

UNIVERSIDADE FERDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

HIPERPROLACTINEMIA: EXPRESSÃO CLÍNICA, HORMONAL E
RADIOLÓGICA EM PACIENTES FEMININAS, ANTES E DURANTE O
TRATAMENTO CLÍNICO.

ELAINE SANGALI MALLMANN

ORIENTADORA:
PROF.DRA.POLI MARA SPRITZER

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA
FACULDADE DE MEDICINA DA UFRGS

ESTE TRABALHO É DEDICADO AOS MEUS FILHOS
VICTOR E CAROLINA.

AGRADECIMENTOS:

A minha orientadora, Prof.Dra.POLI MARA SPRITZER,
pela competência e carinho com que me conduziu.

A Sra.IRACEMA VERA SOARES e à Dra.MARIA MIDORE CHO,
pelo cuidado na coleta das amostras para avaliação
hormonal.

Ao Dr.FRANCISCO LULHIER,
pela realização das dosagens hormonais.

Ao Acad. RAFAEL LODEIRO MULLER,
pela disponibilidade e pelo auxílio na organização
e análise dos dados.

Ao Prof. SILVIO POSSOLI,
pela orientação na análise dos dados.

Ao amigo FERNANDO MACHADO SOARES BRANDAO,
pelo auxílio na realização dos gráficos.

A SILVIA E.DE OLIVEIRA,
por dividir comigo as funções de mãe durante a
execução deste trabalho.

SUMARIO:

I - INTRODUÇÃO

I.1-ASPECTOS FISIOLÓGICOS DA PROLACTINA HUMANA.....	1
I.1.1-ORIGEM CELULAR DA PROLACTINA.....	1
I.1.2-ASPECTOS BIOQUÍMICOS.....	3
I.1.3-CONTROLE DA SECREÇÃO DE PROLACTINA.....	5
I.1.3.1 - CONTROLE INIBITÓRIO HIPOTALÂMICO.....	5
I.1.3.2 - CONTROLE ESTIMULANTE HIPOTALÂMICO.....	7
I.1.3.3 - CONTROLE PELO SISTEMA NERVOSO EXTRA-HIPOTALÂMICO.....	9
I.1.3.4 - EFEITO DE HORMÔNIOS PERIFÉRICOS.....	10
I.1.4-IMPORTÂNCIA FISIOLÓGICA DA PROLACTINA.....	13
I.1.4.1 - PROLACTINA E REPRODUÇÃO.....	13
I.1.4.2 - EFEITOS METABÓLICOS DA PROLACTINA.....	16
I.2-FISIOPATOLOGIA DA HIPERPROLACTINEMIA.....	16
I.2.1-CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA.....	17
I.3-SINAIS E SINTOMAS ASSOCIADOS COM HIPERPROLACTINEMIA...	23
I.4-AVALIAÇÃO CLÍNICA DA PACIENTE COM HIPERPROLACTINEMIA	25
I.4.1-AVALIAÇÃO HORMONAL BASAL.....	25
I.4.2-PROVAS DINÂMICAS.....	27
I.4.3-AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA.....	27
I.4.4-AVALIAÇÃO DO CAMPO VISUAL.....	28
I.5-CONDUTA TERAPÊUTICA NA HIPERPROLACTINEMIA.....	28
I.5.1-TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.....	28
I.5.2-TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	30
I.5.3-RADIOTERAPIA.....	31
I.6-HISTÓRICO.....	31
II - OBJETIVOS.....	33
III - METODOLOGIA.....	34
III.1-PACIENTES.....	34
III.2-AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	35
III.3-AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	36
III.4-AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA.....	37
III.5-TRATAMENTO.....	38
III.6-ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
III.7-DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	39

IV - RESULTADOS.....	40
IV.1 - PROLACTINA BASAL.....	40
IV.2 - PERFIL CLÍNICO.....	41
IV.2.1 - IDADE.....	42
IV.2.2 - TEMPO DE DOENÇA.....	42
IV.2.3 - PRIMEIRO SINTOMA.....	42
IV.2.4 - TRATAMENTO PRÉVIO.....	42
IV.2.5 - SINAIS E SINTOMAS.....	43
IV.3 - PERFIL RADIOLOGICO.....	47
IV.4 - PERFIL HORMONAL.....	48
IV.5 - COMPARAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS: SINAIS, SINTOMAS, AVALIAÇÃO RADIOLOGICA E HORMONAL BASAL.....	50
IV.6 - AVALIAÇÃO HORMONAL ESTIMULADA.....	59
IV.6.1 - RESPOSTA DA PROLACTINA AO ESTIMULO DO TRH.....	59
IV.6.2 - RESPOSTA DAS GONADOTROFINAS AO ESTIMULO DO LHRH.....	61
IV.6.3 - RESPOSTA DO GH A HIPERGLICEMIA.....	64
IV.6.4 - RESPOSTA DO CORTISOL E 17OHPROGESTERONA AO ACTH.....	64
IV.7 - TRATAMENTO.....	64
IV.7.1 - COMPARAÇÃO ENTRE O GRUPO TRATADO COM ACETATO DE NORETISTERONA E O GRUPO TRATADO COM BROMOCRIPTINA NA FASE PRÉ-TRATAMENTO.....	64
IV.7.2 - COMPARAÇÃO ENTRE ASPECTOS ENCONTRADOS ANTES E APOS O TRATAMENTO COM ACETATO DE NORETISTERONA OU BROMOCRIPTINA.....	68
V - DISCUSSÃO.....	75
V.1- INVESTIGAÇÃO.....	75
V.2-TRATAMENTO.....	94
VI - CONCLUSÕES.....	99

ABREVIATURAS

A	-	ANDROSTENEDIONA
ACTH	-	HORMONIO ADRENOCORTICOTROFICO
CV	-	COEFICIENTE DE VARIAÇÃO
DA	-	DOPAMINA
DHEA	-	DEHIDROEPIANDROSTERONA
DHT	-	DEHIDROTESTOSTERONA
DP	-	DESVIO PADRAO
E2	-	ESTRADIOL
FSH	-	HORMONIO FOLICULO ESTIMULANTE
GABA	-	ACIDO GAMA-AMINOBUTIRICO
GH	-	HORMONIO DO CRESCIMENTO
hPL	-	HORMONIO LACTOGENIO PLACENTARIO
LH	-	HORMONIO LUTEINIZANTE
LHRH	-	HORMONIO LIBERADOR DE GONADOTROFINA
IMC	-	INDICE DE MASSA CORPORAL
IRC	-	INSUFICIENCIA RENAL CRONICA
P	-	PROGESTERONA
PCO	-	SINDROME DE OVARIOS POLICISTICOS
PM	-	PESO MOLECULAR
PRL	-	PROLACTINA
RIE	-	RADIOIMUNOENSAIO
SDHEA	-	SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA
SHBG	-	GLOBULINA LIGADORA DOS ESTEROIDES SEXUAIS
SNC	-	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
T	-	TESTOSTERONA
T3	-	TRI-IODOTIRONINA
T4	-	TIROXINA
TC	-	TOMOGRFIA COMPUTADORIZADA
TRH	-	HORMONIO LIBERADOR DE TIREOTROFINA
TSH	-	TIREOTROFINA

RESUMO:

A hiperprolactinemia constitui-se num achado laboratorial que quando resultante de secreção inapropriada, pode indicar tanto um processo patológico orgânico, como uma desordem funcional reversível. Representa o distúrbio hipofisário mais frequentemente encontrado na prática clínica e constitui um dos aspectos mais importantes no estudo da endocrinologia da reprodução.

As hiperprolactinemias de causas não fisiológicas são secundárias mais frequentemente a efeito farmacológico, presença de tumor hipofisário, disfunção tireoideana, insuficiência renal crônica e distúrbios do SNC. Quando as situações acima citadas são excluídas, a hiperprolactinemia é considerada de origem funcional, um diagnóstico que representa particular interesse, pois seu estudo tem permitido maior conhecimento sobre os mecanismos implicados no controle neuroendócrino do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

O manejo das diferentes causas de hiperprolactinemia tem se modificado à medida que nos familiarizamos com os recursos oferecidos pelos métodos diagnósticos e se amplia o conhecimento das características evolutivas de cada caso em particular. O reconhecimento deste distúrbio nas suas formas leves de apresentação pode ser o caminho para um melhor controle destas pacientes, com melhor seleção de pacientes que necessitam de tratamento e possibilidade de utilização de medidas cada vez mais conservadoras.

Os agonistas da dopamina representam o principal recurso no controle da hiperprolactinemia. Deste grupo a droga mais utilizada é a bromocriptina, que apesar de comprovadamente eficaz em reduzir os níveis de prolactina, não pode ser aplicada na totalidade dos casos porque algumas pacientes apresentam hiperprolactinemia resistente ao tratamento ou intolerância à medicação.

O objetivo deste trabalho foi descrever as características clínicas, hormonais e radiológicas em pacientes portadoras de hiperprolactinemia, e observar as alterações clínicas e hormonais que ocorrem durante o tratamento com bromocriptina e com acetato de noretisterona, um progestágeno do grupo noresteróide, cuja atividade antiestrogênica pode determinar redução nos níveis de prolactina.

Durante o período de junho de 1989 a dezembro de 1991, 33 mulheres portadoras de hiperprolactinemia (grupo HA) foram submetidas à anamnese e exame físico com ênfase na história menstrual, presença de galactorréia, hirsutismo, antecedentes de investigação e tratamentos para distúrbio hormonal, uso de drogas e sintomas de expansão intracraniana. A avaliação hormonal foi realizada em fase folicular e consistiu de dosagens basais de PRL, LH, FSH, E2, T, A, T3, T4, TSH e GH; além dos testes de resposta da PRL ao TRH e resposta das gonadotrofinas ao LHRH. Todas foram submetidas a TC de sela túrcica e o ciclo menstrual foi monitorizado através de curva de temperatura basal e dosagem seriada de P em fase luteal. Os resultados desta avaliação foram comparados com os observados em um grupo de oito pacientes que comprovadamente apresentaram hiperprolactinemia previamente (grupo HP) e um grupo controle de 13 mulheres normoprolactinêmicas, com ciclos regulares e sem hirsutismo (grupo CO).

Com base nos resultados de TC de sela túrcica, as pacientes portadoras de hiperprolactinemia funcional ou microadenoma hipofisário foram divididas por sorteio em um grupo que recebeu acetato de noretisterona e um grupo tratado com bromocriptina. Após três meses de tratamento repetimos a avaliação clínica e laboratorial e comparamos com aquela realizada inicialmente. As pacientes portadoras de macroadenoma ou sela vazia receberam bromocriptina e foram excluídas das observações relativas a tratamento.

A idade das pacientes foi de 28,15 \pm 7,21 no grupo HA, 30,25 \pm 6,65 no grupo HP e de 28,31 \pm 8,16 anos no grupo CO. Os valores de PRL basal variaram de 26 a 250 ng/ml, com média de 90,79 \pm 67,31 no grupo HA, 15,75 \pm 4,56 no grupo HP e de 13,69 \pm 5,91 ng/ml no grupo CO. Alteração do ciclo menstrual foi o sintoma mais frequentemente observado, seguido por galactorréia e infertilidade. No grupo HA, 57,6% das pacientes eram portadoras de hiperprolactinemia funcional, 21,2% de microadenoma, 15,1% de macroadenoma e 6,1% de sela vazia. No grupo HP 50,0% das pacientes que se submeteram a TC de sela túrcica apresentaram evidências de microadenoma. A avaliação hormonal basal não detectou nenhuma alteração além da hiperprolactinemia. Na avaliação hormonal estimulada, não observamos associação demonstrável estatisticamente entre resposta da PRL ao TRH e presença de adenoma hipofisário. Entretanto, observamos forte associação entre o padrão de resposta e níveis de PRL basal. As gonadotrofinas apresentaram resposta exagerada ao estímulo do LHRH no grupo HA, resposta normal no grupo CO e intermediária no grupo HP.

O tratamento com bromocriptina se mostrou efetivo em restabelecer os ciclos menstruais, determinou redução nos níveis de PRL basal na totalidade dos casos, houve uma tendência de aumento da resposta da PRL ao TRH e reversão da resposta exagerada das gonadotrofinas ao estímulo do LHRH. O tratamento com acetato de noretisterona também se mostrou efetivo em restabelecer o padrão menstrual, reduziu os níveis de PRL basal em 55,6% dos casos, mas não modificou o padrão de resposta dos testes de estímulo.

Apesar da diversidade de manifestações clínicas secundárias à hiperprolactinemia, a clássica associação de amenorréia e galactorréia foi o sintoma mais frequentemente referido. Não detectamos associação entre tempo de doença e níveis de PRL basal, grau de alteração do ciclo menstrual ou achados de TC de sela túrcica, o que sugere que a hiperprolactinemia funcional e de causa tumoral representam entidades nosológicas distintas, e não etapas diferentes de um processo evolutivo.

A TC de sela túrcica constitui o método mais seguro de detectar a presença de tumor hipofisário. Os níveis de PRL basal não apresentaram associação comprovada estatisticamente com resultados de TC de sela túrcica, entretanto, valores superiores a 200ng/ml se mostraram sugestivos de presença de adenoma hipofisário. O teste do TRH apresentou sensibilidade de 83% e especificidade de 42% para detecção destes tumores.

O tratamento com bromocriptina, além da efetividade no controle da hiperprolactinemia, reverteu as alterações observadas nos testes de estímulo na vigência de hiperprolactinemia. O mesmo processo não foi observado nas pacientes que receberam acetato de noretisterona. Entretanto, observamos que a redução nos níveis de PRL se relaciona com o tempo de uso da medicação. A obtenção de resposta ao tratamento em mais de 50,0% dos casos num curto espaço de tempo, nos estimula a observar o efeito deste progestágeno, quando utilizado a longo prazo, em pacientes com hiperprolactinemia leve de causa funcional ou secundária a microadenoma.

I) INTRODUÇÃO

I.1) ASPECTOS FISIOLÓGICOS DA PROLACTINA HUMANA:

A prolactina (PRL) é um hormônio da hipófise anterior, envolvido na secreção láctea dos mamíferos, que mantém um papel primordial na manutenção das espécies. Intervém no desenvolvimento da glândula mamária e em algumas espécies, particularmente em roedores, permite e mantém a secreção endócrina pelo corpo amarelo. Por estas diferentes atividades é considerada um hormônio lactotrófico, mamotrófico e luteotrófico. Esta última propriedade, embora possível, não está ainda definitivamente comprovada na espécie humana.

I.1.1) ORIGEM CELULAR DA PROLACTINA:

I.1.1.1) ADENOHIPOFISE:

A prolactina é secretada pelos lactotrófos, célula específica da hipófise anterior que deriva das células neuroectodérmicas da bolsa de Rathke. É sintetizada nos ribossomos e no retículo endoplasmático destas células, concentrada no aparelho de Golgi e armazenada no citoplasma em forma de grânulos. A microscopia eletrônica mostra que estes grânulos de secreção raramente são abundantes e apresentam diferentes tamanhos, o que provavelmente reflete uma quantidade variável de hormônio estocado e confere uma heterogeneidade funcional às células secretoras de prolactina. Durante o processo secretório, estes grânulos são liberados por um processo denominado exocitose, no qual a membrana celular se une à membrana dos grânulos de secreção hormonal, permitindo que o conteúdo glandular se dissolva para o espaço extracelular. Estudos imunohistoquímicos indicam que algumas células pituitárias contêm tanto hormônio do crescimento (GH) quanto prolactina, sugerindo que os dois hormônios possam ser produzidos e secretados por uma única célula (Zimmerman et al., 1974).

As células prolactínicas estão distribuídas irregularmente em toda adenohipófise, entretanto são mais numerosas na zona posterolateral da glândula. Em homens e em mulheres nulíparas correspondem a 16,9% (8,6 a 32,3%) da população total de células adenohipofisárias. Em mulheres multíparas este índice aumenta para 24,6% e em puérperas para 49,5%. O número de lactotrófos não se altera com a idade, entretanto durante a gestação ocorre hipertrofia e hiperplasia dos mesmos, o que duplica o volume hipofisário (Golubuff et Ezrin, 1969).

A quantidade de prolactina na hipófise é relativamente pequena - aproximadamente 135 microgramas - o que corresponde a 1/100 do conteúdo de GH - 16mg por glandula. A disparidade entre o conteúdo pituitário e a população celular está provavelmente relacionada ao fato da prolactina ser rapidamente liberada após a síntese, sendo sua estocagem intra-hipofisária pouco importante em comparação à de GH (Zimmerman et al.,1974). Esta pequena estocagem celular é observada não somente em lactotrófos de hipófise normal, mas igualmente em células tumorais de adenomas hipofisários (Peillon et al.,1978).

I.1.1.2) MEMBRANAS PLACENTARIAS:

O complexo córion-decídua é capaz de sintetizar PRL imunológica e quimicamente idêntica a de origem pituitária, porém estudos "in vitro" demonstram que não é influenciada por ação da dopamina (DA) ou por agonistas dopaminérgicos, como ocorre com a PRL hipofisária de origem fetal ou materna (Riddick et al.,1977; Bigzaai et al.,1979).

A concentração máxima de PRL no líquido amniótico é atingida entre a décima-quinta e décima-sétima semanas de gestação, podendo exceder em 5, 10 e até 100 vezes a concentração plasmática fetal e materna (Schenker et al.,1975; Clements et al.,1977). É de especial interesse o fato deste pico ocorrer no segundo trimestre, quando a concentração plasmática de PRL materna e fetal é relativamente baixa.

A PRL produzida localmente parece participar na regulação osmótica do compartimento amniótico, e em associação com a relaxina decidual, que inibe a atividade miométrial, modular a contratilidade uterina (Bigazzi et al.,1981).

I.1.1.3) ENDOMÉTRIO:

Algumas publicações tem sugerido a secreção de PRL pelo endométrio humano na fase luteal (Maslar & Riddick,1979) e pela decídua endometrial em gestações iniciais (Maslar et al.,1980). O significado desta produção e sua importância no processo de implantação ainda não estão completamente esclarecidos.

I.1.2) ASPECTOS BIOQUÍMICOS:

Em conjunto com o GH e o hormônio lactogênio placentário (hPL), a PRL constitui a família dos hormônios somatotróficos por apresentarem características químicas, imunológicas e biológicas semelhantes.

A PRL é um hormônio proteico, cuja molécula é um polipeptídeo composto por 199 aminoácidos e um peso molecular (PM) de 23.000 daltons (Shome & Parlow,1977).

I.1.2.1) FORMA CIRCULANTE:

Atualmente o radioimunoensaio (RIE) é a técnica mais útil para avaliar os níveis circulantes de PRL, porém nem sempre os achados clínicos que sugerem uma anormalidade hiperprolactinêmica correspondem à concentração de PRL dosada. A explicação desta discrepância pode residir na heterogeneidade da molécula de PRL. Tem sido descritas formas diferentes de PRL circulante, tanto em estados hiperprolactinêmicos como normais, tanto no plasma como na hipófise (Suh & Frantz,1974). As formas de PRL circulante identificadas são:

- a)"LITTLE" PRL - corresponde a 80% da PRL circulante, tem PM de aproximadamente 23.000, alta bioatividade e boa capacidade de ligação ao receptor.
- b)"BIG" PRL - PM de aproximadamente 50.000.
- c)"BIG-BIG" PRL - PM de aproximadamente 100.000.
- d) PRL GLICOSILADA - PM de aproximadamente 25.000.

As formas "BIG" e "BIG-BIG" PRL tem pequena capacidade de ligação ao receptor. Por esta razão, a fertilidade costuma estar preservada em pacientes com hiperprolactinemia determinada por estas formas, entretanto a "BIG" PRL parece ser capaz de se converter em "LITTLE" PRL no soro por redução das ligações dissulfeto (Benvenists et al.,1979). A forma glicosilada é menos imunorreativa que a "LITTLE" PRL e está presente no plasma em grande quantidade.

A meia vida da PRL é de 15 a 45 minutos. Sua taxa plasmática normal é menor nos homens (5 a 10ng/ml) do que nas mulheres (5 a 20ng/ml) durante a fase de vida reprodutiva. Na infância e pré-puberdade não difere nos dois sexos (Ehara et al.,1975; Frantz et al.,1972).

I.1.2.2) METABOLISMO:

A concentração plasmática da PRL é o quociente entre o índice de produção, que é de aproximadamente 211 ± 75 Mg/dia/m², e o clearance metabólico que é ao redor de 46 ± 1 ml/min/m² no homem e 44 ± 3 ml/min/m² na mulher. Este não é modificado por agentes farmacológicos como a DA, que tem pouco efeito sobre o fluxo sanguíneo esplâncnico e renal, entretanto na vigência de hiperprolactinemia secundária a adenoma hipofisário secretor de PRL, o clearance metabólico tende a diminuir (Cooper et al., 1979).

I.1.2.3) LIQUIDO CÉFALO-RAQUIDIANO:

A concentração de PRL no líquido céfalo-raquidiano é de 3 a 6 vezes inferior à plasmática, com exceção de alguns casos de prolactinomas. Esta concentração acompanha as variações plasmáticas uma vez que não existe produção local de PRL, mas ocorre passagem pela barreira hematoencefálica (Jimerson et al., 1976).

I.1.2.4) SITIOS RECEPTORES:

A PRL se fixa em diferentes tecidos. A presença de receptores específicos está bem demonstrada no tecido mamário, em particular nas membranas plasmáticas das células epiteliais. Também foram identificados receptores em células produtoras de esteróides, como tecido ovariano, testicular e supra-renal, além de outros órgãos como fígado, rim, próstata, vesícula seminal, hipotálamo e cérebro (Peillon & Bercovici, 1986).

A fixação de PRL aos receptores varia segundo a taxa estrogênica. Em ratos, a capacidade de fixação máxima ocorre no proestrus, quando os estrógenos plasmáticos estão elevados. Tanto em machos como em fêmeas o estradiol aumenta a ligação da PRL aos receptores hepáticos, efeito este que pode ser impedido pela administração de anti-estrógenos. A PRL apresenta igualmente um efeito direto sobre seu próprio receptor, aumentando a capacidade de ligação.

I.1.3) CONTROLE DA SECREÇÃO DE PROLACTINA:

Tanto a PRL como o GH são controlados diretamente pelo hipotálamo. Embora o mecanismo inibitório hipotalâmico esteja bem estabelecido e seja preponderante, evidências substanciais sugerem que os fatores estimulantes também desempenham um papel importante. Este duplo controle é também influenciado por outras substâncias como estrógenos, neurotransmissores, hormônio liberador de gonadotrofinas (LHRH) e pela própria PRL.

I.1.3.1) CONTROLE INIBITÓRIO HIPOTALÂMICO:

I.1.3.1.1) CONTROLE DOPAMINÉRGICO:

A noção de que as catecolaminas, especialmente a DA, estão intimamente implicadas no controle inibidor da secreção de PRL se baseia em diferentes observações:

1963 - KANEMATSU - mostrou que a administração de reserpina, agente depletor de catecolaminas, produzia em coelhas ooforectomizadas uma lactação abundante.

1967 - HOKFELT - observou que os neurônios dopaminérgicos túbero-infundibulares terminam na eminência média, junto aos vasos portais.

1976 - MAC LEOD - demonstrou "in vitro" o efeito inibidor direto das catecolaminas e da DA, que mesmo em doses mínimas ($5 \times 10^{-7}M$) determinava uma diminuição de 85% na secreção de PRL.

1977- BEN JONATHAN - a concentração de DA no sistema porta é muitas vezes superior à concentração plasmática.

1979 - BRESSION - demonstrou a presença de receptores específicos dopaminérgicos em células hipofisárias secretoras de PRL, obtidas tanto de glândula normal como de adenomas.

Atualmente está bem estabelecido que os lactotrófos hipofisários estão sob controle inibitório tônico da DA hipotalâmica (Yen,1982). A DA é sintetizada nos axônios do sistema túbero-infundibular, cujos corpos celulares se encontram no núcleo arqueado e terminações na eminência média, onde é liberada na circulação portal em concentração suficiente para inibir a secreção de PRL (Leblanc et al.,1976). Receptores dopaminérgicos nos lactotrófos podem ser identificados por técnicas bioquímicas e imunohistoquímicas (Cronin et al.,1980). Infusão de DA determina diminuição na secreção de PRL dose-dependente, tanto em mulheres normais, como hiperprolactinêmicas (Martin et al.,1984). Os receptores dopaminérgicos podem ser bloqueados por ação farmacológica, induzindo a um rápido aumento na prolactinemia. Administração sequencial de DA e antagonistas dopaminérgicos resulta em correspondente redução e aumento na secreção de PRL, indicando interações agonistas e antagonistas nos sítios receptores.

I.1.3.1.2) FATOR NAO DOPAMINÉRGICO: GABA

Pesquisas realizadas "in vitro" e "in vivo" tem demonstrado que o acido gama-aminobutírico (GABA) tem ação inibitória sobre a secreção de PRL, com menor intensidade e por mecanismo diverso da DA. Entretanto, a importância do GABA sobre a secreção de PRL em condições fisiológicas ainda é desconhecida. Existem receptores GABA no lactotrófo hipofisário (Grossman et al.,1981) e as concentrações altas de GABA no sistema porta se relacionam com reduções concomitantes de PRL (Gudelsky et al.,1983). Acredita-se que o GABA seja um fator inibitório com funcionamento episódico em resposta a alguns estímulos específicos, uma vez que sua secreção na circulação portal não é constante, diferentemente da DA (Leong et al.,1983).

I.1.3.1.3) AUTO-REGULAÇÃO DA PROLACTINA.

