Colao A, Salvatori R. Second attempt to withdraw cabergoline in prolactinomas: a pilot study. *Pituitary.* 2014;17(5):451-6. doi: 10.1007/s11102-013-0525-x
- Belkacemi L, Darmani NA. Dopamine receptors in emesis: molecular mechanisms and potential therapeutic function. *Pharmacol Res.* 2020;161:105124. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105124
- Olafsdottir A, Schlechte J. Management of resistant prolactinomas. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(10):552-61. doi: 10.1038/ncpendmet0290
- dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary.* 2011;14(3):259-65. doi: 10.1007/s11102-010-0290-z
- Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(14):904-9. doi: 10.1056/NEJM199410063311403
- Ciccarelli E, Camanni F. Diagnosis and drug therapy of prolactinoma. *Drugs.* 1996;51(6):954-65. doi: 10.2165/00003495-199651060-00004
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007;356(1):39-46. doi: 10.1056/NEJMoa054830
- Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick J, Steeds RP, Drake WM. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with Cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):523-38. doi: 10.1210/jc.2018-01071.
- Daly AF, Beckers A. A hard look at cardiac safety with dopamine agonists in endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):e2452-4. doi: 10.1210/clinem/dgab073
- Hamidianjahromi A, Tritos NA. Impulse control disorders in hyperprolactinemic patients on dopamine agonist therapy. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(5):1089-99. doi: 10.1007/s11154-022-09753-6
- Sahin S, Sudutan T, Kavla Y, Durcan E, Özogul YY, Poyraz BC, et al. A genetic assessment of dopamine agonist-induced impulse control disorder in patients with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(6):e275-82. doi: 10.1210/clinem/dgac718
- Lam G, Mehta V, Zada G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2012;32(6):E2. doi: 10.3171/2012.4.FOCUS1268
- Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(3):259-64. doi: 10.1590/2359-3997000000047
- Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):42-50. doi: 10.1159/000495775
- Iyer P, Molitch ME. Positive prolactin response to bromocriptine in 2 patients with cabergoline-resistant prolactinomas. *Endocr Pract.* 2011;17(3):e55-8. doi: 10.4158/EP10369.CR
- Frara S, Rodriguez-Carnero G, Formenti AM, Martinez-Olmos MA, Giustina A, Casanueva FF. Pituitary tumors centers of excellence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):553-64. doi: 10.1016/j.ecl.2020.05.010
- Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):71-8. doi: 10.1016/j.ecl.2014.11.003
- Sant'Anna BG, Musolino NR, Gadelha MR, Marques C, Castro M, Elias PC, et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary.* 2020;23(2):120-8. doi: 10.1007/s11102-019-01008-z
- Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. *Pituitary.* 2020;23(1):65-9. doi: 10.1007/s11102-019-01010-5
- Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BM, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(9):722-40. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5
- Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: from the wish of conception to lactation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):128-34. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.001
- Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):R205-13. doi: 10.1530/EJE-14-0848
- Laway BA, Baba MS, Bansival SK, Choh NA. Prolactinoma outcome after pregnancy and lactation: a cohort study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021;25(6):559-62. doi: 10.4103/ijem.ijem_372_21
- Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Beau AB, Lacroix I, Damase-Michel C. Pregnancy outcome in women exposed to dopamine agonists during pregnancy: a pharmacoepidemiology study in EFEMERIS database. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(2):263-70. doi: 10.1007/s00404-014-3210-z
- Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;113(1):14-20. doi: 10.1016/0002-9378(72)90446-2
- Yang Y, Boucoiran I, Tulloch KJ, Poliquin V. Is cabergoline safe and effective for postpartum lactation inhibition? A systematic review. *Int J Womens Health.* 2020;12:159-70. doi: 10.2147/IJWH.S232693
- Greenman Y. Prolactinomas and menopause: any changes in management? *Pituitary.* 2020;23(1):58-64. doi: 10.1007/s11102-019-00998-0
- Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(7):506-10. doi: 10.3109/09513590.2015.1017810
- Santharam S, Tampourlou M, Arlt W, Ayuk J, Gittoes N, Toogood A, et al. Prolactinomas diagnosed in the postmenopausal period: clinical phenotype and outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):508-14. doi: 10.1111/cen.13399
- 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
- Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(3):295-300. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01190.x
- Mallea-Gil MS, Manavela M, Alfieri A, Ballarino MC, Chervin A, Danilowicz K, et al. Prolactinomas: evolution after menopause. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(1):42-6. doi: 10.1590/2359-3997000000138

38. Santharam S, Fountas A, Tampourlou M, Arlt W, Ayuk J, Gittos N, et al. Impact of menopause on outcomes in prolactinomas after dopamine agonist treatment withdrawal. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(3):346-53. doi: 10.1111/cen.13765
39. 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
40. Lu Z, Sun Y, Zhang Y, Chen Y, Guo L, Liao Y, et al. Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):267. doi: 10.1038/s41398-022-02027-4

Cristina Laguna Benetti-Pinto

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

Andrea Prestes Nácul

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

Ana Carolina Japur 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

Vania dos Santos Nunes Nogueira

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

Paula Condé Lamparelli Elias

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

Manoel Martins

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

Leandro Kasuki

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

Heraldo Mendes Garmes

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

Andrea Glezer

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

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