Não existem indícios de retroalimentação negativa nos sítios periféricos para regular a secreção de PRL, entretanto o próprio hormônio parece regular sua secreção por um mecanismo de retroalimentação de alça curta. Em ratos, implantes de PRL no hipotálamo determinam uma diminuição na concentração de PRL na hipófise, no plasma e suspensão da lactação (Voogt & Meites,1971). É provável que

este controle ocorra por intermédio da DA. A administração aguda ou crônica de PRL determina a ativação dos neurônios dopaminérgicos hipotalâmicos do sistema túbero-infundibular (Hokfelt & Fuxe, 1972) e aumento rápido e significativo no "turnover" da DA hipotalâmica. Parece claro que a PRL estimula a secreção de DA hipotalâmica e assim controla sua própria secreção, o que permanece obscuro é a via de acesso da PRL ao hipotálamo. O transporte retrógrado de hormônios hipofisários pelo sistema porta-hipofisário já foi demonstrado em ratos (Oliver et al., 1977).

I.1.3.2) CONTROLE ESTIMULANTE HIPOTALÂMICO:

Apesar do fator inibidor hipotalâmico ser preponderante no controle da secreção de PRL, atividade liberadora parece ocorrer de forma episódica e aguda. Em algumas condições, o aumento da secreção de PRL não se acompanha de diminuição mensurável nos níveis de DA na circulação portal (Neill et al., 1981). Liberação aguda de PRL pode ocorrer sob máxima inibição pela DA (Clemens et al., 1978). A neuroregulação da secreção de PRL parece ser multifatorial, envolvendo muitas substâncias, principalmente o hormônio liberador de tireotrofina (TRH).

I.1.3.2.1) HORMÔNIO LIBERADOR DE TIREOTROFINA (TRH).

A administração de TRH determina simultaneamente liberação de tireotrofina (TSH) e aumento nítido na PRL plasmática. Receptores para TRH estão presentes em células hipofisárias produtoras de TSH e de prolactina, tanto normais como tumorais (Le Dafniet et al., 1983). A resposta da PRL ao TRH depende do estado hormonal: é mais intensa em mulheres do que em homens e os hormônios tireoidianos apresentam ação moduladora. Em portadores de hipotireoidismo primário, a liberação de PRL pós TRH é nitidamente mais importante do que em eutiroideus, enquanto níveis anormalmente altos de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), tem ação inibitória sobre a resposta (Snyder et al., 1973).

Em algumas situações fisiológicas, a secreção de PRL e de TRH ocorrem de maneira dissociada: a sucção do mamilo estimula a secreção de PRL, sem alterar a liberação de TSH e os picos noturnos de PRL também não se acompanham de aumento de TSH.

I.1.3.2.2) PEPTIDEO VASOATIVO-INTESTINAL (VIP):

Este neurotransmissor, presente no hipotálamo e sistema porta, estimula a secreção de PRL tanto "in vitro" como "in vivo". Receptores específicos para VIP foram observados em humanos, em células hipofisárias adenomatosas secretoras de PRL. Seu efeito estimulante sobre a secreção de PRL é substancialmente menor que o de TRH e seu mecanismo e importância fisiológica permanecem pouco claros (Feillon & Bercovici, 1986).

I.1.3.2.3) ANGIOTENSINA II:

A atividade liberadora de PRL promovida pela angiotensina II é muito potente e fugaz. Sua imunorreatividade está concentrada no hipotálamo e eminência média, sendo provavelmente liberada na circulação porta. Receptores hipofisários específicos estão expostos tanto à angiotensina II hipotalâmica, como à proveniente da circulação periférica. Logo, alterações na atividade do sistema renina-angiotensina podem influenciar a secreção de PRL (Aguilera et al., 1982).

I.1.3.2.4) SEROTONINA:

Não existe uma demonstração clara do efeito estimulante da serotonina ou de seus precursores sobre a secreção da PRL, pois os achados experimentais são contraditórios. Em ratos, foi demonstrado que a descarga de PRL desencadeada pelo reflexo da sucção se deve à estimulação das vias serotoninérgicas e não à inibição dopaminérgica (Feillon & Bercovici, 1986). Em humanos, alguns autores observaram atividade estimulante após injeção endovenosa de precursores da serotonina. Seus antagonistas diminuem a taxa de PRL sérica, além de suprimir a lactação (D'Agata et al., 1977). Entretanto, existem controvérsias quanto a especificidade dos antagonistas, já que algumas destas substâncias poderiam apresentar também atividade dopaminérgica.

I.1.3.2.5) OUTROS NEUROTRANSMISSORES:

Embora a importância fisiológica não esteja totalmente esclarecida, sabemos que a betaendorfina e as encefalinas estimulam a secreção de PRL. Este efeito pode ser bloqueado pela administração de naloxone, um bloqueador dos receptores opiáceos (Grossman et al., 1981). O efeito direto in vivo não está demonstrado, provavelmente agem na modulação de fatores hipotalâmicos.

Existem ainda evidências de que a neurotensina, a bombesina e a substância P elevam a PRL plasmática em ratos.

A histamina, um transmissor hipotalâmico encontrado em grandes concentrações na eminência média, quando se liga a receptores H1 estimula a liberação de PRL, enquanto a ligação a receptores H2 a inibe. Cimetidina, um antagonista de receptores H2, induz à hiperprolactinemia e galactorrêia em humanos (Knigge et al., 1982).

I.1.3.2.6) CONTROLE PARACRINO:

A administração de LHRH exógeno ou de seus agonistas, é seguida de liberação de PRL pela hipófise (Yen et al., 1980). Em situações fisiológicas de maior secreção endógena de LHRH, como na pós-menopausa, observa-se liberação pulsátil e sincronizada de PRL e LH (Cetel et al., 1983). Estas observações sugerem que o LHRH tem ação mediadora sobre a secreção de PRL, provavelmente por mecanismo parácrino intrapituitário entre gonadotrofos e lactotrofos (Denef et al., 1983).

I.1.3.3) CONTROLE PELO SISTEMA NERVOSO EXTRA-HIPOTALÂMICO:

I.1.3.3.1) ESTRESSE:

Diferentes formas de estresse físico ou emocional, ou ambos, como variações de temperatura, punção venosa, exercício físico, cirurgia, anestesia, hipoglicemia ou relação sexual determinam um aumento rápido na liberação de PRL. Provavelmente esta hiperprolactinemia transitória seja secundária a estímulos extra-hipotalâmicos.

I.1.3.3.2) SONO:

A PRL se eleva progressivamente durante a noite, a partir de 10 a 60 minutos de sono, através de descargas bruscas e de amplitude crescente, caindo rapidamente na primeira hora após o despertar. Entretanto, o nível plasmático máximo raramente excede 30ng/ml (Higuchi et al.,1979).

I.1.3.3.3) ALIMENTAÇÃO:

A prolactinemia se eleva em torno de 60% após a principal refeição, o que parece estar ligada à natureza proteica da alimentação. Os amino-ácidos ingeridos como arginina, tirosina e triptofano parecem estimular diretamente a liberação de PRL (Carlson et al.,1983). Esta variação é mais intensa nas mulheres, especialmente durante a gestação, e está suprimida na vigência de hiperprolactinemia secundária a adenoma secretor de PRL.

I.1.3.3.4) REFLEXO DA SUCÇÃO:

A manutenção da lactação pós-parto se deve à sucção do mamilo, o que determina um aumento imediato na taxa de PRL. Isto ocorre por um mecanismo reflexo, uma vez que a denervação do mamilo se segue de abolição da resposta prolactínica.

I.1.3.4) EFEITO DE HORMONIOS PERIFÉRICOS:

I.1.3.4.1) ESTROGENOS:

Os estrógenos estimulam tanto a síntese como a liberação de PRL, com efeito dose e duração dependente, através de um duplo mecanismo. Apresentam ação estimulatória sobre a hipófise, agindo diretamente no genoma do lactotrófo induzindo a síntese de DNA e acúmulo de RNAm, aumentando assim a produção de PRL. Em ratos, a injeção de estrógenos eleva a taxa de PRL basal, e em altas doses, induz o desenvolvimento de tumores hipofisários secretores de PRL.

Na espécie humana, a taxa de PRL basal e em resposta ao estímulo do TRH é mais elevada na mulher do que no homem. Como esta diferença entre os sexos não é observada antes da puberdade, provavelmente se relaciona com a taxa de estrógeno plasmático. A administração de estrógenos se acompanha de aumento da secreção de PRL (Reymond et al., 1976). Também está demonstrado que os estrógenos aumentam o número de receptores para TRH, aumentando assim, sua própria secreção mediada por este estímulo (Yen et al., 1974), além de impedir o efeito inibidor da DA, sobre sua secreção (Raymond et al., 1978).

I.1.3.4.2) PROGESTERONA (P) E PROGESTAGENOS:

Observações experimentais que testam a ação da P sobre a secreção de PRL, apresentam resultados em parte contraditórios. Foi observado que o tratamento simultâneo com estradiol (E2) e P sobre células hipofisárias tumorais de rato, secretoras de PRL, determina uma redução em 80% na síntese de PRL, induzida pelo E2. Esta diminuição se acompanha de uma redução importante no número de receptores estrogênicos (Haug, 1979). Outro estudo "in vitro" com células hipofisárias normais de rato mostrou diminuição da resposta da PRL ao TRH, na presença de P. Este efeito direto hipofisário é observado a nível da receptores dopaminérgicos, onde a P restaura os sítios de ligação, que estavam diminuídos por tratamento estrogênico prévio (Bression et al., 1985). No hipotálamo, contrariamente aos estrógenos, a P aumenta a concentração de DA no sistema porta. Estes trabalhos permitem concluir que a P exerce um controle negativo sobre a secreção de PRL, agindo tanto a nível hipofisário como hipotalâmico.

Entretanto, observações clínicas "in vivo" em humanos, demonstram resultados contraditórios. Rakoff e Yen em 1978, observaram liberação simultânea de PRL e LH, após a administração de estrógeno, seguida de P. Segundo sua interpretação, este efeito seria mediado pela liberação de LHRH, que induziria um mecanismo parácrino entre gonadotrofos e lactotrófos, com liberação de ambos hormônios. Schaison, em 1980, utilizando o mesmo modelo, observou que a administração repetida de E2 produz elevação da PRL plasmática e que este efeito é reduzido pela administração concomitante de progestágenos. Em 1985, Sitruk-Ware e col. obtiveram efeito antiprolactinêmico com a administração de progestágenos a mulheres portadoras de adenomas secretores de PRL.

Foi demonstrado que os prolactinomas são estrógeno-dependentes, pois apresentam sítios receptores estrogênicos (Haug et al.,1976; Pichon et al., 1980). O número de receptores para estrógeno aumenta com a celularidade do tumor e em lactotrófos não proliferantes o seu número é reduzido (Pichon et al.,1980). O efeito anti-estrogênico da P e progestágenos pode ser exercido por modificação nos sítios de ligação do E2, o que confirma as observações "in vitro" de ação inibitória da P e progestágenos na secreção de PRL, induzida por estrógenos. A existência de sítios de ligação específicos para P nos lactotrófos ainda não foi demonstrada. Assim, quando os lactotrófos são normais o efeito "priming" do E2 pode ser limitado e a ação da P e progestágenos, ausente.

I.1.3.4.3) ANDROGENOS:

A administração de testosterona (T) induz um aumento na secreção de PRL, semelhante ao observado por estímulo estrogênico, porém em menor magnitude. Acredita-se que este efeito seja dependente da conversão de T em estrógenos a nível hipotalâmico. A injeção de dehidroepiandrosterona (DHEA) em dose farmacológica em ratos determina o aparecimento de células produtoras de PRL na hipófise, ao mesmo tempo que regredem as células secretoras de LH. A injeção de sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) não determina qualquer efeito (Peillon & Racadot,1965).

I.1.3.4.4) HORMONIOS TIREOIDEANOS:

Os hormônios tireoideanos influenciam a secreção de PRL e a resposta da mesma ao TRH, somente em condições patológicas. O hipotireoidismo frequentemente se acompanha de galactorrêia e ingurgitamento mamário, porém os níveis de PRL basal nem sempre se apresentam elevados (Snyder et al.,1973). Entretanto, quando o hipotireoidismo se acompanha de amenorrêia e galactorrêia, a reposição dos hormônios tireoideanos normaliza a taxa de PRL basal e sua resposta ao TRH (que se apresenta explosiva nestes casos), fazendo regredir a síndrome amenorrêia-galactorrêia. Este tratamento não modifica a prolactinemia em mulheres eutireoideanas que apresentam a mesma síndrome (Aono et al.,1977).

I.1.3.4.5) CORTICOSTEROIDES:

Está bem demonstrado que os glicocorticóides e a dexametasona diminuem a secreção de PRL e bloqueiam sua resposta ao TRH (Sowers et al.,1977).

I.1.4) IMPORTANCIA FISIOLÓGICA DA PROLACTINA:

Nos vertebrados a PRL apresenta múltiplos efeitos, interferindo em todas as etapas da reprodução, seja diretamente, seja em sinergismo com outros hormônios. Nos vertebrados inferiores, exerce um controle fundamental sobre a osmoregulação. Em algumas espécies, tem atividade somatotrófica, com importância no crescimento e desenvolvimento, o que se observa durante a vida fetal e em recém-nascidos de mamíferos. Este efeito sobre o crescimento se exerce por potencializar a somatomedina de origem hepática (Peillon & Bercovici, 1986).

Na espécie humana, a importância fisiológica da PRL não é totalmente conhecida, mas se sabe que está implicada especialmente no processo reprodutivo.

I.1.4.1) PROLACTINA E REPRODUÇÃO:

I.1.4.1.1) PROLACTINA E CICLO MENSTRUAL:

Durante o período de vida reprodutiva da mulher, a taxa de PRL plasmática é sensivelmente mais elevada do que após a menopausa ou na fase pré-puberal, quando não se observa diferença entre os dois sexos. Esta variação fisiológica é modulada pelas alterações no estado estrogênico. Entretanto, não existem modificações características durante o ciclo menstrual. Alguns autores referem uma elevação moderada da PRL basal durante o pico ovulatório e fase luteal, com valores mínimos na fase folicular inicial (Franchimont et al., 1976). Outros, não observam modificação na taxa basal durante o ciclo, mas constataam uma resposta mais intensa da PRL ao estímulo do TRH durante a fase luteal (Boyd et al., 1977).

Com base em estudos "in vitro" e "in vivo", um mínimo de PRL é indispensável para assegurar a maturação folicular e o desenvolvimento do corpo lúteo. A concentração de PRL no líquido folicular sofre variações durante o ciclo menstrual e sempre se apresenta em situação inversa à concentração de P intrafolicular. Na fase folicular precoce a PRL atinge seu pico máximo, quando a concentração é de 4 a 6 vezes superior à taxa plasmática (Franchimont et al., 1976). Observando a produção de P pelas células da granulosa mantidas em cultura, esta não se modifica se PRL é adicionada ao meio de cultura na concentração de 5 a 20ng/ml. Entretanto, se esta concentração for aumentada, a produção de P diminui, ficando suprimida com concentrações próximas a 100ng/ml. O bloqueio da PRL no meio por adição de soro anti-prolactina, também determina nítida diminuição na secreção de P.

Estudos "in vivo" parecem corroborar estes achados. Supressão da PRL à taxas inferiores a 3ng/ml se acompanha de insuficiência luteínica, enquanto a perfusão de PRL determina supressão da secreção ovariana de E2 e P (Schulz et al.,1976).

Estes estudos nos permitem concluir que taxas fisiológicas de PRL são necessárias para assegurar a secreção normal de P pelas células da granulosa.

I.1.4.1.2) PROLACTINA E GESTAÇÃO:

A PRL sérica aumenta progressivamente de maneira linear a partir do primeiro trimestre da gestação, atingindo no termo dez vezes a concentração inicial. Este fenômeno provavelmente se relaciona com um maior estímulo estrogênico, e é um reflexo funcional da hiperplasia e hipertrofia que ocorre com os lactotrófos hipofisários, durante a gestação (Rigg & Yen,1977).

A importância fisiológica da hiperprolactinemia durante a gestação é pouco conhecida. Estudos experimentais sugerem que a PRL tem importância no metabolismo das gorduras e glicose, e juntamente com o cortisol, atua na homeostase metabólica da gestação (Gustafson et al.,1980).

Desde o primeiro trimestre a concentração de PRL no líquido amniótico é superior à plasmática em 5 a 10 vezes. O complexo córion-decídua é capaz de sintetizar PRL imunológica e quimicamente igual à de origem pituitária, porém estudos "in vitro" demonstram que não sofre influência dopaminérgica ou por seus agonistas, o que não ocorre com a PRL hipofisária de origem fetal ou materna. A PRL produzida localmente participa na regulação osmótica do líquido amniótico, e num balanço com a relaxina decidual, modula a contratilidade uterina (Schenker et al.,1975; Riddick & Kusmik,1977; Bigazzi & Nardi,1981).

Durante o trabalho de parto a PRL declina rapidamente, chegando a níveis basais aproximadamente duas horas antes da expulsão, quando novamente torna a aumentar, atingindo um pico duas horas após o parto. O mecanismo neuro-endócrino desta variação é desconhecido. Acredita-se ser determinado por aumento na secreção de ocitocina, que demonstrou inibir a liberação de PRL, em ratos (Lumpsin et al.,1983).

A hipófise fetal secreta PRL a partir da quinta semana de gestação e os lactotrófos podem ser identificados por técnica imunocitoquímica a partir da 12ª semana gestacional (Aubert et al., 1977). Esta secreção aumenta significativamente nas últimas semanas de gestação, sendo que no termo a concentração na veia umbilical é superior à concentração plasmática materna. Após o parto, ocorre um declínio progressivo, atingindo níveis basais em uma semana. Estas variações provavelmente se relacionam com estímulo estrogênico direto sobre os lactotrófos fetais. Evidências experimentais sugerem que a PRL fetal tem importância na osmoregulação renal e maturação pulmonar (Aubert et al., 1975).

Após o parto, a PRL plasmática materna se normaliza em 2 a 3 semanas, as mulheres que amamentam apresentam picos de secreção relacionados com a sucção mamilar. Durante o período de aleitamento, a ovulação é bloqueada e a amenorréia pós-parto geralmente se acompanha de esterilidade.

I.1.4.1.3) PROLACTINA E LACTAÇÃO:

O desenvolvimento e maturação da glandula mamária depende de múltiplos fatores hormonais. Na puberdade se inicia o crescimento dos canais galactóforos sob influência estrogênica, em sinergismo com a PRL, GH, cortisol e insulina. O desenvolvimento do sistema lóbulo-alveolar requer E2, progesterona e PRL. Entretanto, o estabelecimento da lactação e sua manutenção em uma glândula devidamente preparada, depende essencialmente da PRL, que é responsável pelo estímulo à síntese das proteínas, lipídios e carboidratos que compoem o leite. Ainda, ativa as enzimas implicadas na secreção láctea, em especial a lactose sintetase, a alfa-lactoalbumina e a galactosil-transferase (Topper & Freeman, 1980).

Durante a gestação, a alta concentração de PRL, hPL, E2 e P estimulam o desenvolvimento do tecido secretório lóbulo-alveolar, mas bloqueiam a ação da PRL sobre a lactogênese, porque E2 e P em altos níveis, inibem a ligação da PRL a seus receptores mamários (Bohnet et al., 1977).

Após o parto, com a rápida diminuição na taxa de E2 e P circulantes, este mecanismo auto-regulatório fica sem oposição, aumentando rapidamente o número de receptores para PRL, permitindo o estabelecimento da lactogênese e secreção láctea. Durante a lactação, os níveis de PRL basal não estão substancialmente elevados, atingindo a normalidade em torno da terceira semana pós-parto. A lactação é mantida por picos periódicos de liberação de PRL, estimulados pela sucção.

I.1.4.2) EFEITOS METABOLICOS DA PROLACTINA:

Embora a PRL tenha importância na regulação da osmolaridade em algumas espécies animais, em humanos normais ou hiperprolactinêmicos, diferentes estudos mostram que a carga de água ou a administração intravenosa de soluções hipo ou hipertônicas, não modificam a PRL plasmática (Baumann et al.,1977). Nenhuma modificação no metabolismo hidro-mineral pode ser constatada mesmo em pacientes com valores de PRL tão altos quanto 10.000ng/ml. Entretanto, a alta concentração de PRL no líquido amniótico sugere alguma importância no controle da osmoregularidade durante a vida fetal.

Mulheres hiperprolactinêmicas, com ou sem adenomas pituitários, exibem hiperinsulinemia basal com normoglicemia (Tourniaire et al.,1974). Além disto, apresentam diminuição da tolerância aos hidratos de carbono e resposta insulínica exagerada, após carga glicídica. Esta situação é semelhante à observada no final de gestação, e sugere que a PRL possa exercer uma ação estimulatória direta sobre as células beta pancreáticas e resistência insulínica a nível hepático ou periférico. Foi demonstrada a presença de PRL imunorreativa no citoplasma das células beta, o que sugere uma ligação entre PRL e secreção de insulina. Entretanto, a frequência de diabetes não parece elevada em pacientes com hiperprolactinemia crônica. A hipoglicemia induzida por insulina determina um aumento significativo da PRL. Porém, este teste não pode ser utilizado na prática, porque a resposta apresenta grande variação individual e geralmente requer uma hipoglicemia muito severa. A PRL é estimulada por glicopenia intracelular, não havendo implicação das catecolaminas neste mecanismo.

I.2) FISIOPATOLOGIA DA HIPERPROLACTINEMIA:

Hiperprolactinemia resultante de secreção inapropriada tanto pode ser indicativo de um sério processo patológico, como representar uma desordem funcional reversível. A patologia da PRL constitui um dos aspectos mais importantes no estudo da endocrinologia da reprodução.

Hiperprolactinemia tem sido responsabilizada por 20% dos estados anovulatórios de origem hipotalâmico-hipofisária, e os adenomas hipofisários secretores de PRL constituem a anormalidade funcional hipotálamo-hipofisária mais comumente encontrada na prática clínica (MacLeod, 1976).

I.2.1) CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA:

TABELA I: CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA:

HIPERPROLACTINEMIA FUNCIONAL OU IDIOPATICA	
HIPERPROLACTINEMIA IATROGENICA OU FARMACOLOGICA	
TUMORES HIPOFISARIOS	prolactinoma tu mistos-secretores de GH e/ou ACTH e PRL
DISTURBIOS DO SNC	tumores-craniofaringioma glioma germinoma metástases doenças granulomatosas histiocitose X sarcoidose tuberculose secção do pedículo trauma cirurgia
SINDROME DA SELA VAZIA	
SECREÇÃO ECTOPICA DE PROLACTINA	carcinoma broncogênico hipernefroma
OUTRAS	pseudociese disfunção tireoideana insuficiência renal crônica doença de Cushing síndrome de Nelson lesões da parede torácica

I.2.1.1) HIPERPROLACTINEMIA FUNCIONAL OU IDIOPÁTICA:

Mulheres com PRL elevada e sustentada, com TC de sela túrcica normal e sem nenhuma das causas conhecidas de hiperprolactinemia, são classificadas como portadoras de hiperprolactinemia idiopática, um diagnóstico portanto de exclusão. A TC de sela túrcica não é perfeitamente sensível em diagnosticar adenomas. Algumas pacientes com avaliação radiológica normal, podem apresentar tumores quando são submetidas à exploração cirúrgica (McKenna et al.,1978). Por outro lado, alterações radiológicas compatíveis com adenomas hipofisários, também são detectados em mulheres normais (Hankins et al.,1985).

Estudos comparativos entre pacientes com hiperprolactinemia e sem alterações de TC de sela túrcica, geralmente não demonstram diferenças daquelas com alterações radiológicas, o que sugere entidades nosológicas semelhantes (Corenblum,1979). Entretanto, a história natural da doença parece diferir quando se faz um acompanhamento destas pacientes por um período prolongado. Pacientes com hiperprolactinemia idiopática tem uma história natural mais favorável, o que não reforça a idéia de ser uma etapa inicial na evolução de um adenoma hipofisário. Corenblum e Taylor, em 1988 seguiram dois grupos de 20 pacientes hiperprolactinêmicas com características clínicas semelhantes, que diferiam apenas pela presença de microadenomas demonstrados por TC de quarta geração, por um período mínimo de 5 anos. Pacientes portadoras de tumor apresentaram uma evolução benigna, porém geralmente sem modificações, enquanto aquelas com hiperprolactinemia idiopática apresentaram melhora clínica e diminuição nos níveis de PRL em mais de 50% dos casos, normalização da prolactinemia em 15% e nenhuma apresentou alteração tomográfica.

I.2.1.2) IATROGENICA OU FARMACOLOGICA:

Hiperprolactinemia de causa iatrogênica é a mais frequente na prática clínica, porque muitas drogas afetam o mecanismo dopaminérgico de controle na secreção de PRL, ou interagem com fatores liberadores (Kleinberg et al.,1977).

Drogas que interferem na síntese, metabolismo, reutilização, ou diretamente nos receptores para dopamina, reduzem sua atividade e conseqüentemente aumentam a secreção de PRL (TABELA 2). Logo, galactorrêa é um para-efeito relativamente comum em pacientes que fazem uso de anti-hipertensivos e especialmente de psicotrôpicos. Estes pacientes algumas vezes desenvolvem irregularidade menstrual ou amenorrêa, o que reflete a importância dos neurotransmissores e/ou da hiperprolactinemia no controle da secreção de gonadotrofinas.

Os estrógenos agem como um fator permissivo, aumentando a síntese e liberação de PRL. Dez a 20% das mulheres que utilizam anticoncepcional oral que contém estrógeno, apresentam modesta elevação da PRL sérica (Luciano et al., 1986). Acredita-se que a elevação da PRL observada durante a gestação também seja induzida pelo aumento na produção de estrógenos.

TABELA 2: HIPERPROLACTINEMIA DE CAUSA FARMACOLÓGICA:

DEPLEÇÃO HIPOTALÂMICA DE DOPAMINA	reserpina alfa-metil-dopa inibidor da monoamina oxidase
BLOQUEIO DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS	fenotiazinas (clorpromazina) butirofenonas metoclopramida sulpiride domperidona
ESTIMULANTES DO SISTEMA SEROTONINÉRGICO	imipramina anfetaminas alucinógenos
INIBIDORES DO "TURNOVER" DOPAMINÉRGICO	opiáceos (morfina-metadona)
ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H2	cimetidina
ANTAGONISTAS DA DOPAMINA	estrógenos

I.2.1.3) TUMORES HIPOFISARIOS SECRETORES DE PROLACTINA:.

Além dos adenomas que secretam exclusivamente PRL, outros adenomas pituitários mistos também podem secretar GH e ACTH. Estes tumores usualmente se localizam nas porções laterais da hipófise, por ser este o local de maior concentração dos lactotrófos. São denominados "microadenomas" quando apresentam diâmetro igual ou menor que 10mm, e "macroadenomas" quando apresentam diâmetro maior. Além dos sinais e sintomas determinados pela hiperprolactinemia, podem causar sintomas neurológicos secundários à compressão, por expansão extraselar. Cefaléia e hemianopsia são as queixas mais comuns.

Enquanto todo macroadenoma provavelmente já foi um microadenoma, nem todo microadenoma progride para macroadenoma. De fato, a progressão parece ser a exceção e não a regra. March e col., em 1981, observaram um grupo de 43 portadoras de prolactinoma por um período de 2 a 20 anos e constataram evidências de crescimento em apenas dois casos. Koppelman e col., em 1984, seguiram por 11 anos em média um grupo de 25 mulheres hiperprolactinêmicas (14 com alterações na TC de sela túrcica) e encontraram evidência de progressão em apenas uma paciente.

A patogênese dos prolactinomas não é clara, a hipótese hipotalâmica sugere um defeito na regulação dopaminérgica, com conseqüente hiperplasia dos lactotrófos e progressão para tumor. Tentativas posteriores de validação desta teoria levaram a resultados conflitantes, surgindo um novo conceito onde alterações nos lactotrófos também seriam responsáveis pela deficiência inibitória sobre a secreção de PRL (Franks et al., 1976). As células dos adenomas secretores de PRL possuem receptores dopaminérgicos, e são funcionalmente semelhantes aos lactotrófos normais (Bethea et al., 1982). Logo, a refratariedade à inibição dopaminérgica pode ser explicada por alterações vasculares locais ou por defeito pós-receptor. A relativa frequência de hiperprolactinemia recorrente 2 a 6 anos após a completa remoção cirúrgica de adenomas, sugere que além das anomalias vasculares, a disfunção hipotalâmica também é um fator na gênese dos prolactinomas (Serri et al., 1983).

No estudo clássico de Costello, realizado em 1936, foram identificados microadenomas em 22,5% de mil autópsias realizadas em indivíduos sem sintomas de disfunção pituitária. Neste estudo foram incluídos indivíduos de 2 a 86 anos, e a maior incidência de tumor ocorreu na sexta década da vida. Trouillas e col. em 1986, demonstraram a existência de dois tipos de adenomas em mulheres com galactorrêia e amenorréia: um tipo secretor de PRL identificado em pacientes jovens (idade média de 26 anos) e um tipo não secretor, identificado em mulheres mais idosas,

com idade média de 53 anos. Assim, as informações obtidas em estudos mais antigos sobre incidência e história natural de adenomas hipofisários nem sempre podem ser aplicadas para tumores secretores de PRL em mulheres jovens com amenorréia, galactorréia ou ambos.

Em uma série de 120 autópsias não selecionadas, Burrow e col., em 1980, encontraram uma incidência de 27% para microadenomas de hipófise. Destes, 41% eram prolactinomas, 81% tinham diâmetro menor que 2mm e nenhum tinha diâmetro superior a 4mm.

Keye e col., em 1980, estudaram a frequência de alterações tomográficas, hiperprolactinemia e prolactinomas em mulheres com galactorréia e/ou amenorréia. Seus achados sugerem a presença de adenomas em 25% das pacientes sem evidências clínicas de tumor pituitário, que não haviam previamente realizado dosagem de PRL ou RX de sela túrcica, e em 60% daquelas em que este achado já havia sido sugerido por algum exame prévio. A combinação de tomografia alterada e hiperprolactinemia foi considerada relativamente específica para adenoma, uma vez que em 91% dos casos este achado foi confirmado histologicamente.

Segundo Bergh e col., 1982, pelo menos um terço das mulheres amenorreicas com hiperprolactinemia tem anormalidades radiológicas de sela túrcica compatíveis com tumor hipofisário.

I.2.1.4) DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC):

Distúrbios hipotalâmicos que interferem na secreção de DA ou seu transporte pelo sistema porta, como em transecção cirúrgica do pedículo, traumatismo encefálico, ou compressão por tumor, podem resultar em hiperprolactinemia. Nestas circunstâncias, observa-se uma hipersensibilidade da PRL à supressão dopaminérgica, resultante da privação prolongada (Cheung & Weiner, 1978). A compressão do pedículo pode ser secundária a tumores como craneofaringioma, glioma do quiasma óptico, germinoma, tumores metastáticos ou aneurismas de carótida interna. Infiltrações hipotalâmicas ou granulomas por histiocitose X, sarcoidose, ou tuberculose também são determinantes de hiperprolactinemia, em geral com valores que não excedem 100 ng/ml (TABELA 1).

I.2.1.5) SINDROME DA SELA VAZIA:

Esta síndrome se caracteriza por sela túrcica geralmente aumentada e abaulada, formando uma extensão do espaço subaracnoideu, parcial ou totalmente preenchido por líquido céfalo-raquidiano. O conteúdo glandular se encontra rechaçado contra as paredes da sela ou deslocado para a região supraselar. É classificada como secundária quando ocorre após cirurgia ou radioterapia. Entretanto, pode ocorrer também na ausência destas condições, em consequência do desenvolvimento incompleto do diafragma selar, após regressão de hiperplasia ou hipertrofia pituitária, ou ainda, após infarto seletivo ou regressão de adenoma hipofisário. Amenorréia-galactorréia em associação com hiperprolactinemia e hipersecreção de GH, tem sido descrito nestas pacientes (Bryner & Greenblatt,1977). A hipersecreção de PRL pode ser explicada pela presença de adenoma ou compressão da haste hipofisária.

I.2.1.6) SECREÇÃO ECTOPICA DE PROLACTINA:

Existem raros relatos de secreção ectópica de PRL por tumor (carcinoma broncogênico e hipernefroma), com nível de PRL sérica suficientemente elevada para determinar manifestações clínicas (Rees et al.,1974). Entretanto, atualmente está comprovada a secreção de PRL em tecidos como hipotálamo, mucosa intestinal, decidua endometrial e tumores malignos (Turkington, 1971). Talvez a raridade desta condição possa ser atribuída à dificuldade de diagnóstico, especialmente quando a secreção é pequena, com pouca ou nenhuma repercussão clínica.

I.2.1.7) OUTRAS CAUSAS:

Evidências de hipersecreção de PRL e LH, tem sido observado em pacientes com pseudociese, a níveis suficientes para sustentar uma função ovariana luteal e determinar galactorréia (Yen et al.,1976). Este fenômeno é explicado por um aumento na secreção endógena de LHRH e por redução na atividade dopaminérgica. Já está bem estabelecida a capacidade do LHRH de liberar LH e PRL de maneira pulsátil e concomitante em situações de hipersecreção. Este efeito é mediado por um fator parácrino entre gonadotrofos e lactotrófos a nível pituitário (Deneff & Andries,1983).

Uma diminuição significativa na taxa plasmática de hormônios tireoideanos se acompanha de diminuição na atividade dopaminérgica, e por consequência, elevação na PRL. Entretanto, hiperprolactinemia tem sido observada em alguns pacientes portadores tanto de hipotireoidismo, como de hipertireoidismo. O clearance metabólico da PRL é significativamente maior no hipertireoidismo e tende a estar diminuído no hipotireoidismo, quando comparado com eutireoideus (Cooper et al., 1979). Logo, no hipertireoidismo, um aumento na secreção de PRL pode não resultar em elevação na PRL sérica. Hiperestrogenismo também tem sido observado em pacientes com distúrbios de tireóide, o que pode ter importância no aumento de secreção de PRL, mas não explicaria as alterações no clearance metabólico.

Pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) comumente apresentam alterações na função hipotálamo-hipófise-gonadal. Hiperprolactinemia é observada em 20 a 30% dos pacientes, e esta incidência aumenta para 80% entre aqueles que necessitam de hemodiálise. Esta elevação na PRL plasmática é corrigida por transplante renal, mas não se modifica com a hemodiálise. A hiperprolactinemia nestes casos, não se deve somente à diminuição no clearance renal, mas também a um aumento na secreção hipofisária de PRL, secundária à diminuição da atividade dopaminérgica (Lim et al., 1979).

Hiperprolactinemia também tem sido descrita na síndrome de Nelson, uma hiperplasia corticotrófica hipofisária, resultante de hipocorticismismo espontâneo ou secundário à exérese adrenal bilateral (Mc Canty & Dobson, 1980).

Ativação do arco neural sensorio aferente, reproduzindo o estímulo obtido com a sucção do mamilo, tem sido descrito após cirurgia ou trauma da parede torácica e herpes zoster intercostal, constituindo mais uma causa de hiperprolactinemia.

I.3) SINAIS E SINTOMAS ASSOCIADOS COM HIPERPROLACTINEMIA:

A associação galactorréia-amenorréia constitui o quadro clínico clássico da hiperprolactinemia. A principal ação da PRL na raça humana é o estímulo à lactação após a ação permissiva de outros hormônios sobre a glândula mamária, particularmente o estradiol. Como um déficit estrogênico frequentemente se estabelece no curso de estados hiperprolactinêmicos, a presença de galactorréia não é constante.

Este fato ainda reforça a probabilidade de que a PRL é necessária, mas não suficiente, para a secreção láctea. Em aproximadamente 80% dos casos, a galactorréia só se manifesta pela expressão mamilar, sendo identificada mais dificilmente pela paciente, o que justifica sua exploração sistemática. Em uma série de 235 pacientes com galactorréia observada por Kleinberg no mesmo ano, a PRL estava normal em 86% dos casos. As galactorréias normoprolactinêmicas geralmente ocorrem por hipersensibilidade mamária a diferentes hormônios lactotróficos, sem significado patológico. Assim, a galactorréia não representa um bom marcador para hiperprolactinemia.

Alterações no ciclo menstrual ou infertilidade são os motivos habituais que levam as portadoras de hiperprolactinemia a procurar recurso médico. A amenorréia é geralmente precedida por um período de irregularidade menstrual e oligomenorréia. Quando a elevação patológica da PRL se estabelece antes da puberdade, pode determinar amenorréia primária. Hiperprolactinemia é responsabilizada por 20% das esterilidades de origem hormonal, se traduzindo na forma de anovulação, disovulação ou simplesmente insuficiência luteal (Corenblum et al., 1976).

Hirsutismo foi observado na metade das pacientes na descrição original da síndrome de galactorréia-amenorréia, realizada por Forbes-Albright em 1954. Em 40% das mulheres com hiperprolactinemia e adenoma hipofisário observa-se alteração na secreção e metabolismo androgênico (Vermeulen & Ando, 1978). Níveis de SDHEA e androstenediona (A) estão elevados, enquanto de testosterona (T), dihidrotestosterona (DHT), androstenediol e estradiol estão diminuídos em situações de hiperprolactinemia patológica. A globulina ligadora aos esteróides sexuais plasmática (SHBG) está significativamente reduzida, provavelmente por ação hepática direta da PRL. Com a normalização dos níveis de prolactinemia, se observa reversão destas alterações. Além disto, este hiperandrogenismo responde à supressão com dexametasona, o que sugere origem adrenal. Como os andrógenos elevados são relativamente inativos biologicamente e a PRL também determina uma redução na atividade da 5-alfa-redutase, enzima necessária para a expressão da atividade androgênica sobre o folículo piloso, o hiperandrogenismo nestes casos determina poucas manifestações clínicas, geralmente na forma de hirsutismo o/ou acne (Lobo et al., 1983).

Quando a hiperprolactinemia é secundária a tumor hipofisário, além dos sinais e sintomas relacionados às alterações hormonais, podem se sobrepor outros, relacionados com o processo expansivo intraselar. Cefaléia parece estar associada a qualquer tipo de adenoma hipofisário, não apresentando característica específica. Diminuição da acuidade visual e alterações de campo visual resultam da expansão supraselar, com compressão inferior do quiasma óptico. Hemianopsia bitemporal é o achado oftalmológico clássico, mas outras alterações podem ocorrer, dependendo da localização do tumor e a direção de seu crescimento. Nos microadenomas e mesmo nos macroadenomas, os distúrbios visuais são incomuns. Tumores volumosos, com expansão lateral, podem comprimir o seio cavernoso e tingir o terceiro, quarto e sexto nervos cranianos, resultando em paralisia de músculos extraoculares, com diplopia e perda visual. Sintomas neurológicos são incomuns em pacientes com prolactinomas, entretanto um súbito aumento no conteúdo intraselar, com conseqüente diminuição no suprimento sanguíneo da hipófise, isquemia, necrose e hemorragia intra-tumoral, podem se manifestar por um quadro agudo que se denomina "apoplexia pituitária". Estes casos se caracterizam por cefaléia severa, perda visual rápida, paralisia de músculo extraocular, seguida por hipotensão, perda de consciência e coma. Embora este quadro possa reverter espontaneamente ou resultar na destruição do tumor, pode levar à morte, quando a descompressão intraselar não se faz a tempo.

Gigantismo, acromegalia ou sinais e sintomas de hipertireoidismo podem estar associados, na vigência de adenomas mistos que secretam GH ou TSH, além da PRL.

I.4) AVALIAÇÃO CLÍNICA DA PACIENTE COM HIPERPROLACTINEMIA:

I.4.1) AVALIAÇÃO HORMONAL BASAL:

I.4.1.1) PROLACTINA SÉRICA:

A quantidade de PRL humana nos fluidos biológicos pode ser medida por ensaio imunológico, biológico, ou por ligação com receptor. No momento, o radioensaio (RIE) é o método de escolha para propósitos clínicos. Na maioria dos laboratórios, a concentração sérica de PRL em adultos normais varia de 4 a 25ng/ml. Em seis séries de pacientes, a

concentração média para homens ficou entre 5,2 e 13,9ng/ml e para mulheres entre 8,5 e 24ng/ml. Embora não haja um consenso, alguns investigadores observam pequenas variações na concentração da PRL sérica durante o ciclo menstrual, com elevação durante a fase luteal em relação à fase folicular, e concentração máxima coincidindo com o pico do hormônio luteinizante (LH) (Wise et al.,1980).

Toda elevação de PRL sérica deve ser valorizada, uma vez que a incidência de patologia orgânica é de 34 a 56% na presença de hiperprolactinemia, o que coloca sua portadora numa categoria de risco (Kleinberg et al.,1977). Dosagem de PRL sérica deve ser obtida em toda mulher não grávida que apresente secreção mamária, espontânea ou não, associada ou não a alteração menstrual. Além disto, também deve ser realizada em toda paciente com alteração menstrual, acompanhada ou não de galactorréia. Hiperprolactinemia tem sido encontrada em 15% das pacientes com amenorréia não acompanhada de galactorréia. Em pacientes com tumores hipofisários, a hiperprolactinemia se apresenta em graus variáveis, numa incidência estimada entre 62 e 90% dos casos (Quigley & Haney,1980).

I.4.1.2) AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDEANA:

Dosagem de hormônios tireoideanos, incluindo TSH, deve fazer parte da avaliação clínica de hiperprolactinemia, porque como já foi salientado anteriormente, esta pode ser secundária a distúrbio tireoideano, especialmente hipotireoidismo. A reposição hormonal em pacientes com hipotireoidismo primário, habitualmente resulta em euprolactinemia e eventualmente em regressão da hiperplasia hipofisária.

I.4.1.3) HORMÔNIO DO CRESCIMENTO:

Uma vez que os sinais e sintomas de acromegalia são frequentemente incipientes, se justifica a dosagem basal de GH em pacientes com hiperprolactinemia, especialmente na suspeita de causa tumoral.

I.4.2) PROVAS DINAMICAS:

Provas dinâmicas para avaliar a secreção de PRL tem apresentado resultados controversos quando usadas para diferenciar hiperprolactinemia secundária a prolactinomas, daquelas determinadas por condições não tumorais. Uma resposta diminuída da PRL ao estímulo do TRH parece ser indicativo da presença de tumor (Jaffe,1986; Prescott et al.,1985; Assies et al.,1980; Dafniet et al.,1983), entretanto, ainda existem controvérsias quanto ao valor diagnóstico deste teste uma vez que também tem se observado resposta normal e por vezes até exagerada em pacientes portadores de tumor hipofisário (Jaffe, 1986; Wiebe, 1980). Outros testes estimulatórios com metoclopramida ou hipoglicemia induzida por insulina e testes supressivos que utilizam L-dopa ou bromocriptina também não tem se mostrado muito úteis.

I.4.3) AVALIAÇÃO RADIOLOGICA:

Radiografias simples de crânio, com incidência frontal e lateral podem sugerir a presença de macroadenomas, com base no alargamento, assimetria do assoalho ou destruição óssea cortical da sela túrcica. Entretanto são incapazes de detectar microadenomas, uma vez que estes muito raramente comprometem a estrutura óssea.

A politomografia de sela túrcica pode detectar microadenomas a partir de 4mm de diâmetro. Se realizada com intervalos de 2mm entre os cortes, microadenomas podem ser identificados por erosão focal e abaulamento. Em estudo realizado por Burrow e col., a politomografia se mostrou alterada em 27 pacientes, dos quais apenas 6 eram portadores de tumor, enquanto 26 pacientes com tumor apresentaram exame normal (Burrow et al.,1981). A pouca especificidade e sensibilidade limita o uso da politomografia.

A tomografia computadorizada(TC) de sela túrcica de alta resolução tem sido considerada o estudo radiológico de escolha. A utilização de contraste iodado permite acentuar a imagem da glândula pituitária, que se mostra mais densa que o parênquima cerebral circunjacente. A presença de tumor pode ser sugerida por aumento do volume glandular, convexidade da margem superior, presença de área hipodensa (por vezes hiperdensa), deslocamento da haste infundibular e erosão ou deslocamento do assoalho selar. Apesar disto, a interpretação de TC deve ser cuidadosa porque são frequentes as variações de normalidade na configuração selar. Estudo realizado em 47 mulheres normais mostrou convexidade superior da glândula em 44% e áreas heterogêneas intraglandulares em 36% dos casos (Swartz et al.,1983).

Evidências clínicas e farmacológicas já demonstraram a atividade seletiva da bromocriptina em suprimir a síntese e secreção de PRL na vigência de hiperprolactinemia, independente da causa. O mecanismo intracelular responsável por este efeito inclui uma diminuição do ácido deoxiribonucleico (DNA) no lactotrófo, diminuição na produção de RNA mensageiro e um aumento na degradação da PRL (Barbieri et al., 1983). Quando utilizada por via oral, menos de 50% é absorvida pelo trato gastrointestinal. Na circulação se liga a proteínas e o pico da concentração plasmática é obtido em 2 horas, com uma meia-vida de 4 a 8 horas. É metabolizada no fígado e secretada pela bile. Nenhuma alteração hematológica ou bioquímica já foi atribuída ao uso de bromocriptina e a única contra-indicação é hipersensibilidade aos alcalóides do ergot. Bromocriptina é apresentada comercialmente nas seguintes formas:

* bromocriptina comprimidos de 2,5mg (PARLODEL ou BAGREN) - uma simples dose pode suprimir os níveis de PRL por mais de 8 horas. A dose terapêutica usual é de 2 a 3 comprimidos por dia. As reações adversas mais comuns são tontura e síncope relacionadas com hipotensão postural, náusea, cefaléia, fadiga e obstrução nasal. Estas podem ser minimizadas quando a administração da droga se faz de maneira gradual. A maioria dos pacientes apresenta reações adversas no início do tratamento e 10% abandona a medicação por persistência dos mesmos.

* bromocriptina retard (PARLODEL SRO) - ativa por via oral. Com uma única administração diária, apresenta a mesma eficácia da dose fracionada, com níveis mais estáveis e menos efeitos colaterais.

* bromocriptina injetável (PARLODEL LAR) - apresentação injetável retard, na forma de microesferas, que se degradam completamente em 52 dias. Através de uma injeção mensal determina concentrações plasmáticas idênticas às obtidas com administração por via oral, com tolerância e praticidade altamente superior (Boulanger,1990).

Embora comprovadamente eficaz em diminuir os níveis de PRL em quase a totalidade dos pacientes, a bromocriptina não tem ação curativa, pois hiperprolactinemia com amenorréia, e por vezes galactorréia, costuma reincidir quando a droga é descontinuada. Hiperprolactinemia resistente ao tratamento com bromocriptina é observada em torno de 10% dos casos (Vance et al.,1984). Redução no tamanho do tumor ocorre em aproximadamente 60% dos pacientes portadores de prolactinoma, por diminuição no tamanho das células, sem efeito sobre o número das mesmas (Pellegrini et al.,1989).

Além da bromocriptina, outros agonistas dopaminérgicos tem sido utilizados no tratamento da hiperprolactinemia. A carbegolina é um composto de longa ação, que quando administrado por via oral semanalmente tem demonstrado potente ação inibitória sobre a secreção de PRL. Sua capacidade de reduzir o volume tumoral ainda não está totalmente comprovada (Melis et al.,1989). A octahidrobenzoquinolina, mais conhecida como CV 205 é um novo agonista da dopamina, não derivado do ergot, administrado por via oral em dose única diária, que tem apresentado boa atividade hipoprolactinêmica, mesmo em casos de resistência a outros agonistas dopaminérgicos (Boulangier,1990).

I.5.2) TRATAMENTO CIRURGICO:

A adenomectomia seletiva transesfenoidal por técnica microcirúrgica, apesar de não representar a primeira opção terapêutica, é um método de tratamento considerado seguro e efetivo para remover um prolactinoma, preservando as funções hipofisárias. Entretanto, os resultados são influenciados pelo tamanho do tumor, níveis de PRL basal pré-operatórios e sintomatologia. Conforme publicações de várias séries neurocirúrgicas, o sucesso em normalizar os níveis de PRL é obtido em 75 a 80% dos casos de microadenoma e em 35 a 40% dos casos de macroadenoma. Se a PRL basal pré-operatória é inferior a 200ng/ml, pode ser esperado um sucesso em mais de 80% dos casos, o que diminui para 40% com valores superiores de PRL. Outros fatores como idade da paciente e tempo de doença, também tem importância prognóstica (Chapler,1985). A morbidade é pequena, ocorrendo diabetes insípido transitório em 20% dos pós-operatórios e permanente em 2% dos casos. O risco de infecção é mínimo. Com excessão de casos de grande macroadenomas com expansão supraselar, raramente ocorre comprometimento na secreção de GH, ACTH ou TSH.

O tratamento cirúrgico não é definitivo como pode sugerir. A recorrência de hiperprolactinemia se apresenta em graus variáveis em diferentes centros. Serri et al., em 1983, obtiveram 50% de recorrência em pacientes com microadenomas e 80% em pacientes com macroadenoma, enquanto Rodman et al., em 1984, obtiveram 8% de recorrência em microadenomas e 20% em macroadenomas. É difícil diferenciar quando a recorrência se deve a tumor residual, recidiva do tumor ou distúrbio no controle dopaminérgico sobre a secreção de PRL.

I.5.3) RADIOTERAPIA:

O tratamento radioterápico apresenta pouca importância no manejo dos prolactinomas, sendo indicado apenas em situações de exceção. Com a cobaltoterapia pituitária externa, o efeito antitumoral é inquestionável, entretanto a normalização dos níveis de PRL geralmente é parcial e se estabelece tardiamente, em média 30 meses após a irradiação (Schaison,1986). Esta demora constitui uma desvantagem, especialmente no tratamento de pacientes inférteis, além do risco de comprometimento da função pituitária.

Técnicas de radioterapia que empregam acelerador linear são mais efetivas, apresentam efeito mais rápido e com menores parafeitos, mesmo assim, sua indicação se reserva aos insucessos da neurocirurgia, com seqüela de insuficiência hipofisária e resistência a agentes dopaminérgicos (Chapler,1985).

I.6) HISTORICO:

Já no tempo de Hipócrates se suspeitava de uma relação entre amenorréia e galactorréia (Bryner,1977).

Observações feitas por Chiari et al., em 1855, e mais tarde por Frommel, em 1882, demonstraram esta associação em algumas mulheres após o parto - Síndrome de Chiari-Frommell (Bryner,1977).

Em 1909, Erdheim e Stumme observaram a presença de grandes células cromóforas na hipófise de mulheres grávidas, que chamaram células da gestação. Dos 118 casos estudados, 14 apresentavam formações adenomatosas. São os primeiros microadenomas descritos na literatura (Peillon & Bercovici,1986).

Em 1928, Stricker e Grueter realizaram a primeira demonstração de atividade lactogênica da hipófise anterior. Induziram a lactação em coelhas por injeção de extrato de hipófise anterior.

Em 1932, amenorréia e galactorréia não puerperal foi documentada por Ahumada e del Castillo (Bryner,1977). Forbes e col. em 1954, descreveram uma síndrome com amenorréia, galactorréia e diminuição de gonadotrofinas, associadas com lesão hipofisária ou hipotalâmica.

Em 1933, Riddle demonstrou que extratos purificados de hipófise anterior estimulam o crescimento de uma glândula em pombos, correspondente à glândula mamária dos mamíferos (Peillon & Bercovici, 1986).

Riddle foi também quem propôs o nome PROLACTINA, até hoje adotado, tanto para a espécie humana como animal.

Estes efeitos de extratos purificados de hipófise anterior foram considerados por muito tempo como método de dosagem biológica da PRL.

Em 1960, Pasteels e Meites estabeleceram o modo de regulação da PRL e a importância do controle inibidor hipotalâmico sobre esta regulação (Peillon & Bercovici, 1986).

Numa etapa seguinte, uma dúvida subsistiu na identidade da PRL humana, pois havia dificuldade em separá-la do GH pelos métodos químicos, fazendo acreditar que se tratava de um único hormônio, com atividade lactotrófica e somatotrófica. Esta dificuldade na separação e purificação da PRL e o GH se justifica pela similaridade na estrutura destes dois hormônios, porque o GH também tem ação lactogênica e porque este se encontra em quantidade abundante, quando comparado com a pequena quantidade de PRL estocada na hipófise. Diferentes argumentos foram escritos confirmando ou contrariando esta possibilidade.

Em 1970, Friesen e col., isolaram a PRL a partir de glândula pituitária humana e sua molécula foi identificada.

Em 1971 foi desenvolvido por Hwang, Guyda e Friesen, o radioimunoensaio específico para dosagem de PRL sérica, que é o método utilizado até o momento.

II) OBJETIVOS:

II.1) OBJETIVO GERAL:

Descrever as características clínicas, endocrinológicas e radiológicas em pacientes do sexo feminino e portadoras de hiperprolactinemia, antes do tratamento medicamentoso e compará-las com as características clínicas e endocrinológicas observadas na vigência de uso de acetato de noretisterona ou bromocriptina.

II.2) OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1) Descrever os achados de anamnese e exame físico relacionados com hiperprolactinemia.
- 2) Descrever os níveis hormonais basais e após diferentes estímulos em pacientes com hiperprolactinemia e compará-los com controles normoprolactinêmicas, sem hirsutismo ou alteração menstrual.
- 3) Descrever os achados de tomografia computadorizada de sela túrcica em mulheres com hiperprolactinemia e verificar a eventual associação com dados clínicos e avaliação hormonal.
- 4) Observar a resposta dos parâmetros clínicos e hormonais durante o tratamento medicamentoso da hiperprolactinemia com acetato de noretisterona ou bromocriptina.

III) METODOLOGIA:

III.1) PACIENTES:

Durante o período de junho do 1989 a dezembro de 1991, 51 pacientes foram encaminhadas à unidade de Endocrinologia Ginecológica do serviço de Endocrinologia do HCPA, por apresentarem hiperprolactinemia. Estas, eram procedentes de ambulatórios de ginecologia, endocrinologia ou dermatologia, onde a queixa primária era irregularidade menstrual, galactorréia, infertilidade, hirsutismo ou acne.

Todas as pacientes que preencheram os requisitos estabelecidos foram incluídas neste estudo. Os critérios de inclusão foram:

- * Hiperprolactinemia confirmada em duas ocasiões
- * Idade reprodutiva

Os critérios de exclusão foram:

- * Hipertensão arterial
- * Diabetes mérito
- * Hipercolesterolemia
- * Fator de risco vascular
- * Desejo imediato de gestar
- * Uso de drogas nos últimos três meses
- * Hipotireoidismo e hipertireoidismo
- * Acromegalia
- * Doença de Cushing

- Dez pacientes foram excluídas do grupo estudado porque:
- 2 apresentavam avaliação clínica e laboratorial compatível com climatério,
 - 6 não completaram o protocolo de investigação,
 - 1 fazia uso de bromocriptina,
 - 1 apresentava hiperprolactinemia de causa iatrogênica.

Apesar de todas as pacientes encaminhadas trazerem comprovação da existência de hiperprolactinemia, em oito não foi possível confirmar este achado. Estas foram submetidas ao mesmo protocolo de investigação das demais e estudadas em separado, agrupadas sob a denominação de HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA, ou GRUPO HP.

Assim, ficamos com um grupo de 33 pacientes que foram incluídas no estudo sob a denominação de HIPERPROLACTINEMIA ATUAL ou GRUPO HA.

Também foram submetidas a avaliação hormonal, 13 mulheres normais, com ciclos regulares e ovulatórios, normoprolactinêmicas, sem acne ou hirsutismo, e com função tireoideana normal, agrupadas sob a denominação de GRUPO CONTROLE.

III.2) AVALIAÇÃO CLÍNICA:

Após a confirmação da hiperprolactinemia, todas as pacientes foram avaliadas pela autora através do roteiro descrito a seguir:

ANAMNESE:

- dados de identificação e idade,
- níveis de PRL prévia e tempo de existência,
- investigação e tratamentos prévios,
- presença de galactorréia,
- uso de drogas,
- história menstrual, fertilidade, paridade,
- métodos anticoncepcionais utilizados,
- sintomas de expansão intracraniana,
 - antecedentes de hipertensão, hipercolesterolemia, distúrbio vascular, diabetes, tireoideopatia, obesidade, hirsutismo, acne.

EXAME FÍSICO:

- pressão arterial, peso, altura,
- avaliação do hirsutismo pelo escore de Ferriman
- avaliação clínica da acne,
- palpação da tireóide,
- exame de mamas, pesquisa de galactorréia,
- exame ginecológico.

Após o término desta avaliação clínica, as pacientes eram orientadas sobre os exames que faziam parte do protocolo de investigação, estes eram marcados conforme o padrão menstrual individual e era solitado o registro de temperatura basal para aquelas que ciclavam.

III.3) AVALIAÇÃO LABORATORIAL:

III.3.1) Avaliação metabólica:

As seguintes dosagens foram realizadas rotineiramente, no laboratório de Bioquímica do HCPA: glicemia de jejum e duas horas após ingestão de 75 gramas de glicose, triglicérides, colesterol total e HDL.

III.3.2) Avaliação hormonal basal:

Foram realizadas as seguintes dosagens: prolactina (pool de 3 amostras), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), testosterona (T), androstenediona (A), hormônio do crescimento (GH), triiodotironina (T3), tiroxina (T4), tireotrofina (TSH) e estradiol (E2), coletados entre o primeiro e o décimo dia do ciclo menstrual, entre 8 e 10 horas, após jejum de 8 horas.

As três amostras para dosagem de PRL, foram coletadas através de cateter endovenoso heparinizado, após repouso de 20 minutos e com intervalo de 20 minutos entre cada amostra.

III.3.3) Avaliação hormonal estimulada:

Realizamos o teste da resposta da PRL ao hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e das gonadotrofinas ao estímulo do hormônio liberador de gonadotrofinas (LHRH), através de dosagens séricas de PRL e TSH aos 0, 30 e 60 minutos após a administração EV de 200 µg de TRH, fornecido pelo laboratório de biofísica da Escola Paulista de Medicina e dosagens séricas de LH e FSH aos 0, 30, 60 e 90 minutos após a administração EV de 200 µg de LHRH (RELISORM - SERONO). Os dois testes foram realizados concomitantemente, na fase folicular do ciclo menstrual (entre primeiro e décimo dia do ciclo), ou em qualquer momento nas pacientes em amenorréia, entre 8 e 10 horas, após jejum de 8 horas, iniciando-se as coletas após 20 minutos da instalação de cateter venoso heparinizado.

As determinações hormonais foram processadas no laboratório de Radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, utilizando-se kits comerciais, conforme especificações abaixo:

EXAME	VARIAÇÃO INTRA-ENSAIOS	VARIAÇÃO ENTRE-ENSAIOS	MÉTODO	MARCA
LH	5,5 %	6,8 %	IRMA	SERONO
FSH	5,4 %	10,8 %	IRMA	SERONO
PRL	5,8 %	10,2 %	IRMA	SERONO
TSH	4,0 %	8,9 %	IRMA	SERONO
T3	7,8 %	13,0 %	RIE	ABBOTT
T4	4,3 %	8,9 %	RIE	ABBOTT
E2	7,0 %	16,0 %	RIE	DPC
T	6,5 %	15,2 %	RIE	DPC
A	10,0 %	18,9 %	RIE	DPC
GH	5,1 %	11,2 %	IRMA	FARMACIA
P	6,4 %	16,8 %	RIE	DPC

DPC - DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION

RIE - RADIOIMUNOENSAIO

IRMA - ENSAIO IMUNORADIOMÉTRICO

III.3.4) Diagnóstico de ovulação:

O diagnóstico de ovulação foi realizado através da observação do registro de temperatura basal e dosagens de progesterona sérica seriada, com coletas no quarto, sexto e oitavo dia após a elevação da temperatura.

III.4) AVALIAÇÃO RADIOLOGICA:

Todas as pacientes foram submetidas a tomografia computadorizada (TC) de sela túrcica, realizada em tomógrafo de terceira geração, modelo SOMATOM DR (SIEMENS), no setor de radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Segundo os resultados da avaliação radiológica, as pacientes foram divididas em quatro grupos:

- GRUPO I - pacientes cuja TC de sela túrcica não evidenciou alterações.
- GRUPO II - pacientes com evidências radiológicas de adenoma hipofisário menor ou igual a 10mm (MICROADENOMA).
- GRUPO III- pacientes com evidências radiológicas de adenoma hipofisário maior que 10mm (MACROADENOMA).
- GRUPO IV - pacientes com TC de sela túrcica compatível com sela vazia.

III.5) TRATAMENTO:

As pacientes que apresentaram TC de sela túrcica normal ou com evidências de microadenoma (grupos I e II), foram divididas através de sorteio -escala de números aleatórios-, em um grupo que recebeu acetato de noretisterona 10 mg/dia do quinto ao vigésimo-quinto dia do ciclo (GRUPO A) e outro, que recebeu bromocriptina 5 mg/dia, de forma contínua (GRUPO B). Na possibilidade de ausência de menstruação após o término de cada ciclo de acetato de noretisterona, as pacientes eram orientadas a reiniciar a medicação após 7 dias de pausa.

As pacientes portadoras de macroadenoma ou sela vazia receberam bromocriptina da mesma forma que as pacientes do GRUPO B, porém em doses variadas conforme a resposta clínica, e embora continuassem sob acompanhamento, foram excluídas deste estudo, sob o aspecto de tratamento.

Após tres meses de tratamento, ou seja, na fase foli- cular do quarto ciclo, repetimos a avaliação clínica e labo- ratorial realizada inicialmente. Das 26 pacientes incluídas nos grupos I e II, 18 completaram a reavaliação na vigência de tratamento, sendo 9 usuárias de acetato de noretisterona (GRUPO A) e 9 usuárias de bromocriptina (GRUPO B). Nestes dois grupos comparamos os achados da avaliação ini- cial com os obtidos durante o uso da medicação, de maneira a constituir dois grupos de amostras pareadas do tipo antes- depois.

III.6) ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Considerando que analisamos variáveis que não seguem a curva de distribuição normal, utilizamos o teste de Kruskal-Wallis para a análise estatística. Nas poucas situações que não se adequavam aos critérios deste teste utilizamos o teste exato de Fisher, sempre com referência no texto.

Para a avaliação de correlação entre variáveis, utilizamos a análise de Spearman.

Na análise dos resultados relativos a tratamento, como se tratava de amostras pareadas, utilizamos o teste de t para amostras pareadas e o teste de Wilcoxon em todas as comparações.

III.7) DELINEAMENTO DE PESQUISA:

O delineamento da pesquisa é o de um estudo descritivo.

IV) RESULTADOS:

Neste capítulo, apresentaremos inicialmente os resultados obtidos na confirmação da hiperprolactinemia, por ser este o primeiro passo da investigação. A seguir, descreveremos os demais resultados divididos em: aspectos clínicos, aspectos radiológicos e perfil hormonal obtidos na investigação, além dos resultados observados em função do tratamento.

IV.1) PROLACTINA BASAL:

Conforme citação em material e métodos, foram estudados três grupos: pacientes encaminhadas por hiperprolactinemia em que esta se confirmou foram agrupadas sob a denominação de hiperprolactinemia atual (HA), pacientes encaminhadas por hiperprolactinemia, nas quais não foi possível a confirmação deste diagnóstico foram agrupadas sob a denominação de hiperprolactinemia prévia (HP) e pacientes sem hiperprolactinemia ou qualquer distúrbio hormonal, que apresentavam ciclos regulares, denominamos grupo controle (CO).

No grupo HA, os valores de PRL sérica basal variaram de 26 a 250ng/ml, com média de 90,79ng/ml e CV de 74,13%. Tanto médias como medianas não diferem estatisticamente entre o grupo HP e o grupo controle, mas apresentam diferença quando comparados com pacientes com hiperprolactinemia atual (p -value=0,0001) TABELA 3.

TABELA 3: PROLACTINA BASAL EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL, HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA E EM GRUPO CONTROLE. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991 .

GRUPO	MÉDIA (ng/ml)	DP (ng/ml)	MEDIANA (ng/ml)	R (ng/ml)	CV (%)
HA (n=33)	90,79	67,31	68,00	26-250	74,13
HP (n=8)	15,75	04,56	16,00	07- 21	28,95
CO (n=13)	13,69	05,91	12,00	04- 25	43,17
TOTAL	61,11	64,47	31,00	04-250	105,50

NOTA: DP = desvio padrão
R = amplitude

Na FIGURA 1 está representada a distribuição das pacientes hiperprolactinêmicas, segundo níveis de PRL basal. Observamos que 72,72% destas, apresentam valores inferiores a 100ng/ml, o que confere uma característica assimétrica à curva de distribuição da PRL, com predomínio de pacientes com hiperprolactinemia leve, neste grupo estudado.

IV.2) PERFIL CLINICO:

IV.2.1) IDADE:

A idade das pacientes com hiperprolactinemia atual variou de 15 a 44 anos, de 19 a 37 anos nas pacientes com hiperprolactinemia prévia e de 19 a 43 anos no grupo controle. Conforme resultados da TABELA 4, observa-se uma semelhança entre as idades médias nos tres grupos, assim como na sua variabilidade (p "value"=0,6823).

TABELA 4: IDADE DAS PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL, HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA E NO GRUPO CONTROLE. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

GRUPO	MÉDIA (anos)	DP (anos)	MEDIANA (anos)	CV (%)
HA (n=33)	28,15	7,21	27,00	25,61
HP (n= 8)	30,25	6,65	33,50	21,98
CO (n=13)	28,31	8,16	26,00	28,82
TOTAL	28,50	7,27	28,00	25,50

NOTA: DP = desvio padrão
CV = coeficiente de variação

Considerando apenas o grupo com hiperprolactinemia atual, e categorizando segundo faixas etárias, observamos maior concentração de pacientes entre os 26 e 30 anos, conforme está ilustrado na FIGURA 2.

Figura 1: Frequência relativa da variável prolactina basal em pacientes com hiperprolactinemia atual.

Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991

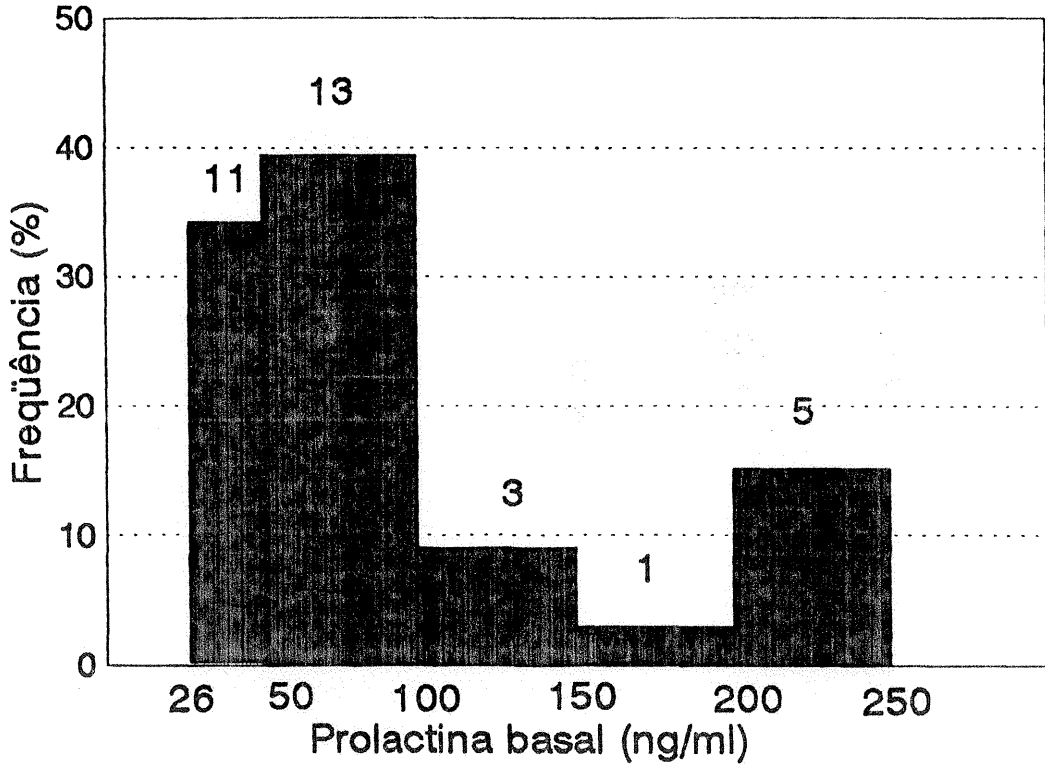
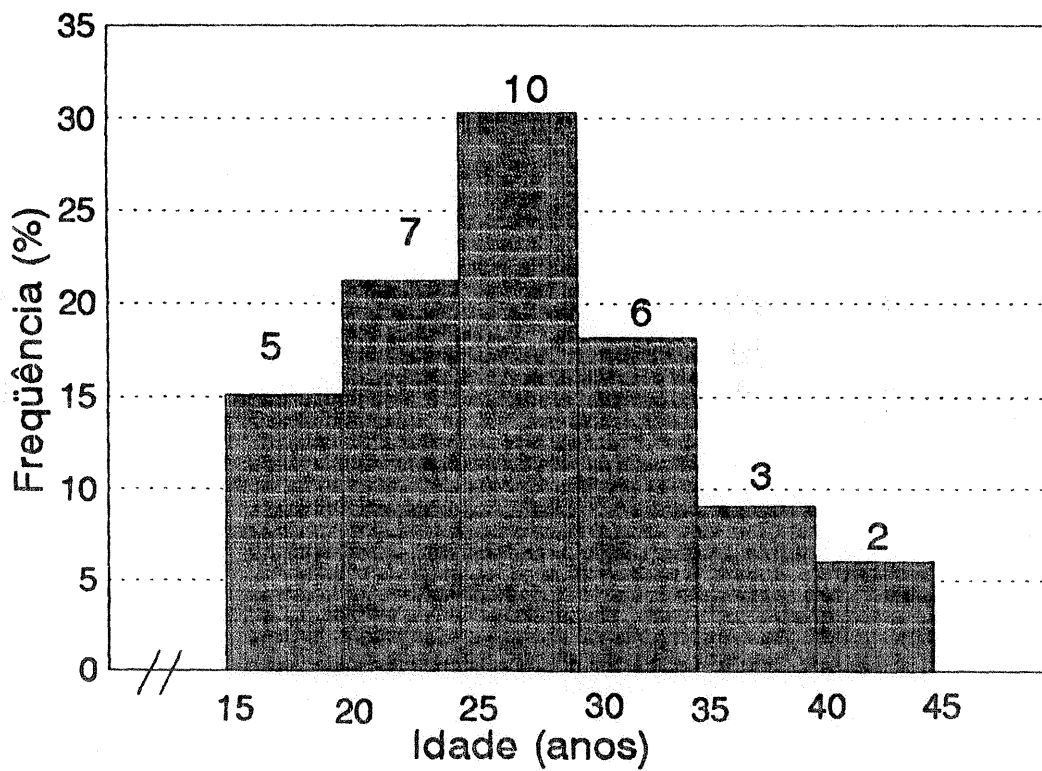


Figura 2: Freqüências relativas da variável idade no grupo com hiperprolactinemia atual.

Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.



IV.2.2) TEMPO DE DOENÇA:

Consideramos como tempo de doença, o tempo decorrido (em anos) entre o aparecimento do primeiro sintoma relacionado com hiperprolactinemia e o momento da consulta. Analisamos esta variável apenas no grupo com hiperprolactinemia atual, uma vez que nas pacientes com hiperprolactinemia prévia, podíamos determinar o momento inicial da sintomatologia, mas não tínhamos como determinar o momento de normalização dos níveis de PRL.

No grupo estudado, este tempo variou de 1 a 19 anos, com média de 6,91 anos, DP de 5 anos, mediana de 5 anos e coeficiente de variação de 72,35%. Mais de 50% das pacientes tem sintomatologia há um período inferior a 5 anos, a partir de então, a frequência relativa é decrescente (FIGURA 3).

IV.2.3) PRIMEIRO SINTOMA:

O primeiro sintoma relacionado com hiperprolactinemia mais frequentemente observado pela paciente foi alteração no ciclo menstrual, o que ocorreu em 54,50% dos casos, seguido por galactorrêia em 36,40% das pacientes. Nas demais, a primeira alteração referida foi hirsutismo (6,10%) ou cefaléia (3,00%) FIGURA 4.

IV.2.4) TRATAMENTO PRÉVIO:

Entre as pacientes com hiperprolactinemia atual, 14 (42,4%) já haviam se submetido a tratamento clínico previamente. O tempo deste tratamento variou de 1 a 72 meses, com média de 18,79 meses, desvio padrão de 22,87 meses e mediana de 6 meses, portanto com alta variabilidade (FIGURA 5).

No grupo com hiperprolactinemia prévia, apenas duas pacientes já haviam sido tratadas clinicamente, uma por um período de 2 meses e outra por 3 anos.

Figura 3: Freqüência relativa do tempo de doença em pacientes com hiperprolactinemia atual.
Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.

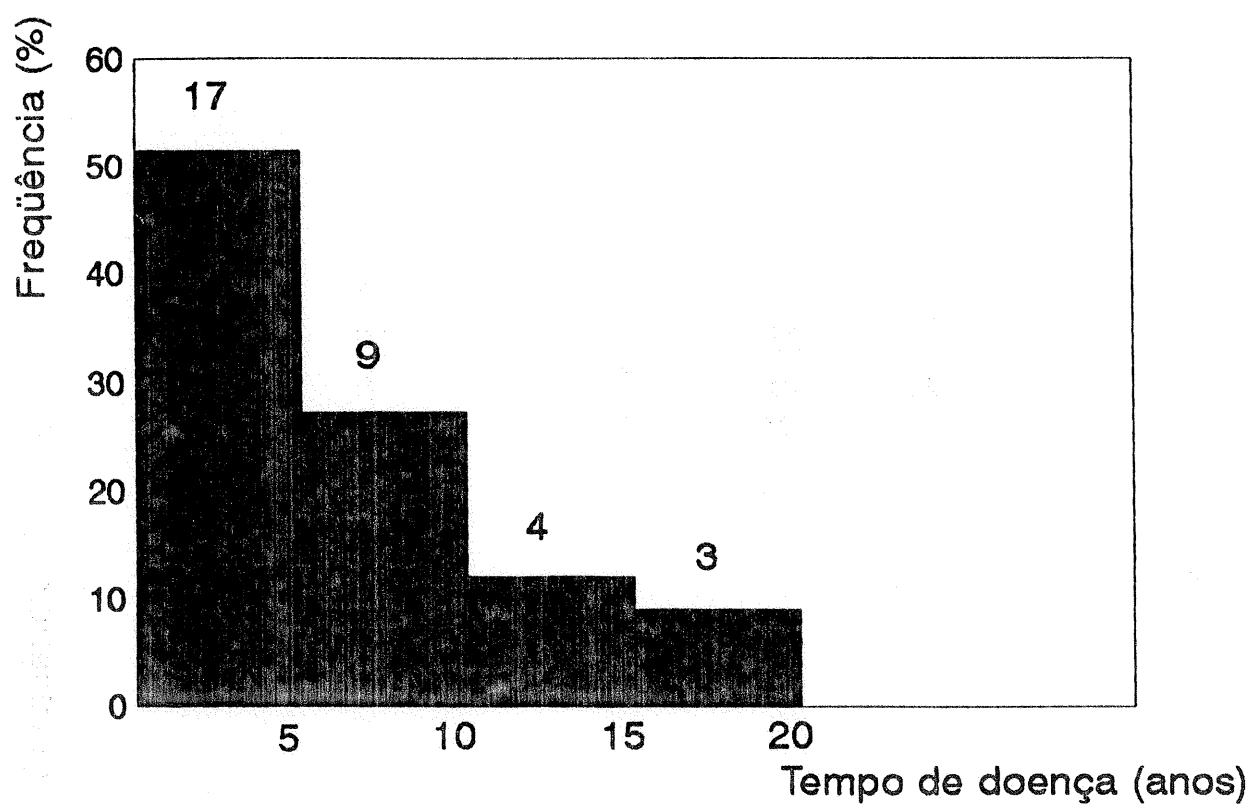
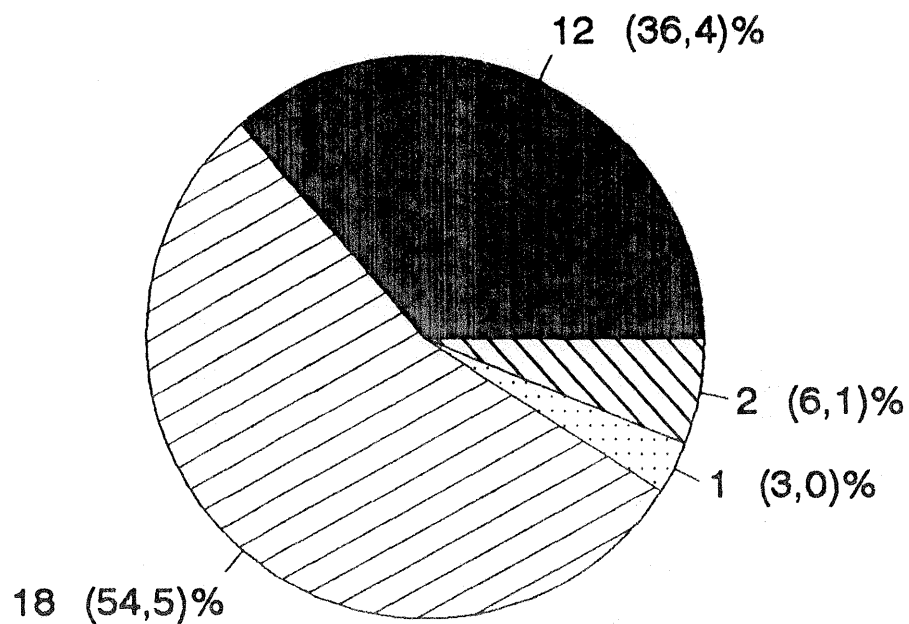


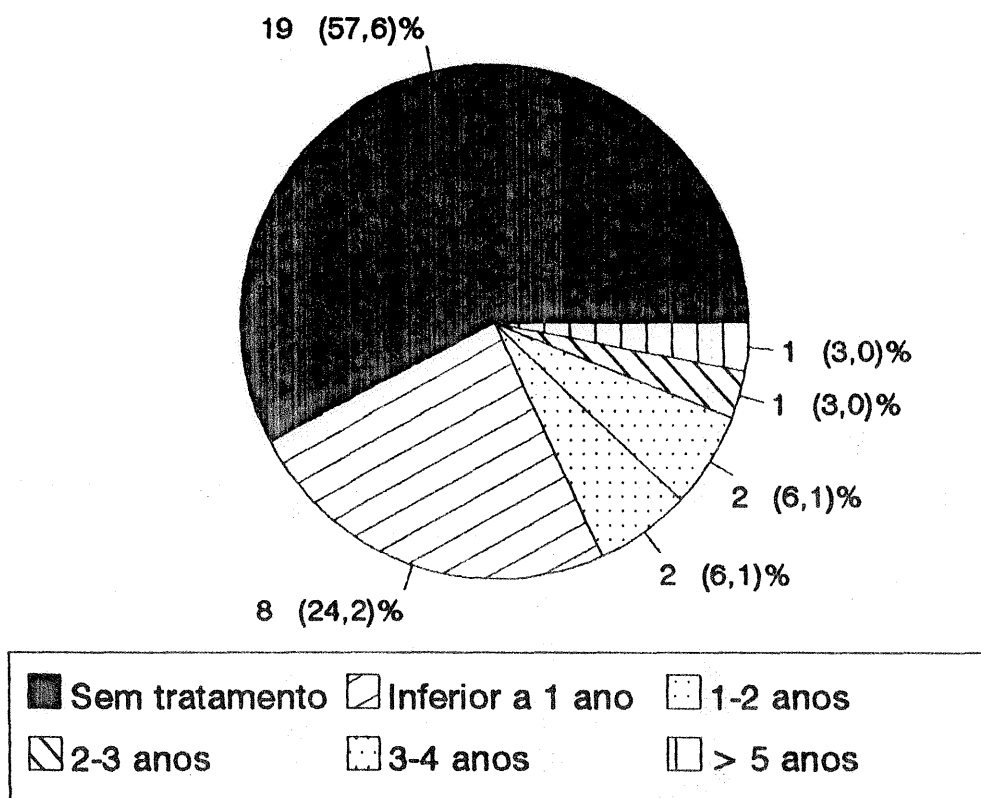
Figura 4: Frequência relativa do primeiro sintoma referido por pacientes com hiperprolactinemia atual
Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.



■ Galactorrhea □ Alteração menstrual □ Cefaléia ▨ Hirsutismo

Figura 5: Tempo de tratamento prévio em pacientes com hiperprolactinemia atual.

Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.



IV.2.5) SINAIS E SINTOMAS:

Sendo a hiperprolactinemia um achado laboratorial, somente é detectada quando algum sinal ou sintoma se manifesta e leva a paciente a procurar recurso médico. O conhecimento da sintomatologia e achados de exame físico constitui portanto, o passo inicial no estudo deste distúrbio hormonal.

A frequência dos sinais e sintomas neste grupo de pacientes portadoras de hiperprolactinemia é apresentada na TABELA 5.

TABELA 5: FREQUENCIA DE SINAIS E SINTOMAS EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCFA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

SINAIS E SINTOMAS	FREQUENCIA ABSOLUTA	FREQUENCIA RELATIVA (%)
ALTERAÇÃO DE CICLO MENSTRUAL	29	87,87
GALACTORRÉIA	21	63,63
INFERTILIDADE	14	42,42
CEFALÉIA	13	39,39
OBESIDADE	11	33,33
TONтура	10	30,30
HIRSUTISMO	7	21,21

IV.2.5.1) ALTERAÇÃO DO CICLO MENSTRUAL:

Entre as pacientes com hiperprolactinemia atual, apenas 4 apresentavam ciclos regulares, ou seja, 87,88% apresentavam algum tipo de modificação no seu padrão menstrual. A alteração mais frequentemente observada foi amenorréia, seguida de oligomenorréia.

O grupo com hiperprolactinemia prévia, também apresentou alta incidência de alteração menstrual: 62,5%, o que não difere significativamente do observado no grupo anterior (p "value"= 0,1202 pelo teste exato de Fisher). Entretanto, estas alterações foram mais brandas no grupo HP, como pode ser observado na TABELA 6.

TABELA 6: FREQUENCIA DE PADRÕES DE CICLO MENSTRUAL EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL E PRÉVIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCFA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

PADRÃO MENSTRUAL	HIPERPROLACTINEMIA ATUAL N(%)	HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA N(%)
CICLOS REGULARES	4 (12,12%)	3 (37,5%)
CICLOS IRREGULARES	5 (15,15%)	3 (37,5%)
OLIGOMENORRÉIA	9 (27,27%)	1 (12,5%)
AMENORRÉIA	15 (45,45%)	1 (12,5%)
TOTAL	33 (100%)	8 (100%)

IV.2.5.2) GALACTORRÉIA:

Galactorréia foi detectada em 21 pacientes (63,63%) com hiperprolactinemia atual, sendo espontânea em apenas 4 casos. No grupo com hiperprolactinemia prévia, 4 pacientes (50%) apresentaram galactorréia ao exame físico. Não existe diferença estatística entre os dois grupos, quanto à presença de galactorréia (p"value"= 0,3743 pelo teste exato de Fisher).

IV.2.5.3) INFERTILIDADE:

Consideramos infertilidade a ausência de gestação em um período superior a um ano, com atividade sexual regular e sem anticoncepção. No grupo com hiperprolactinemia atual, das 22 pacientes que se expuseram ao risco de gestação, 14 (63,60%) apresentaram infertilidade. No grupo com hiperprolactinemia prévia, das 5 pacientes que já haviam tentado engravidar, 3 (60,00%) apresentaram infertilidade. Não houve diferença estatística entre os dois grupos quanto a ocorrência de infertilidade (p"value"= 0,6285 pelo teste exato de Fisher).

IV.2.5.4) CEFALÉIA:

Cefaléia intensa e quase diária, com características variáveis, foi referida por 13 pacientes com hiperprolactinemia atual (39,39%). No grupo com hiperprolactinemia prévia, esta queixa foi referida por 4 pacientes (50,00%). Não houve diferença estatística quanto à presença de cefaléia entre os dois grupos (p"value"= 0,4366 pelo teste exato de Fisher).

IV.2.5.5) OBESIDADE:

Para avaliar a incidência de obesidade, utilizamos o índice de massa corporal (IMC). Os resultados estão representados na TABELA 7.

TABELA 7: INDICE DE MASSA CORPORAL (IMC) EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL, HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA E EM GRUPO CONTROLE. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

GRUPO	AMPLITUDE	IMC (Kg/m ²)		MEDIANA
		MÉDIA	DP	
HA (n=33)	18,4-32,90	24,04	3,72	23,50
HP (n=8)	18,3-25,30	21,74	2,45	21,40
CO (n=13)	18,2-30,77	22,79	4,53	21,40
TOTAL	18,2-32,90	23,47	3,78	22,80

NOTA: DP = desvio padrão

Consideramos como indicativo de obesidade, o achado de IMC maior que 25, o que foi observado em 11 pacientes (33,33%) no grupo com hiperprolactinemia atual, em uma no grupo com hiperprolactinemia prévia (12,50%) e em três pacientes (23,08%) do grupo controle. Utilizando o teste de Kruskal-Wallis, não detectamos diferença estatisticamente significativa quanto ao IMC (p"value"= 0,2347) e ocorrência de obesidade (p"value"= 0,3548) entre os três grupos.

IV.2.5.6) TONTURA:

Tontura foi referida por 10 pacientes (30,30%) portadoras de hiperprolactinemia atual e por 3 pacientes (37,5%) do grupo com hiperprolactinemia prévia. Não houve diferença estatística entre os dois grupos (p"value"= 0,4988 pelo teste exato de Fisher).

IV.2.5.7) HIRSUTISMO:

Todas as pacientes se submeteram a avaliação do grau de severidade do hirsutismo pelo índice de Ferrimann e os resultados estão representados na TABELA 8.

TABELA 8: ACHADOS NO ÍNDICE DE FERRIMANN EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL, HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA E EM GRUPO CONTROLE. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

GRUPO	ÍNDICE DE FERRIMANN			
	AMPLITUDE	MÉDIA	DP	MEDIANA
HA (n=33)	2-29	9,39	8,00	6
HP (n=8)	4-27	7,87	8,21	5
CO (n=13)	3-10	5,38	2,06	5

NOTA: DP = desvio padrão

Consideramos como hirsutismo, o achado de um índice superior a 12, o que foi observado em 7 pacientes (21,21%) no grupo com hiperprolactinemia atual, em 1 paciente (12,5%) no grupo com hiperprolactinemia prévia e em nenhuma das 13 pacientes do grupo controle. Os valores dos escores medianos nos três grupos foram muito próximos. Segundo o teste de Kruskal-Wallis, os três grupos não diferem estatisticamente, quanto aos valores do índice de Ferrimann (p"value"=0,5994).

IV.2.5.8) ALTERAÇÃO VISUAL:

Nenhuma paciente com hiperprolactinemia atual ou prévia referiu alteração visual. Apesar disto, realizamos campimetria nas 5 pacientes portadoras de macroadenoma hipofisário, e em 3 observamos alguma alteração sugestiva de compressão do nervo óptico. Destas, uma paciente foi tratada cirurgicamente, uma apresentou normalização da campimetria com tratamento clínico com bromocriptina e uma ainda não realizou reavaliação.

IV.3) PERFIL RADIOLOGICO:

Todas as 33 pacientes portadoras de hiperprolactinemia se submeteram a TC de sela túrcica. Mais de 50% das pacientes não apresentaram alterações detectáveis à tomografia. Em 7 pacientes (21,2%) detectamos imagens compatíveis com microadenoma. em 5 pacientes (15,1%) detectamos macroadenoma e em 2 (6,1%) detectamos sela vazia.

No grupo com hiperprolactinemia prévia, 6 das 8 pacientes também realizaram avaliação radiológica. Em 3 pacientes (50,0%) não detectamos alterações tomográficas de sela túrcica e nas 3 pacientes restantes (50,0%) detectamos imagem compatível com microadenoma.

Os resultados estão representados na TABELA 9.

TABELA 9: ACHADOS EM TOMOGRAFIA DE SELA TURCICA EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL E COM HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

TC DE SELA TURCICA	HIPERPROLACTINEMIA	HIPERPROLACTINEMIA
	ATUAL N (%)	PRÉVIA N (%)
NORMAL	19 (57,6)	3 (50,0)
MICROADENOMA	7 (21,2)	3 (50,0)
MACROADENOMA	5 (15,1)	0
SELA VAZIA	2 (06,1)	0
TOTAL	33 (100,0)	6 (100,0)

IV.4) PERFIL HORMONAL:

IV.4.1) AVALIAÇÃO HORMONAL BASAL DO GRUPO COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL, HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA E GRUPO CONTROLE

Todas as pacientes foram submetidas a avaliação hormonal basal e não observamos diferença significativa entre o grupo com hiperprolactinemia atual, hiperprolactinemia prévia e grupo controle quanto aos níveis plasmáticos de nenhum hormônio além da PRL (TABELA 10).

No grupo controle foram obtidas apenas dosagens de T, A, E2, LH e FSH (TABELA 12).

TABELA 10: AVALIAÇÃO HORMONAL BASAL NO GRUPO COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL, HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA E GRUPO CONTROLE. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCFA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

HORMONIO	HA (N=33)		HP (N=8)		CO (N=13)		p "value"
	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	
T3 ng%	121,8	120,5	106,7	103,0			0,2886
T4 Ug%	8,1	7,9	8,7	9,1			0,2640
TSH mUI/ml	2,7	2,5	2,7	2,7			0,6951
T ng/ml	0,9	0,6	0,5	0,4	0,5	0,4	0,2177
A ng/ml	3,9	3,2	2,7	2,7	2,5	2,1	0,0780
E2 pg/ml	58,1	36,0	44,0	47,0	65,9	72,0	0,1635
FSH mUI/ml	5,7	5,4	7,0	6,2	6,8	6,0	0,2413
LH mUI/ml	3,9	2,8	3,1	3,4	3,5	2,8	0,9612

TABELA 11: AVALIAÇÃO HORMONAL BASAL NO GRUPO COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL E HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

HORMONIO	HA (n=33)			HP (n=8)		
	DP	R	CV	DP	R	CV
T3	27,6	80,0-199,0	22,7	32,6	65,0-156,0	30,5
T4	1,6	3,8- 11,3	19,7	1,9	5,1- 11,2	21,8
TSH	1,3	0,1- 5,7	48,1	0,5	2,0- 3,6	18,5
T	0,9	0,2- 5,0	100,0	0,3	0,2- 0,9	60,0
A	3,3	1,1- 20,0	84,6	0,8	1,4- 3,8	29,6
E2	53,0	16,0-210,0	91,2	16,6	20,0- 65,0	37,7
FSH	2,8	0,4- 13,5	49,1	3,0	4,5- 13,0	42,8
LH	3,6	0,3- 15,7	92,3	1,3	1,3- 4,5	41,9

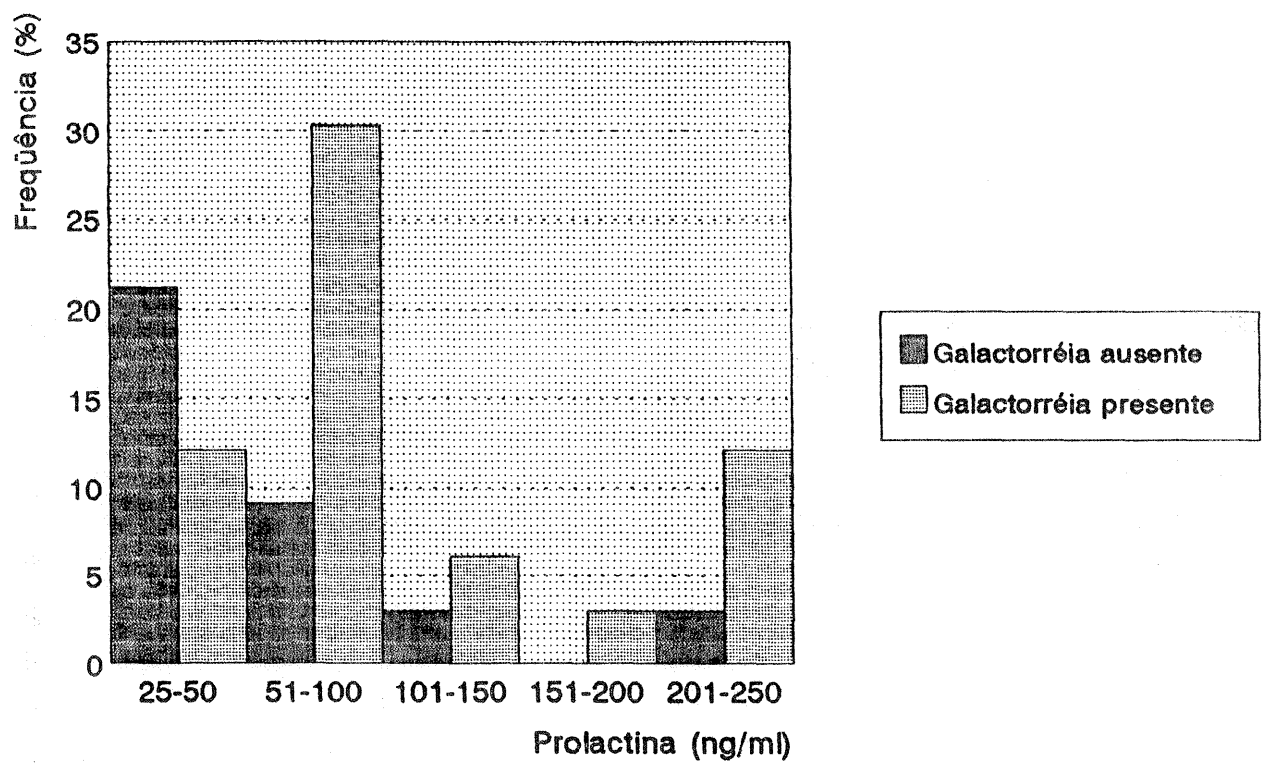
NOTA: DP = desvio padrão
R = amplitude
CV = coeficiente de variação (%)

TABELA 12: AVALIAÇÃO HORMONAL BASAL EM PACIENTES DO GRUPO CONTROLE. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

HORMONIO	MÉDIA	DP	R	CV	MEDIANA
T (ng/ml)	0,5	0,3	0,1- 1,4	62,9	0,4
A (ng/ml)	2,5	1,4	0,5- 5,0	55,2	2,1
E2 (pg/ml)	65,9	30,1	26,0-119,0	45,7	72,0
FSH (mUI/ml)	6,8	2,3	3,2- 11,0	34,4	6,0
LH (mUI/ml)	3,5	1,9	2,0- 7,6	50,0	2,8

NOTA: DP = desvio padrão
R = amplitude
CV = coeficiente de variação (%)

Figura 6: Comparação entre níveis de prolactina basal e presença de galactorréia em pacientes com hiperprolactinemia atual. Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.



IV.5) COMPARAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS: SINAIS, SINTOMAS, AVALIAÇÃO RADIOLOGICA E HORMONAL BASAL NO GRUPO DE PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL:.

IV.5.1) COMPARAÇÃO ENTRE NIVEIS DE PROLACTINA BASAL E OUTRAS VARIÁVEIS:

Comparamos os níveis de PRL basal com outras variáveis como presença de galactorréia, infertilidade, padrão menstrual, achados de TC de sela túrcica e nível estrogênico, com a finalidade de identificar a presença ou não de associação

Existe maior prevalência de galactorréia entre as pacientes com níveis mais elevados de PRL basal. Conforme ilustra a FIGURA 6, a partir de 50ng/ml de prolactinemia, observamos maior prevalência de galactorréia em todos os grupos. Utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis, comprovamos diferença significativa estatisticamente (p"value"= 0,0361). Portanto, neste grupo estudado observamos associação entre níveis de PRL basal e presença de galactorréia.

Quanto ao padrão menstrual, observamos uma tendência de encontrarmos alterações mais graves entre as pacientes com níveis mais elevados de PRL basal. Conforme podemos observar na TABELA 13, todas as pacientes com PRL superior a 150ng/ml encontram-se em amenorréia.

TABELA 13: COMPARAÇÃO ENTRE NIVEIS DE PROLACTINA BASAL E PADRÃO MENTRUAL EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

PROLACTINA BASAL (ng/ml)	CICLOS REGULARES N(%)	CICLOS IRREGULARES N(%)	AMENORRÉIA N(%)	TOTAL N(%)
26 a 50	2 (18,2)	5 (45,4)	4 (36,4)	11 (100,0)
51 a 100	2 (15,4)	7 (53,8)	4 (30,8)	13 (100,0)
101 a 150	0	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)
151 a 200	0	0	1 (100,0)	1 (100,0)
201 a 250	0	0	5 (100,0)	5 (100,0)
TOTAL	4 (12,1)	14 (42,4)	15 (45,5)	33 (100,0)

Quando observamos médias e medianas dos valores de PRL basal com as pacientes agrupadas segundo o padrão menstrual, observamos valores crescentes de PRL a medida que o comprometimento da alteração menstrual se agrava (TABELA 14). Apesar disto, não foi possível demonstrar estatisticamente associação entre níveis de PRL basal e padrão menstrual (p "value" $=0,1504$).

TABELA 14: COMPARAÇÃO ENTRE NÍVEL DE PROLACTINA BASAL E PADRÃO MENSTRUAL EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

PADRÃO MENSTRUAL	PRL BASAL (ng/ml)		
	MÉDIA	DP	MEDIANA
REGULAR	54,75	28,14	51,00
IRREGULAR	64,79	30,46	59,50
AMENORRÉIA	124,67	83,95	93,00

Também não observamos associação demonstrável estatisticamente entre infertilidade e níveis de PRL basal (p "value" $= 0,2192$). Entretanto, nenhuma das pacientes com PRL basal acima de 100 ng/ml e que se expos ao risco de gestação, apresentou fertilidade preservada (TABELA 15).

TABELA 15: INCIDENCIA DE INFERTILIDADE SEGUNDO NÍVEIS DE PRL BASAL, EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

PROLACTINA BASAL (ng/ml)	FERTILIDADE		TOTAL N (%)
	PRESERVADA N (%)	INFERTILIDADE N (%)	
26 a 50	2 (40,0)	3 (60,0)	5 (100,0)
51 a 100	6 (50,0)	6 (50,0)	12 (100,0)
101 a 150	0	2 (100,0)	2 (100,0)
151 a 200	0	1 (100,0)	1 (100,0)
201 a 250	0	2 (100,0)	2 (100,0)
TOTAL	8 (36,4)	14 (63,6)	22 (100,0)

Apesar das médias dos valores de PRL basal se apresentarem de forma crescente entre pacientes com TC normal, microadenoma e macroadenoma, não observamos associação significativa entre achados de TC de sela túrcica e níveis de PRL basal (p "value"=0,2613) FIGURA 7. No grupo estudado, toda paciente com PRL basal superior a 200ng/ml apresentou alterações tomográficas compatíveis com tumor (FIGURA 7). Nesta análise, foram excluídos os dois casos de sela vazia, que apresentaram PRL basal de 31 e 201 ng/ml, respectivamente.

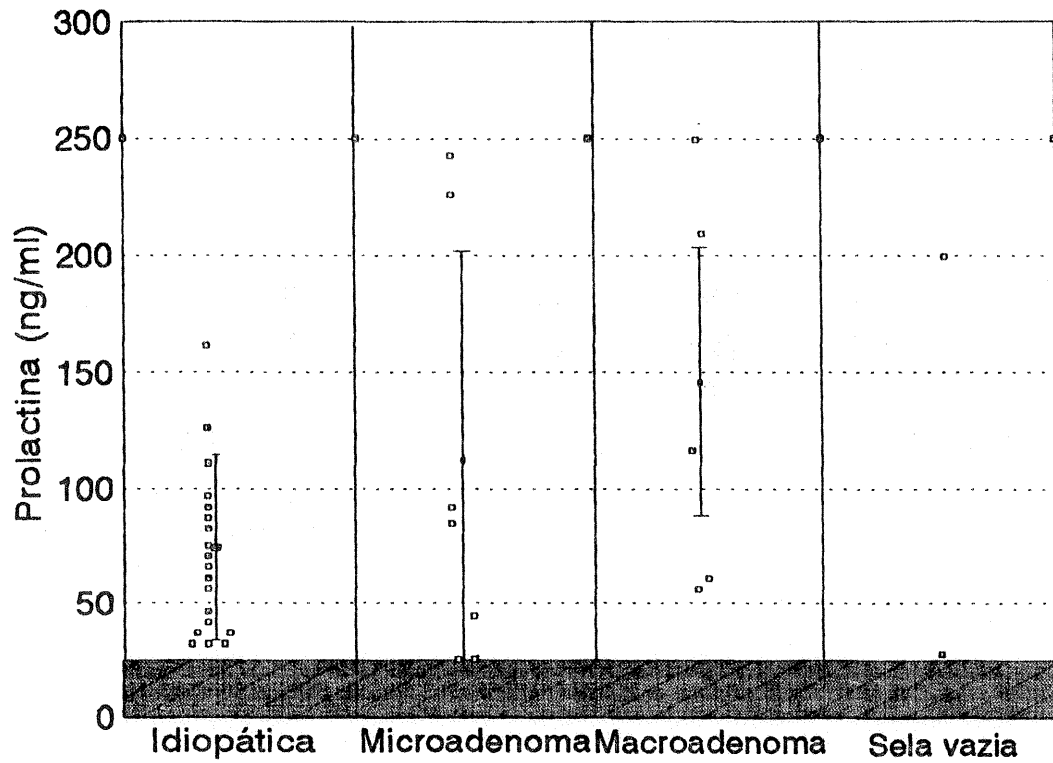
Portanto, a dosagem de PRL basal não parece ter valor discriminativo entre presença ou ausência de tumor quando analisamos dados isoladamente, devido à grande variabilidade dos achados.

Na tentativa de encontrarmos um ponto de corte nos valores de PRL basal, capaz de sugerir a presença ou não de micro ou macroadenoma, testamos os valores de 100 e 200ng/ml. No grupo estudado, o corte em 100ng/ml não permitiu diferença estatística entre os dois grupos resultantes (p "value"= 0,1192 pelo teste exato de Fisher). Entretanto, o corte em 200ng/ml apresentou poder discriminativo entre presença ou não de tumor (p "value"= 0,0157 pelo teste exato de Fisher) TABELA 16.

TABELA 16: ACHADOS DE TC DE SELA TURCICA, SEGUNDO NIVEIS DE PRL BASAL, COM PONTO DE CORTE EM 200ng/ml, EM PACIENTES PORTADORAS DE HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

PROLACTINA (ng/ml)	TC NORMAL N(%)	TC COM ADENOMA N(%)	TOTAL N(%)
26 a 200	19 (100,0)	8 (66,7)	27 (87,1)
201 a 250	0	4 (33,3)	4 (12,9)
TOTAL	19 (100,0)	12 (100,0)	31 (100,0)

Figura 7: Achados de TC de sela túrcica segundo níveis de prolactina basal em pacientes com hiperprolactinemia.
Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991



Observamos uma tendência de encontrarmos valores mais altos de estradiol entre as pacientes com valores mais baixos de prolactina. (TABELA 17). Entretanto, não foi possível demonstrar estatisticamente correlação entre níveis de PRL basal e E2 neste grupo de pacientes hiperprolactinêmicas (p "value" $=0,5000$). Dado que o coeficiente de correlação foi negativo ($r=-0,17$), sugere uma tendência de relação inversa entre níveis de PRL e E2.

TABELA 17: ASSOCIAÇÃO ENTRE PROLACTINA E ESTRADIOL BASAL EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

PROLACTINA (ng/ml)	ESTRADIOL (pg/ml)				TOTAL
	-30	31-60	61-90	90-	
26-50	1	7	1	2	11
51-100	3	8	0	2	13
101-150	1	1	1	0	3
151-200	0	1	0	0	1
201-250	2	1	1	0	4
TOTAL	7	18	3	4	32

Quando utilizamos o ponto de corte do E2 em 30pg/ml, para identificarmos as pacientes hipoestrínicas, encontramos uma diferença significativa estatisticamente em relação às demais pacientes, quanto aos níveis de PRL basal (p "value" $=0,0437$) TABELA 18.

TABELA 18: ASSOCIAÇÃO ENTRE NIVEIS DE PROLACTINA E ESTRADIOL BASAL INFERIOR E SUPERIOR A 30pg/ml EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

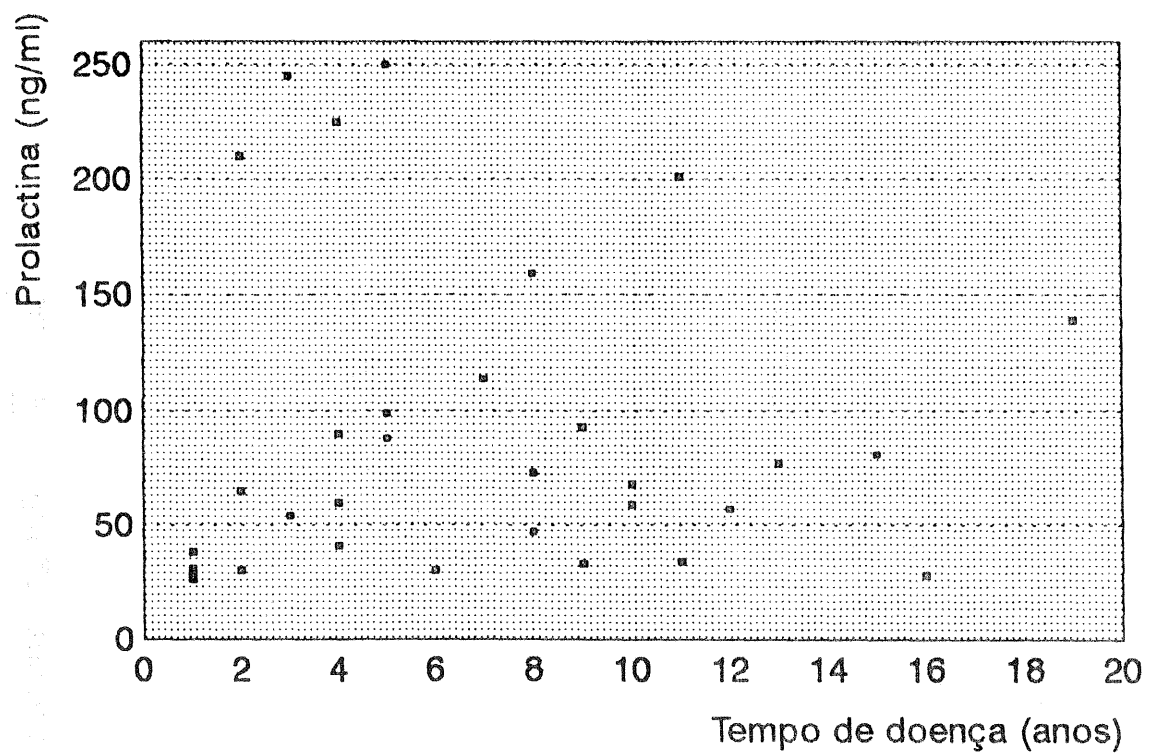
PROLACTINA ng/ml	E2 INFERIOR A 30pg/ml N(%)	E2 SUPERIOR A 30 pg/ml N(%)	TOTAL N(%)
26 a 50	1 (14,3)	10 (40,0)	11 (34,4)
51 a 100	3 (42,8)	10 (40,0)	13 (40,6)
101 a 150	1 (14,3)	2 (08,0)	3 (09,4)
151 a 200	0	1 (04,0)	1 (03,1)
201 a 250	2 (28,6)	2 (08,0)	4 (12,5)
TOTAL	7 (100,0)	25 (100,0)	32(100,0)

IV.5.2) COMPARAÇÃO ENTRE TEMPO DE DOENÇA E OUTRAS VARIÁVEIS:

A observação do comportamento de algumas variáveis durante o período de exposição à hiperprolactinemia, pode nos fornecer maior conhecimento sobre as características evolutivas deste distúrbio hormonal. Comparamos o tempo decorrido desde o aparecimento do primeiro sintoma relacionado com hiperprolactinemia até a data da inclusão neste protocolo com níveis de prolactina basal, padrão menstrual, presença de galactorréia, infertilidade e achados de TC de sela túrcica, para pesquisarmos se o agravamento da sintomatologia ou desenvolvimento de tumor hipofisário se relaciona com tempo de evolução da doença.

Não observamos correlação entre valores de PRL basal e tempo de doença ($r = -0,03$), conforme pode ser observado na FIGURA 8 (p -value=0,1342). Entretanto, conforme descrição anterior, no grupo estudado existe maior concentração de pacientes com tempo de doença inferior a 5 anos e PRL basal inferior a 100ng/ml.

Figura 8: Correlograma entre tempo de doença e níveis de prolactina basal em pacientes com hiperprolactinemia
Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.



Observamos maior incidência de galactorrêia entre pacientes com história de hiperprolactinemia de longa evolução. Todas as pacientes com tempo de doença superior a 10 anos apresentavam galactorrêia. O teste de Kruskal-Wallis confirmou a existência de forte associação entre presença de galactorrêia e tempo de doença (p "value"= 0,0058). FIGURA 9.

Quanto ao padrão menstrual, não observamos associação entre tempo de doença e grau de comprometimento do ciclo (p "value"=0,7729) TABELA 19.

TABELA 19: COMPROMETIMENTO DE PADRÃO MENSTRUAL SEGUNDO TEMPO DE DOENÇA, EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

TEMPO DE DOENÇA (anos)	CICLOS REGULARES N (%)	CICLOS IRREGULARES N (%)	AMENORRÉIA N (%)	TOTAL N(%)
0 a 5	2 (11,8)	7 (41,2)	8 (47,0)	17 (100,0)
6 a 10	1 (11,2)	4 (44,4)	4 (44,4)	9 (100,0)
11 a 20	1 (14,3)	3 (42,8)	3 (42,8)	7 (100,0)
TOTAL	4 (12,1)	14 (42,4)	15 (45,5)	33 (100,0)

Conforme podemos observar na FIGURA 10, a ocorrência de ciclos regulares, irregulares e amenorréia se distribui igualmente entre as pacientes com menor ou maior tempo de doença.

Também não observamos associação significativa estatisticamente entre infertilidade e tempo de doença, quando analisamos os resultados das pacientes hiperprolactinêmicas que se expuseram ao risco de gestação (p "value"=0,6317). Entre aquelas com história de hiperprolactinemia por um período inferior a 5 anos, a frequência relativa de infertilidade é de 50% dos casos. Entretanto, naquelas pacientes com maior tempo de doença, a incidência de infertilidade é sempre maior, em relação aos casos de fertilidade preservada (TABELA 20).

Figura 9: Comparação entre tempo de doença e presença de galactorréia em pacientes com hiperprolactinemia. Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.

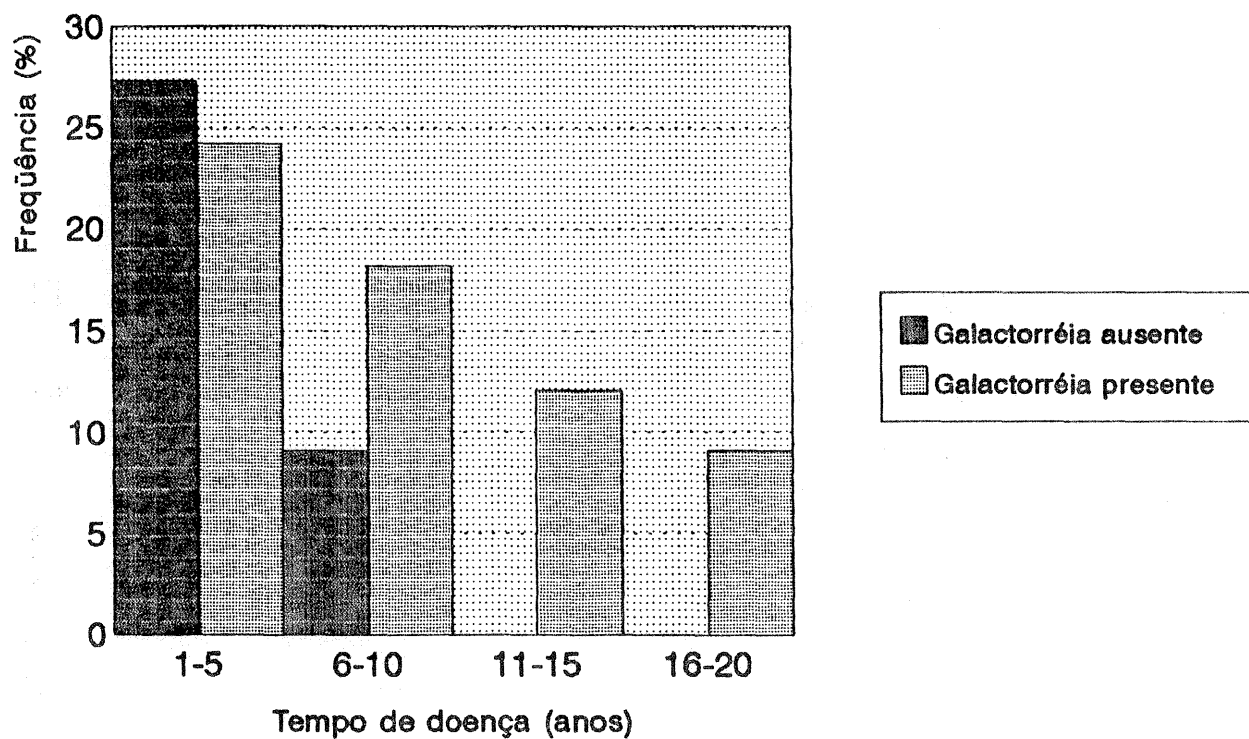


Figura 10: Padrão menstrual segundo tempo de doença em pacientes com hiperprolactinemia.

Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.

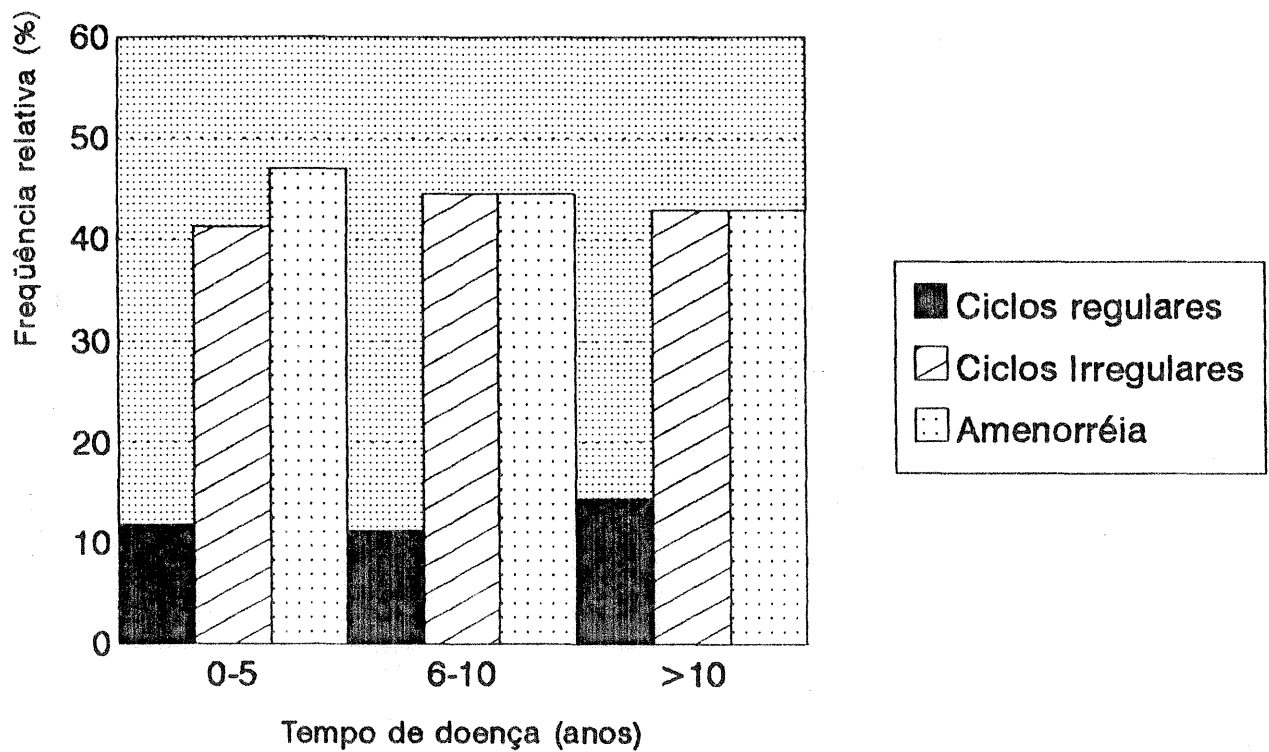


TABELA 20: INCIDENCIA DE INFERTILIDADE SEGUNDO TEMPO DE DOENÇA EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

TEMPO DE DOENÇA (anos)	FERTILIDADE PRESERVADA N (%)	INFERTILIDADE N (%)	TOTAL N(%)
0 a 5	5 (50,0)	5 (50,0)	10 (100,0)
6 a 10	1 (14,3)	6 (85,7)	7 (100,0)
11 a 20	2 (40,0)	3 (60,0)	5 (100,0)
TOTAL	8 (36,4)	14 (63,6)	22 (100,0)

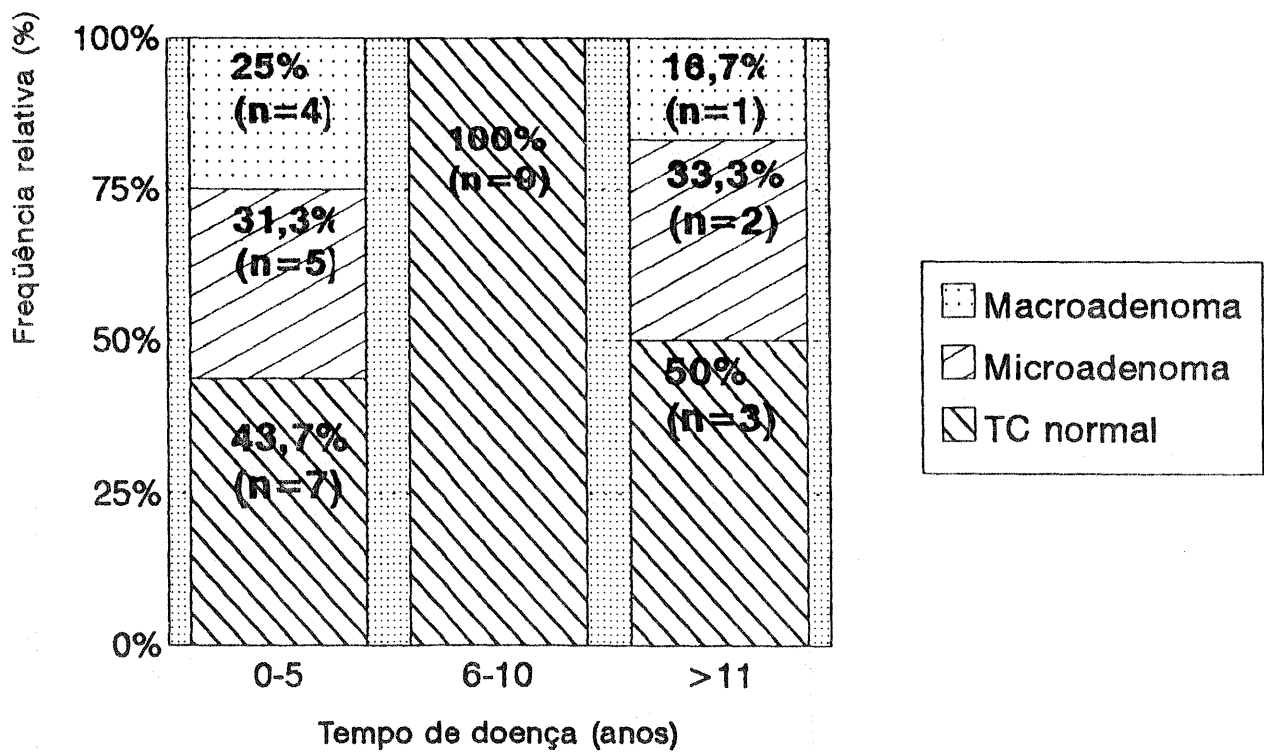
Com a finalidade de testarmos a hipótese de que as hiperprolactinemias funcionais tendem a evoluir para microadenomas e estes por sua vez, tendem a evoluir para macroadenomas, observamos a associação entre os achados de TC de sela túrcica e o tempo de doença. No grupo estudado, não observamos associação entre presença ou não de tumor hipofisário e tempo de evolução da hiperprolactinemia (p"value"=0,5553). A incidência de tumor e distúrbio funcional foi igual entre as pacientes com mais de dez anos de evolução da hiperprolactinemia. Os resultados são apresentados na TABELA 21, sendo excluídos os dois casos de sela vazia. Na FIGURA 11 representamos a distribuição dos achados de TC segundo tempo de doença, com discriminação entre micro e macroadenomas.

TABELA 21: ACHADOS DE TC DE SELA TURCICA SEGUNDO TEMPO DE DOENÇA, EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

TEMPO DE DOENÇA (anos)	TC NORMAL N(%)	TC COM TUMOR N(%)	TOTAL N(%)
0 a 5	7 (43,7)	9 (56,3)	16 (100,0)
6 a 10	9 (100,0)	0	9 (100,0)
11 a 20	3 (50,0)	3 (50,0)	6 (100,0)
TOTAL	19(61,3)	12(38,7)	31 (100,0)

Figura 11: Achados de TC segundo tempo de doença em pacientes com hiperprolactinemia.

Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.



IV.5.3) COMPARAÇÃO ENTRE ACHADOS DE TC DE SELA TÚRCICA E OUTRAS VARIÁVEIS:

A existência de associação entre achados de TC de sela túrcica e outras variáveis como nível de PRL basal, padrão menstrual e queixas como cefaléia e tontura pode nos sugerir a existência ou não de tumor hipofisário, já na fase inicial de investigação de uma hiperprolactinemia. Os resultados relativos à PRL basal foram anteriormente apresentados no item IV.5.1.

No grupo estudado, observamos que todas as pacientes com ciclos regulares não apresentavam alterações de sela túrcica detectáveis pela TC, enquanto a medida que se intensifica o grau de comprometimento do ciclo menstrual, aumenta a incidência de micro e macroadenomas. Estes resultados nos permitem concluir que existe associação entre padrão menstrual e achados de TC de sela túrcica (p "value"= 0,0500). Conforme os resultados apresentados na TABELA 22, onde foram excluídos os dois casos de sela vazia, esta associação ocorre principalmente nas pacientes com um padrão menstrual mais preservado.

TABELA 22: ACHADOS DE TC DE SELA TÚRCICA, SEGUNDO O PADRÃO MENSTRUAL DE PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

PADRÃO MENSTRUAL	TC			TOTAL N(%)
	NORMAL N(%)	MICROADENOMA N(%)	MACROADENOMA N(%)	
REGULAR	4 (100,0)	0	0	4 (100,0)
IRREGULAR	10 (71,4)	2 (14,3)	2 (14,3)	14 (100,0)
AMENORRÉIA	5 (38,5)	5 (38,5)	3 (23,0)	13 (100,0)
TOTAL	19 (61,3)	7 (22,6)	5 (16,1)	31(100,0)

A queixa de cefaléia e/ou tontura não se mostrou um indicativo de presença de tumor hipofisário. Cefaléia intensa e quase diária foi referida por 38,7% das pacientes portadoras de hiperprolactinemia, se distribuindo igualmente entre portadoras de tumor ou não. Portanto, não detectamos associação entre presença de cefaléia e tumor (p "value"= 0,5408 pelo teste exato de Fisher) TABELA 23.

TABELA 23: FREQUENCIA DE CEFALÉIA EM PACIENTES PORTADORAS DE HIPERPROLACTINEMIA, SEGUNDO ACHADOS DE TC DE SELA TURCICA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

CEFALÉIA	TC NORMAL N(%)	TC COM TUMOR N(%)	TOTAL N(%)
AUSENTE	12 (63,2)	7 (58,3)	19 (61,3)
PRESENTE	7 (36,8)	5 (41,7)	12 (38,7)
TOTAL	19 (100,0)	12 (100,0)	31 (100,0)

Tontura foi referida por 32,3% das pacientes portadoras de hiperprolactinemia, se distribuindo igualmente entre portadoras de tumor hipofisário ou não. Portanto, não detectamos associação entre episódios de tontura e presença de tumor (p -value=0,3894). Nesta análise excluímos as pacientes portadoras de sela vazia. Os resultados são apresentados na TABELA 24.

TABELA 24: FREQUENCIA DE TONTURA EM PORTADORAS DE HIPERPROLACTINEMIA, SEGUNDO ACHADOS DE TC DE SELA TURCICA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

TONTURA	TC NORMAL N(%)	TC COM TUMOR N(%)	TOTAL N(%)
AUSENTE	12 (63,2)	9 (75,0)	21 (67,7)
PRESENTE	7 (36,8)	3 (25,0)	10 (32,3)
TOTAL	19 (100,0)	12 (100,0)	31 (100,0)

IV.6) AVALIAÇÃO HORMONAL ESTIMULADA:

IV.6.1) RESPOSTA DA PROLACTINA AO ESTÍMULO DO TRH EM PACIENTES HIPERPROLACTINÊMICAS:

Para avaliação da resposta da PRL ao estímulo do TRH, foi utilizada a relação do valor máximo de PRL pós estímulo menos o valor basal de PRL, dividido pelo valor basal. Constituinto um intervalo de confiança de 95% para determinação do ponto de corte para pacientes hiperprolactinêmicas, obtivemos 1,17 como valor máximo. Logo, valores superiores a este caracterizam uma resposta normal ao teste, ou seja, resposta negativa. Obtivemos resposta suprimida em 23 pacientes (69,7% dos casos). Aplicando este critério aos dados originais, não observamos associação demonstrável estatisticamente entre resposta da PRL ao estímulo do TRH e presença de tumor hipofisário (p "value"=0,1395 pelo teste exato de Fisher), o que se deve principalmente à ocorrência de falsos positivos. Nenhuma paciente portadora de macroadenoma apresentou resposta normal ao teste, e entre as portadoras de microadenoma, a resposta foi positiva em 71,4% dos casos. Na TABELA 25 representamos os resultados, excluindo os dois casos de sela vazia, que apresentaram resposta suprimida ao estímulo do TRH.

TABELA 25: ACHADOS DE TC DE SELA TURCICA E RESPOSTA DA PRL AO ESTÍMULO DO TRH EM PACIENTES HIPERPROLACTINÊMICAS. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

TC SELA TURCICA	RESPOSTA DA PRL AO TRH		TOTAL N(%)
	NORMAL N(%)	SUPRIMIDA N(%)	
NORMAL	8 (42,1)	11 (57,9)	19 (100,0)
MICROADENOMA	2 (28,6)	5 (71,4)	7 (100,0)
MACROADENOMA	0	5 (100,0)	5 (100,0)
TOTAL	10 (32,3)	21 (67,7)	31 (100,0)

Utilizando a razão: valor máximo da PRL pós estímulo dividido pelo valor basal, obtemos o número de vezes que a PRL basal foi aumentada. Segundo este critério e constituindo um intervalo de confiança de 95%, obtemos o valor 2,16 como ponto de corte e os resultados obtidos, quando aplicado ao grupo em estudo, são exatamente iguais aos anteriormente apresentados na TABELA 25. Pela maior praticidade de utilização, adotaremos este critério para análises posteriores da resposta da PRL ao estímulo do TRH.

Neste grupo de pacientes hiperprolactinêmicas, o teste do TRH apresentou sensibilidade de 83% (proporção de pacientes portadoras de tumor com teste positivo) e especificidade de 42% (proporção de pacientes sem tumor com teste negativo). O valor preditivo positivo foi de 48% (probabilidade de presença de tumor em paciente com teste positivo) e o valor preditivo negativo foi de 80% (probabilidade de não ter tumor quando o teste é negativo).

IV.6.1.1) ASSOCIAÇÃO ENTRE A RESPOSTA DA PRL AO ESTÍMULO DO TRH E VALORES DE PRL BASAL:

Observamos uma forte associação entre o padrão de resposta da PRL ao estímulo do TRH e níveis de PRL basal (p -value"= 0,001 pelo teste de Kruskal-Wallis). Valores mais altos de PRL se associam com resposta suprimida ao estímulo do TRH. Nenhuma paciente com PRL basal superior a 100ng/ml apresentou resposta normal (TABELA 26).

TABELA 26: RESPOSTA DA PRL AO ESTÍMULO DO TRH, SEGUNDO NÍVEIS DE PROLACTINA BASAL EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

PROLACTINA ng/ml	RESPOSTA DA PRL AO TRH		TOTAL N(%)
	NORMAL N(%)	SUPRIMIDA N(%)	
25 a 50	7 (70,0)	4 (17,4)	11 (33,3)
51 a 100	3 (30,0)	10 (43,5)	13 (39,4)
101 a 150	0	3 (13,0)	3 (09,1)
151 a 200	0	1 (04,4)	1 (03,0)
201 a 250	0	5 (21,7)	5 (15,2)
TOTAL	10 (100,0)	23 (100,0)	33 (100,0)

IV.6.1.2) ASSOCIAÇÃO ENTRE RESPOSTA DA PRL AO ESTIMULO DO TRH E ESTRADIOL BASAL:

Não encontramos associação comprovada estatisticamente entre resposta da PRL ao estímulo do TRH e níveis de E2 basal (p"value"= 0,3086 pelo teste de Kruskal-Wallis). Entretanto, observamos uma tendência de obtermos resposta suprimida entre as pacientes com níveis mais baixos de E2. Nenhuma paciente com valor de E2 inferior a 30pg/ml apresentou resposta normal ao teste, o que diferencia significativamente este grupo das demais pacientes, segundo o teste exato de Fisher (p"value"= 0,035) TABELA 27.

TABELA 27: RESPOSTA DA PRL AO ESTIMULO DO TRH SEGUNDO NIVEIS DE ESTRADIOL BASAL EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

ESTRADIOL pg/ml	RESPOSTA DA PRL AO TRH		TOTAL N(%)
	NORMAL N(%)	SUPRIMIDA N(%)	
- 30	0	7 (31,8)	7 (21,9)
31 - 60	8 (80,0)	10 (45,5)	18 (56,2)
61 - 90	0	3 (13,6)	3 (09,4)
90 -	2 (20,0)	2 (09,1)	4 (12,5)
TOTAL	10 (100,0)	22 (100,0)	32 (100,0)

IV.6.2) RESPOSTA DAS GONADOTROFINAS AO ESTIMULO DO LHRH:

IV.6.2.1) RESPOSTA DO LH AO ESTIMULO DO LHRH:

Utilizando a relação: valor máximo do LH pós estímulo menos o valor basal, divididos pelo valor basal e determinando um ponto de corte a partir dos resultados obtidos em grupo controle, através do cálculo da média mais 1,96 desvios padrões, obtivemos o valor de 4,21 como limite superior para a resposta do LH ao LHRH. Classificamos como normal a

resposta em que esta relação foi igual ou inferior a este valor e como resposta exagerada, quando o valor da relação foi superior ao mesmo.

Aplicando este critério no grupo com hiperprolactinemia atual, prévia e grupo controle, observamos padrões de resposta com diferenças altamente significativas quando comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis (p "value" $< 0,001$). Os resultados estão representados na tabela 28.

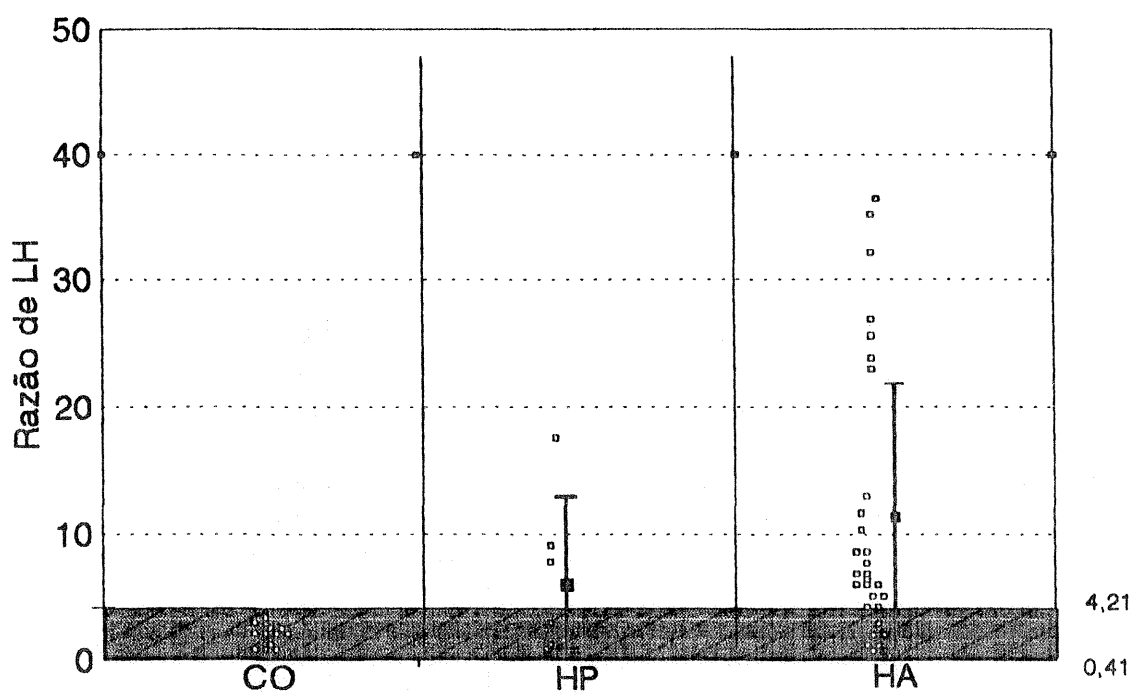
TABELA 28: RESPOSTA DO LH AO ESTIMULO DO LHRH EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL, HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA E EM GRUPO CONTROLE. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

GRUPO	RESPOSTA DO LH AO LHRH		TOTAL N(%)
	NORMAL N(%)	AUMENTADA N(%)	
HA	8 (24,2)	25 (75,8)	33 (100,0)
HP	3 (50,0)	3 (50,0)	6 (100,0)
CO	13 (100,0)	0	13 (100,0)
TOTAL	24 (46,1)	28 (53,9)	52 (100,0)

Todas as pacientes apresentaram elevação do LH em resposta ao LHRH. A razão de LH no CO foi de $2,31 \pm 0,97$, não atingindo valores superiores a 4,0. No grupo HA a razão de LH foi de $11,04 \pm 10,83$, sendo que apenas 8 das 33 pacientes a resposta apresentou padrão semelhante ao grupo controle. As demais apresentaram resposta exagerada. O grupo HA apresentou um padrão intermediário entre CO e HA, com razão de LH de $6,73 \pm 5,97$ (FIGURA 12).

No grupo HA, entre as oito pacientes que apresentaram resposta normal do LH ao teste, seis eram portadoras de hiperprolactinemia funcional, uma era portadora de microadenoma e uma de sela vazia, segundo a TC de sela túrcica.

Figura 12: Resposta do LH ao LHRH em pacientes com hiperprolactinemia atual (HA), hiperprolactinemia prévia (HP) e grupo controle (CO)
 Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991



Nota: Razão de LH = $\frac{\text{LH máximo} - \text{LH basal}}{\text{LH basal}}$
 A área hachurada representa a variação da resposta do LH ao LHRH em 13 mulheres normais avaliadas no início da fase folicular

IV.6.2.2) RESPOSTA DO FSH AO ESTIMULO DO LHRH:

Utilizando a relação: valor máximo do FSH pós estímulo menos o valor basal, divididos pelo valor basal e determinando um ponto de corte a partir dos resultados obtidos com a realização do teste em grupo controle, através do cálculo da média mais 1,96 desvios padrões, obtivemos o valor de 0,74 como limite superior. Classificamos como normal a resposta em que esta relação foi igual ou inferior a este valor e resposta exagerada, quando o valor da relação foi superior ao mesmo.

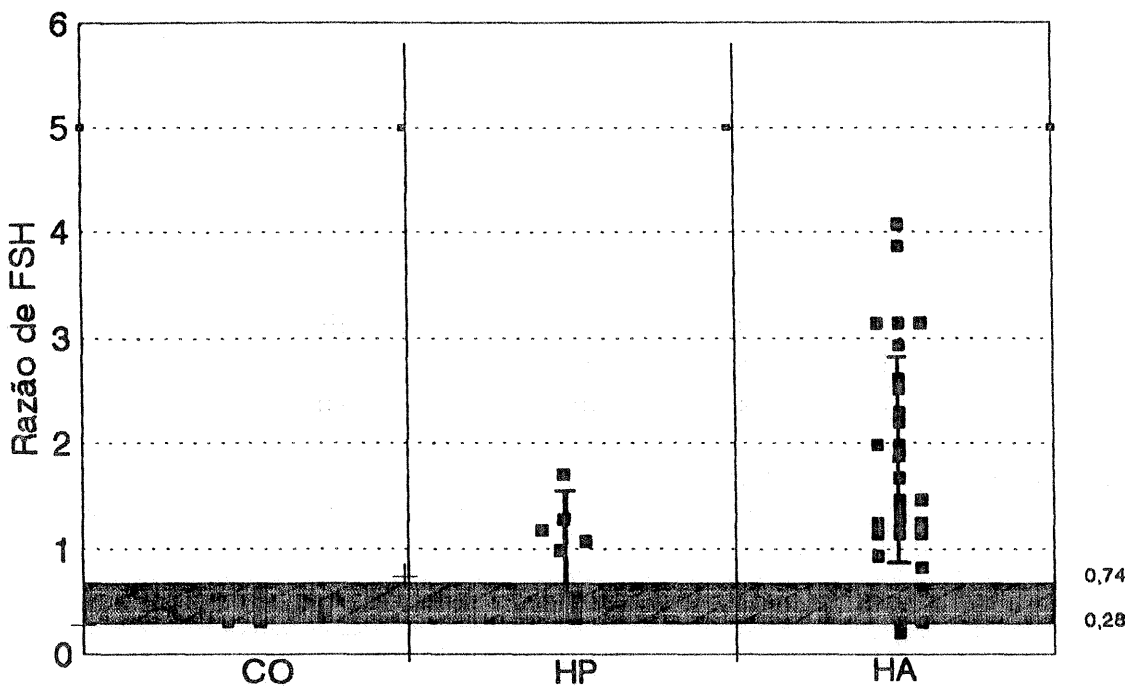
Aplicando este critério aos resultados obtidos no grupo com hiperprolactinemia atual, com hiperprolactinemia prévia e no grupo controle, observamos padrões de resposta com diferenças altamente significativas quando comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis (p "value" $< 0,001$). Os resultados estão representados na TABELA 29.

TABELA 29: RESPOSTA DO FSH AO ESTIMULO DO LHRH EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA ATUAL, HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA E GRUPO CONTROLE. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

GRUPO	RESPOSTA DO FSH AO LHRH		TOTAL N(%)
	NORMAL N(%)	AUMENTADA N(%)	
HA	5 (15,1)	28 (84,9)	33 (100,0)
HP	3 (50,0)	3 (50,0)	6 (100,0)
CO	12 (92,3)	1 (07,7)	13 (100,0)
TOTAL	20 (38,5)	32 (61,5)	52 (100,0)

No grupo HA, cinco pacientes apresentaram resposta normal do FSH ao LHRH, sendo quatro portadoras de hiperprolactinemia funcional e uma de sela vazia, segundo dados de TC de sela túrcica. Todas as demais apresentaram resposta exagerada ao teste (FIGURA 13).

Figura 13: Resposta do FSH ao LHRH em pacientes com hiperprolactinemia atual (HA), hiperprolactinemia prévia (HP) e grupo controle (CO)
Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991



Nota: Razão de FSH = $\frac{\text{FSH máximo} - \text{FSH basal}}{\text{FSH basal}}$
A área hachurada representa a variação da resposta do FSH ao LHRH em 13 mulheres normais avaliadas no início da fase folicular

IV.6.3) RESPOSTA DO GH A HIPERGLICEMIA:

Duas pacientes portadoras de hiperprolactinemia apresentaram valores de GH superiores a 7ng/ml e foram submetidas ao teste de supressão com glicose. Uma era portadora de microadenoma e apresentou resposta paradoxal, estando no momento em avaliação do comprometimento na secreção de GH (tumor misto?). A outra paciente era portadora de macroadenoma e apresentou resposta normal ao teste de supressão com glicose.

No grupo HP nenhuma paciente apresentou valor de GH elevado.

IV.6.4) RESPOSTA DO CORTISOL E 17-OH PROGESTERONA AO ACTH:

Sete pacientes com hiperprolactinemia apresentavam hirsutismo (21,2%) e foram submetidas ao teste do ACTH curto, para pesquisar a possibilidade de hiperplasia de supra renal congênita, forma não clássica. Todas apresentaram resposta normal.

Uma paciente no grupo HP era portadora de hirsutismo e apresentou o mesmo resultado.

IV.7) TRATAMENTO:

Com o objetivo de observar a resposta dos parâmetros clínicos e hormonais ao tratamento medicamentoso, avaliamos dois grupos de 9 pacientes, tratadas com bromocriptina ou acetato de noretisterona. O tempo de tratamento previsto para a reavaliação era de três meses, mas como algumas pacientes não apresentaram disponibilidade neste período, foram avaliadas mais tardiamente, na fase folicular do quarto ou quinto mês de tratamento.

IV.7.1) COMPARAÇÃO ENTRE O GRUPO TRATADO COM ACETATO DE NORETISTERONA E O GRUPO TRATADO COM BROMOCRIPTINA NA FASE PRÉ-TRATAMENTO:

Para melhor avaliarmos os resultados obtidos com o tratamento, inicialmente compararemos as características dos dois grupos na fase pré-tratamento.

Com finalidade de facilitar a identificação, chamaremos de grupo A àquele que recebeu Acetato de noretisterona e de grupo B àquele tratado com Bromocriptina.

IV.7.1.1) ASPECTOS CLINICOS:

Conforme pode ser observado na TABELA 30, os dois grupos não diferem quanto a características clínicas como idade, tempo de doença, índice de Ferrimann e índice de massa corporal.

TABELA 30: DADOS CLINICOS DE PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA, NA FASE PRÉ-TRATAMENTO. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

VARIÁVEL		GRUPO A	GRUPO B
IDADE	MÉDIA	29,89	27,89
	DP	7,44	7,32
	MEDIANA	28,00	29,00
	p"value"=	0,7570	
TEMPO DE DOENÇA (ANOS)	MÉDIA	9,00	6,56
	DP	6,36	5,70
	MEDIANA	9,00	6,00
	p"value"=	0,3998	
ÍNDICE DE FERRIMANN	MÉDIA	10,11	14,44
	DP	8,59	10,12
	MEDIANA	7,00	12,00
	p"value"=	0,3523	
ÍNDICE MC	MÉDIA	22,68	24,80
	DP	3,57	3,03
	MEDIANA	22,80	24,70
	p"value"=	0,2004	

NOTA: GRUPO A: tratado com acetato de noretisterona
 GRUPO B: tratado com bromocriptina
 DP: desvio padrão

IV.7.1.2) ASPECTO RADIOLOGICO:

Conforme demonstra a TABELA 31, os dois grupos são semelhantes quanto à avaliação radiológica de sela túrcica, com proporção semelhante de pacientes portadoras de microadenomas e TC de sela túrcica sem alterações.

TABELA 31: RESULTADOS DE TC DE SELA TURCICA EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA, FASE PRÉ-TRATAMENTO. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA, HCFA, PORTO ALEGRE 1989-1991.

TC DE SELA TURCICA	GRUPO A	GRUPO B
NORMAL	6 (66,67%)	7 (77,78%)
MICROADENOMA	3 (33,33%)	2 (22,22%)
TOTAL	9 (100,00)	9 (100,00)

NOTA: GRUPO A: tratado com cetato de noretisterona
GRUPO B: tratado com bromocriptina

IV.7.1.3) PERFIL HORMONAL:

Toda a avaliação hormonal basal descrita anteriormente foi realizada nestas pacientes e os resultados de interesse para a análise são apresentados na TABELA 32. Os dois grupos não diferem significativamente quanto ao perfil hormonal, apesar do grupo A apresentar níveis de E2 e LH um pouco mais elevados e valores de T e A mais baixos que o grupo B.

TABELA 32: AVALIAÇÃO HORMONAL BASAL EM PACIENTES COM HIFER-
 PROLACTINEMIA, FASE PRÉ-TRATAMENTO. UNIDADE DE
 ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCPA, PORTO ALEGRE,
 1989-1991.

		GRUPO A	GRUPO B
PROLACTINA (ng/ml)	MÉDIA	74,33	66,11
	DP	61,06	50,27
	MEDIANA	65,00	41,00
	p"value"=	0,5075	
ESTRADIOL (pg/ml)	MÉDIA	74,77	44,77
	DP	69,69	14,61
	MEDIANA	35,00	38,00
	p"value"=	0,7904	
LH (mUI/ml)	MÉDIA	4,81	3,56
	DP	4,46	2,26
	MEDIANA	3,30	4,50
	p"value"=	0,8251	
TESTOSTERONA (ng/ml)	MÉDIA	0,74	1,39
	DP	0,52	1,46
	MEDIANA	0,58	0,76
	p"value"=	0,2004	
ANDROSTENEDIONA (ng/ml)	MÉDIA	3,42	5,68
	DP	1,90	5,68
	MEDIANA	3,00	4,20
	p"value"=	0,3093	

NOTA: GRUPO A : tratado com acetato de noretisterona

GRUPO B : tratado com bromocriptina

DP : desvio padrão

Apesar desta pequena diferença no perfil hormonal basal, os dois grupos são semelhantes quanto à resposta hormonal ao estímulo do TRH e LHRH (TABELA 33).

TABELA 33: AVALIAÇÃO HORMONAL ESTIMULADA EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA, FASE PRÉ-TRATAMENTO. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCPA, PORTO ALEGRE 1989-1991.

TESTE		GRUPO A	GRUPO B
RESPOSTA DA PRL AO TRH	NORMAL	4 (44,4%)	5 (55,5%)
	SUPRIMIDA	5 (55,5%)	4 (44,4%)
p"value"*= 0,5000			
RESPOSTA DO LH AO LHRH	NORMAL	2 (22,2%)	3 (33,3%)
	AUMENTADA	7 (77,7%)	6 (66,6%)
p"value"*= 0,5000			
RESPOSTA DO FSH AO LHRH	NORMAL	2 (22,2%)	1 (11,1%)
	AUMENTADA	7 (77,8%)	8 (88,9%)
p"value"*= 0,5000			

NOTA: GRUPO A: tratado com acetato de noretisterona

GRUPO B: tratado com bromocriptina

* calculado pelo teste exato de Fisher

IV.7.2) COMPARAÇÃO ENTRE ASPECTOS ENCONTRADOS ANTES E APOS O TRATAMENTO COM ACETATO DE NORETISTERONA OU BROMOCRIPTINA.

IV.7.2.1) ASPECTOS CLINICOS:

IV.7.2.1.1) PADRÃO MENSTRUAL:

No grupo tratado com acetato de noretisterona (A), todas as pacientes passaram a apresentar ciclos regulares, com exceção de uma, que apresentava oligomenorréia e passou a apresentar amenorréia com o uso da medicação. O tratamento desta paciente também determinou redução nos níveis de PRL basal e gonadotrofinas.

No grupo tratado com bromocriptina (B) houve restabelecimento dos ciclos menstruais em 100% dos casos, sendo regulares em 66,7% e irregulares em 33,3% (TABELA 34).

Estes resultados estão representados gráficamente na FIGURAS 14.

Figura 14: Padrão menstrual pré e pós tratamento com acetato de noretisterona (A) ou bromocriptina (B) em pacientes com hiperprolactinemia. Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.

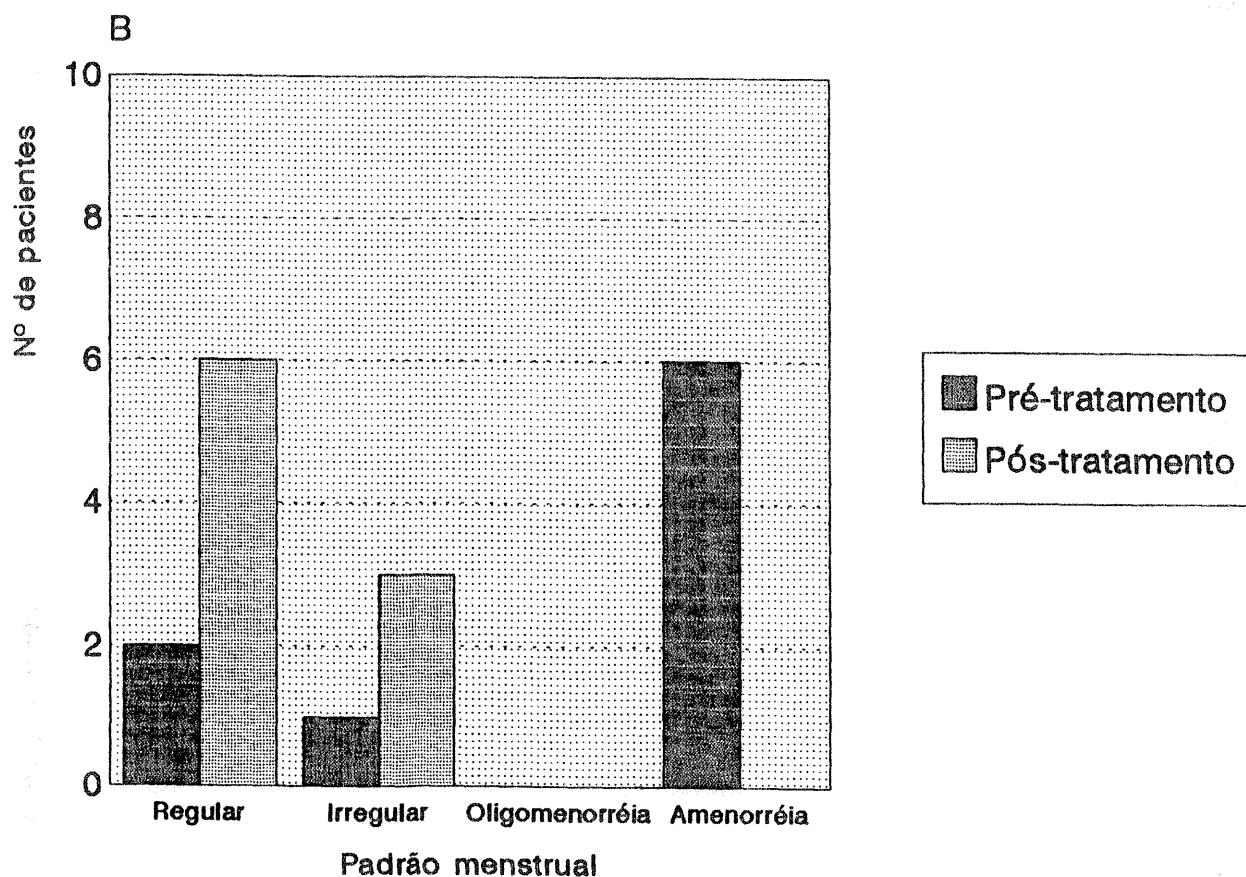
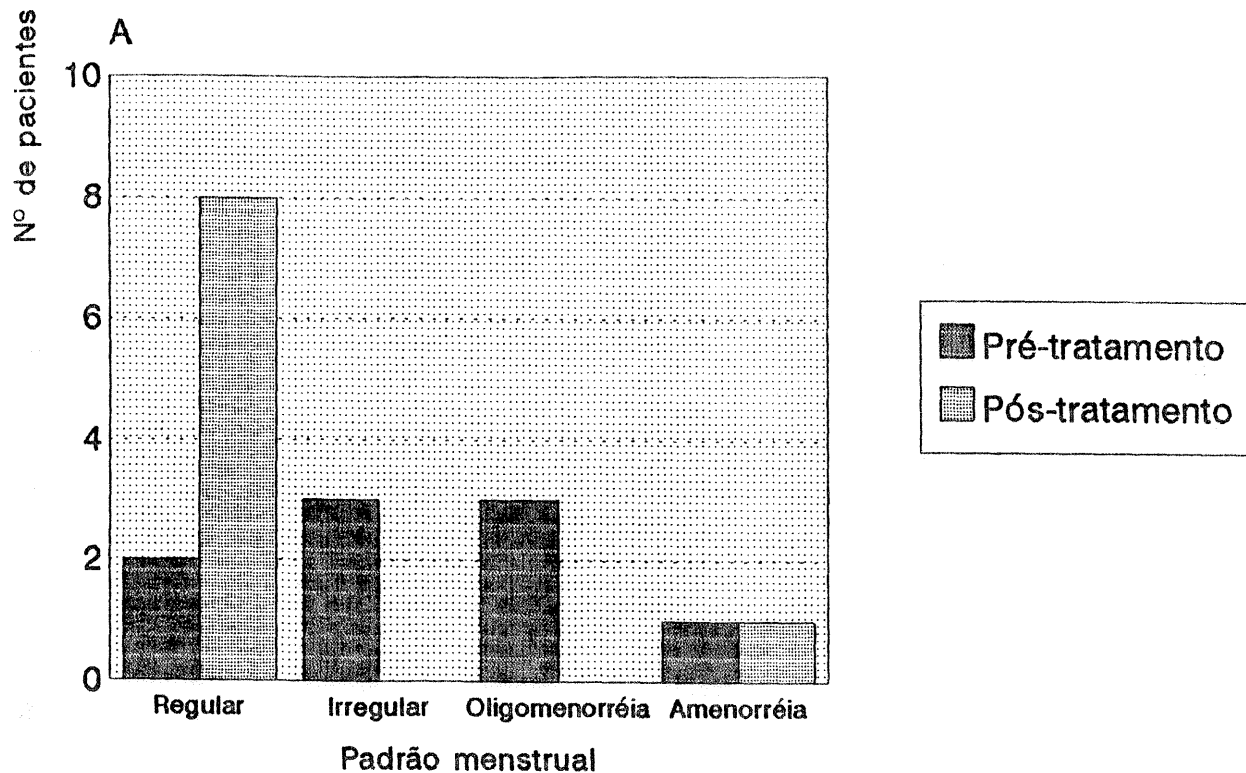


TABELA 34: PADRÃO MENSTRUAL PRÉ E PÓS TRATAMENTO COM ACETATO DE NORETISTERONA (A) OU BROMOCRIPTINA (B) EM PACIENTES PORTADORAS DE HIPERPROLACTINEMIA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

PADRÃO MENSTRUAL	GRUPO A		GRUPO B	
	PRÉ N(%)	PÓS N(%)	PRÉ N(%)	PÓS N(%)
REGULAR	2 (22,2)	8 (88,9)	2 (22,2)	6 (66,7)
IRREGULAR	3 (33,3)	0	1 (11,1)	3 (33,3)
OLIGOMENORRÉIA	3 (33,3)	0	0	0
AMENORRÉIA	1 (11,1)	1 (11,1)	6 (66,7)	0

IV.7.2.1.2) GALACTORRÉIA:

No grupo A, das seis pacientes que apresentavam galactorréia antes do tratamento, duas apresentaram remissão. No grupo B, houve desaparecimento da galactorréia nas cinco pacientes que apresentavam na avaliação inicial (FIGURA 15).

IV.7.2.1.3) CEFALÉIA:

Tanto no grupo A como no grupo B, três pacientes referiam cefaléia importante na fase pré tratamento. Em ambos os grupos houve remissão em dois casos (FIGURA 16).

IV.7.2.1.4) INDICE DE MASSA CORPORAL:

Não houve modificação no IMC da avaliação pré e pós tratamento tanto no grupo A como no grupo B. Os tratamentos não determinaram alteração no peso das pacientes (tanto o teste "t" para amostras pareadas como o teste de Wilcoxon mostraram $p > 0,05$) FIGURA 17.

Figura 15: Presença de galactorréia pré e pós-tratamento com acetato de noretisterona (A) e bromocriptina (B) em pacientes com hiperprolactinemia. Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.

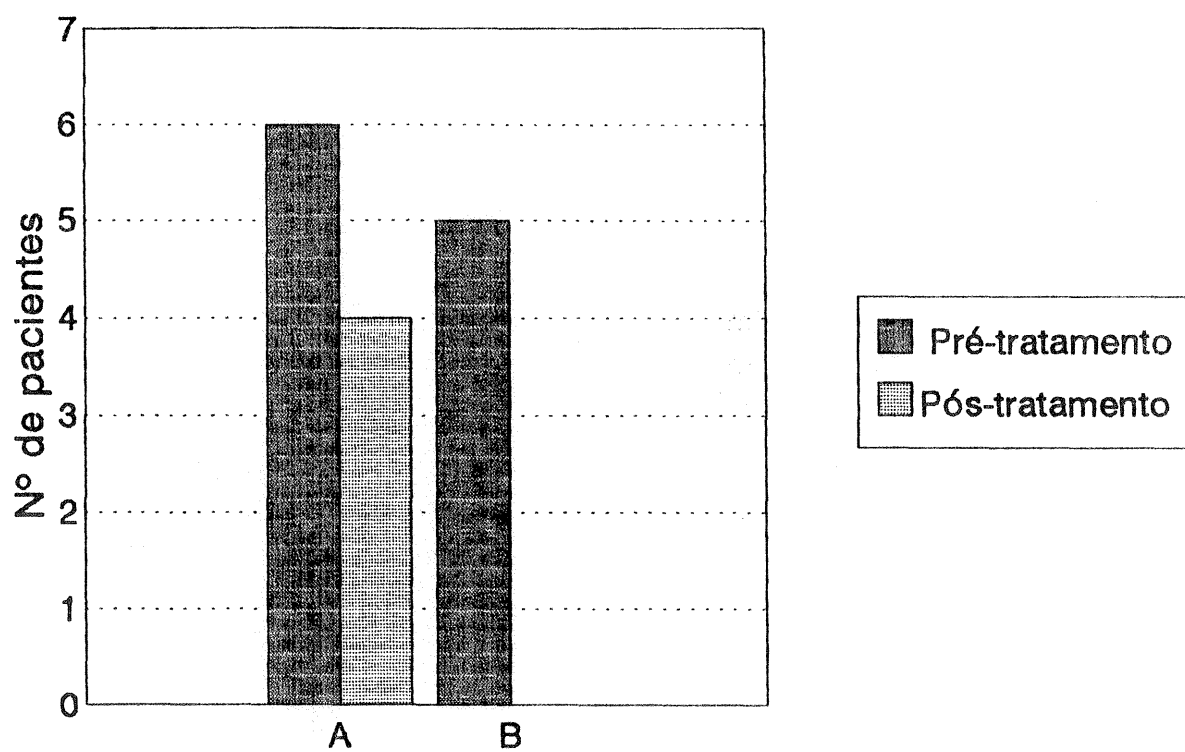


Figura 16: Presença de cefaléia pré e pós-tratamento com acetato de noretisterona (A) e bromocriptina (B) em pacientes com hiperprolactinemia. Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.

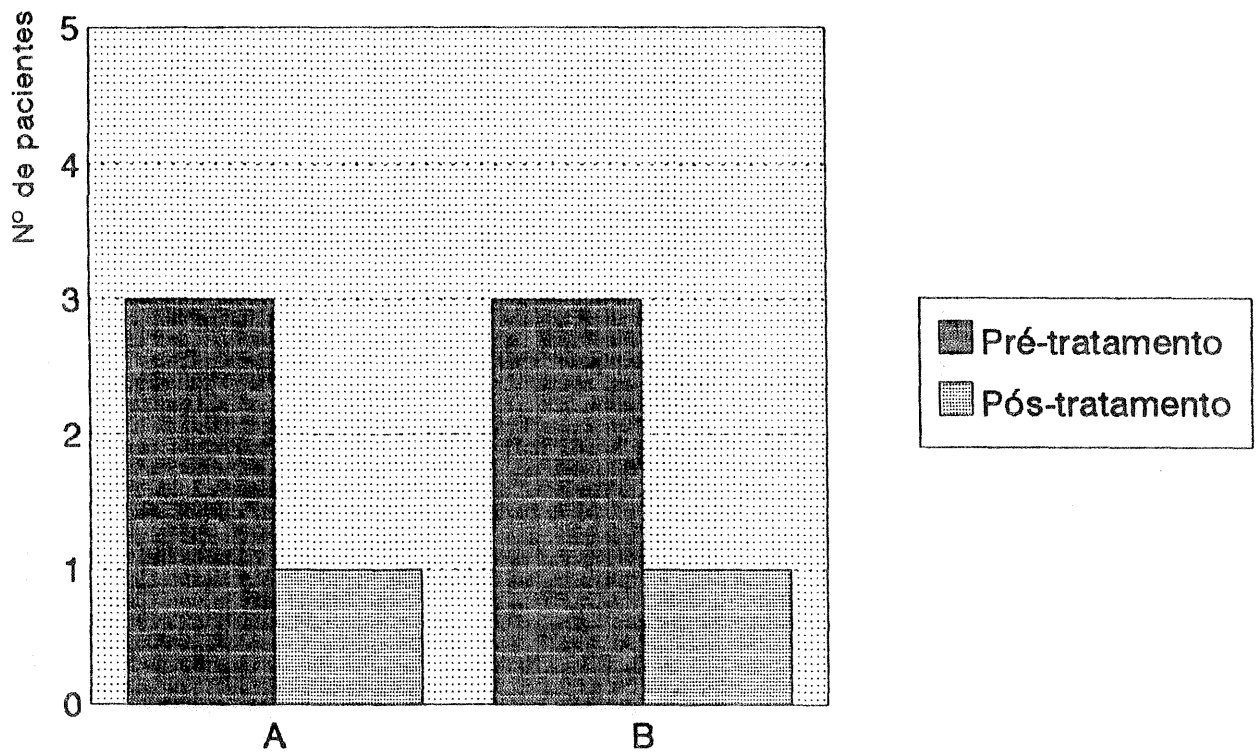
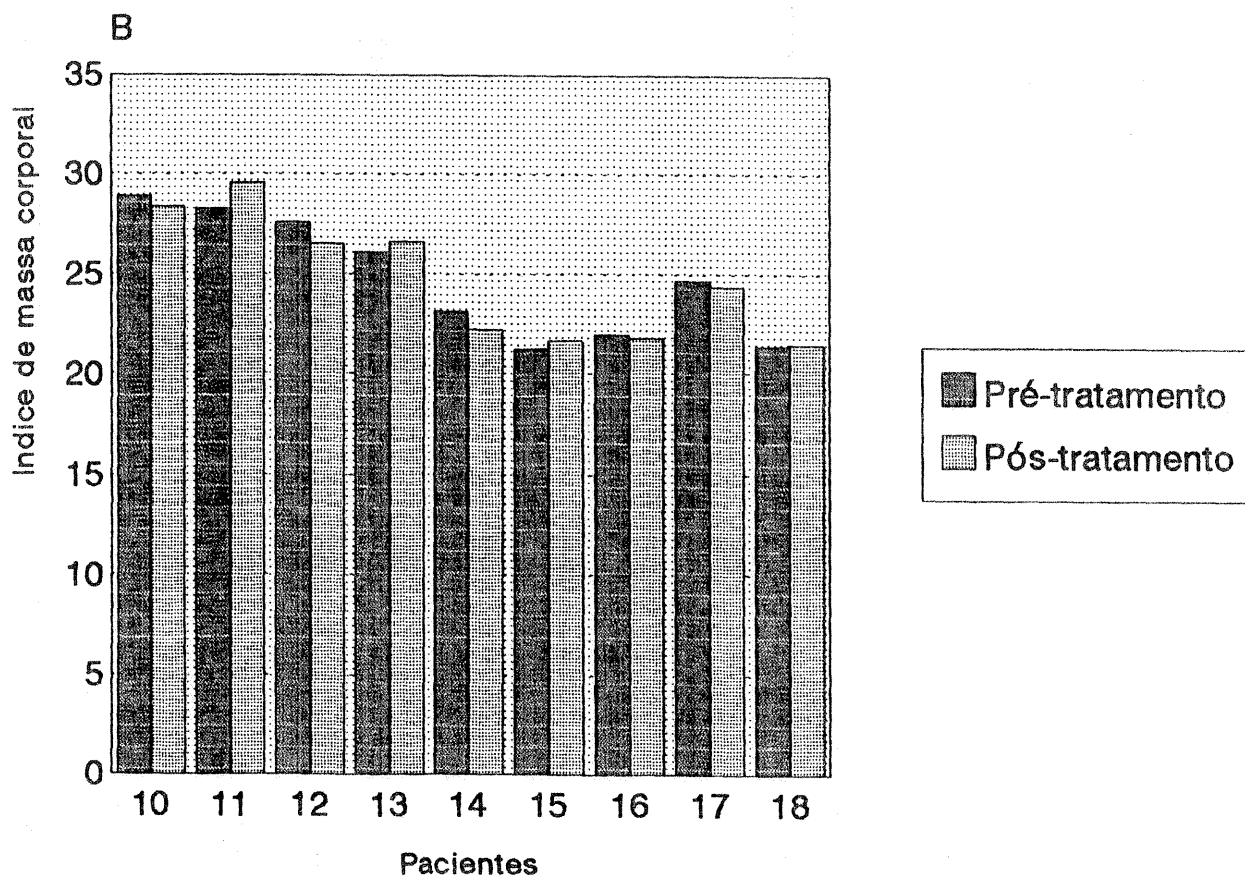
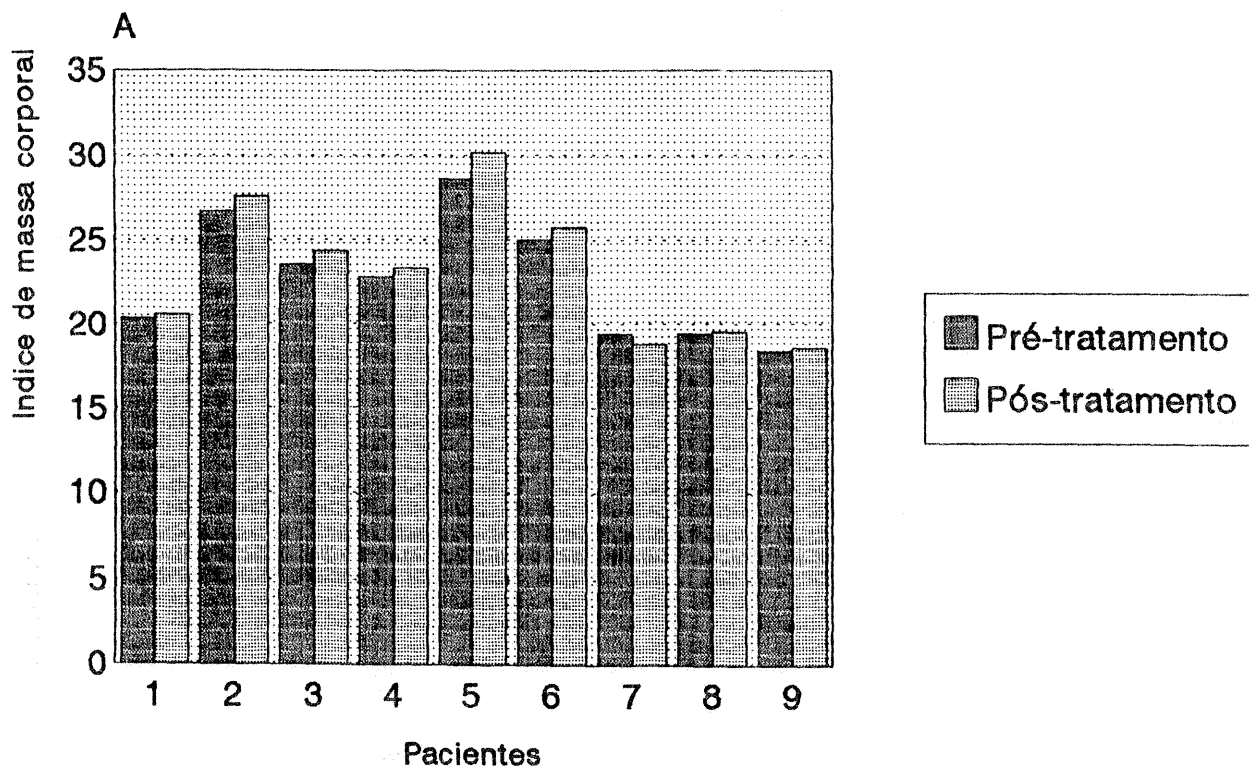


Figura 17: Índice de massa corporal pré e pós-tratamento com acetato de noretisterona (A) ou bromocriptina (B) em pacientes com hiperprolactinemia. Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.



IV.7.2.1.5) INDICE DE FERRIMANN:

No grupo A duas pacientes apresentaram pequena redução no índice de Ferrimann na avaliação pós tratamento e nenhuma paciente apresentou aumento na quantidade de pelos.

No grupo B cinco pacientes apresentaram discreta redução na quantidade de pelos, detectada pelo índice de Ferrimann, mas que não foi significativa do ponto de vista estatístico tanto pelo teste de t para amostras pareadas como pelo teste de Wilcoxon ($p > 0,05$) FIGURA 18.

IV.7.2.2) PERFIL HORMONAL:

IV.7.2.2.1) PROLACTINA BASAL:

O grupo A apresentou redução nos níveis de PRL basal em 5 pacientes (55,6%), que variou de 27,3% a 88,0% em relação ao valor pré tratamento (FIGURA 19).

As pacientes que apresentaram redução mais significativa foram aquelas que não compareceram para reavaliação após três ciclos de tratamento, sendo realizada somente na fase folicular do quinto mês de uso do acetato de noretisterona. Apesar disto, utilizando o teste de t para amostras pareadas e o teste de Wilcoxon não detectamos diferença significativa estatisticamente entre os valores de PRL basal dosados antes e após o tratamento ($p > 0,05$). A média da PRL basal das quatro pacientes que não apresentaram redução nos níveis séricos com o tratamento foi de 93,25ng/ml, o que não difere da média das pacientes que apresentaram diminuição da prolactinemia, que foi de 61,40 ng/ml. A média do E2 basal também não diferiu entre as pacientes que não apresentaram redução nos níveis de PRL e aquelas que apresentaram, sendo de 77,5 pg/ml e 72,6 pg/ml, respectivamente. Entre as pacientes que não apresentaram redução nos níveis séricos de PRL, três eram portadoras de hiperprolactinemia funcional e uma era portadora de microadenoma, enquanto que três portadoras de hiperprolactinemia funcional e duas portadoras de microadenoma, responderam ao tratamento com relação aos níveis de PRL basal. Estes dados são apresentados na TABELA 35.

Figura 18: Índice de Ferriman pré e pós-tratamento com acetato de noretisterona (A) ou bromocriptina (B) em pacientes com hiperprolactinemia. Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.

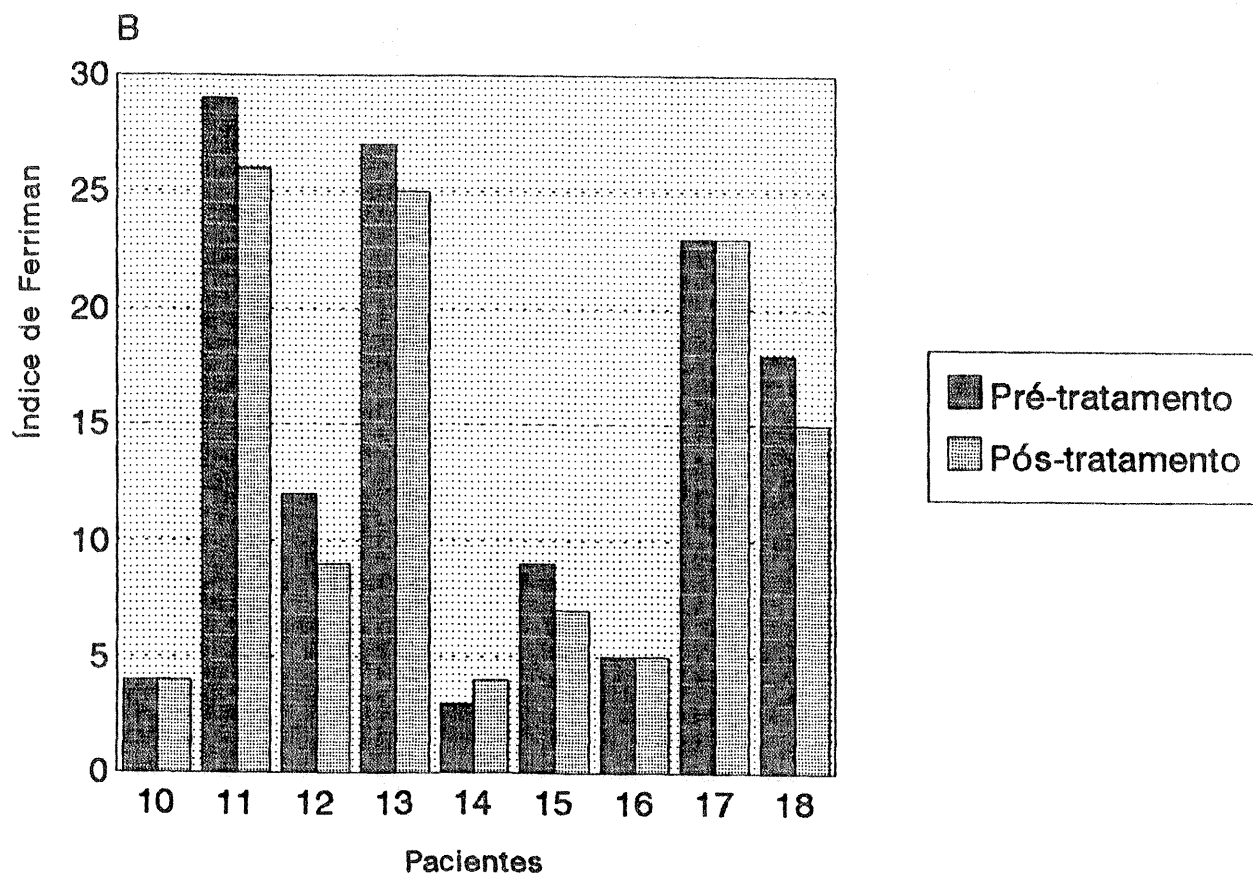
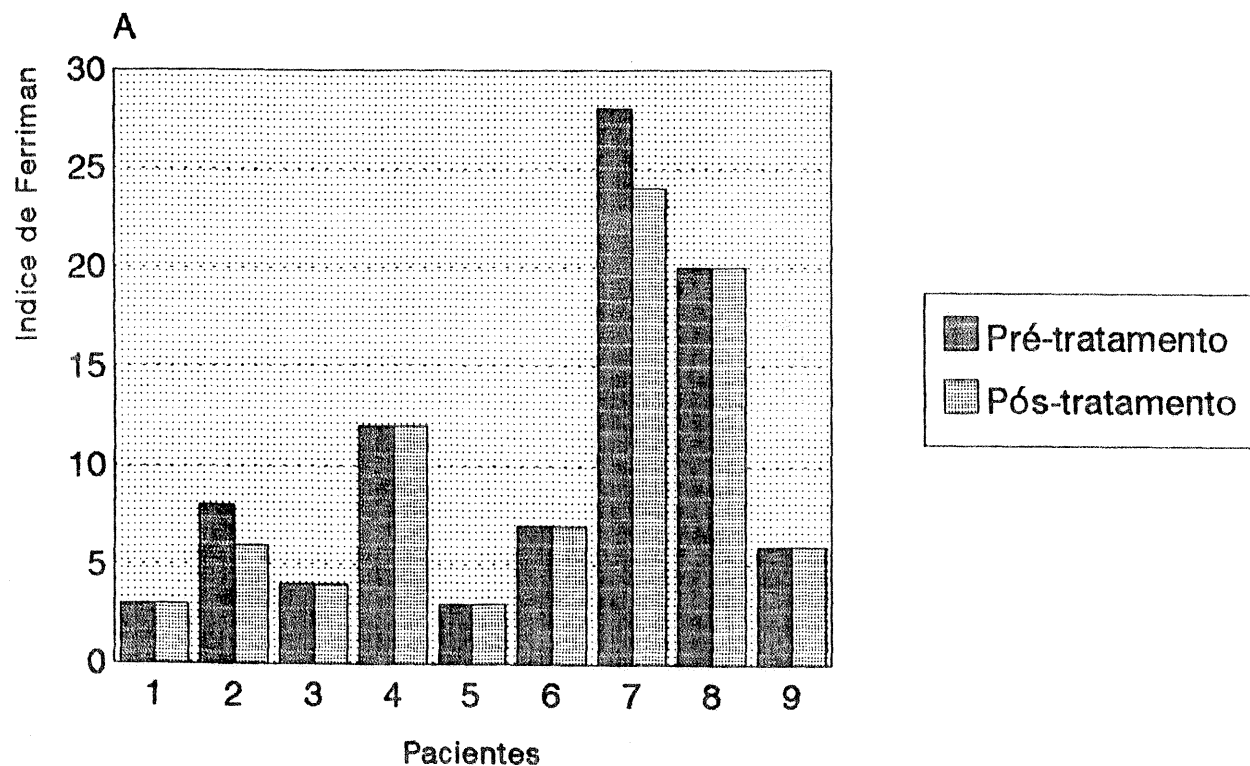


Figura 19: Prolactina basal pré e pós-tratamento com acetato de noretisterona (A) ou bromocriptina (B) em pacientes com hiperprolactinemia. Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.

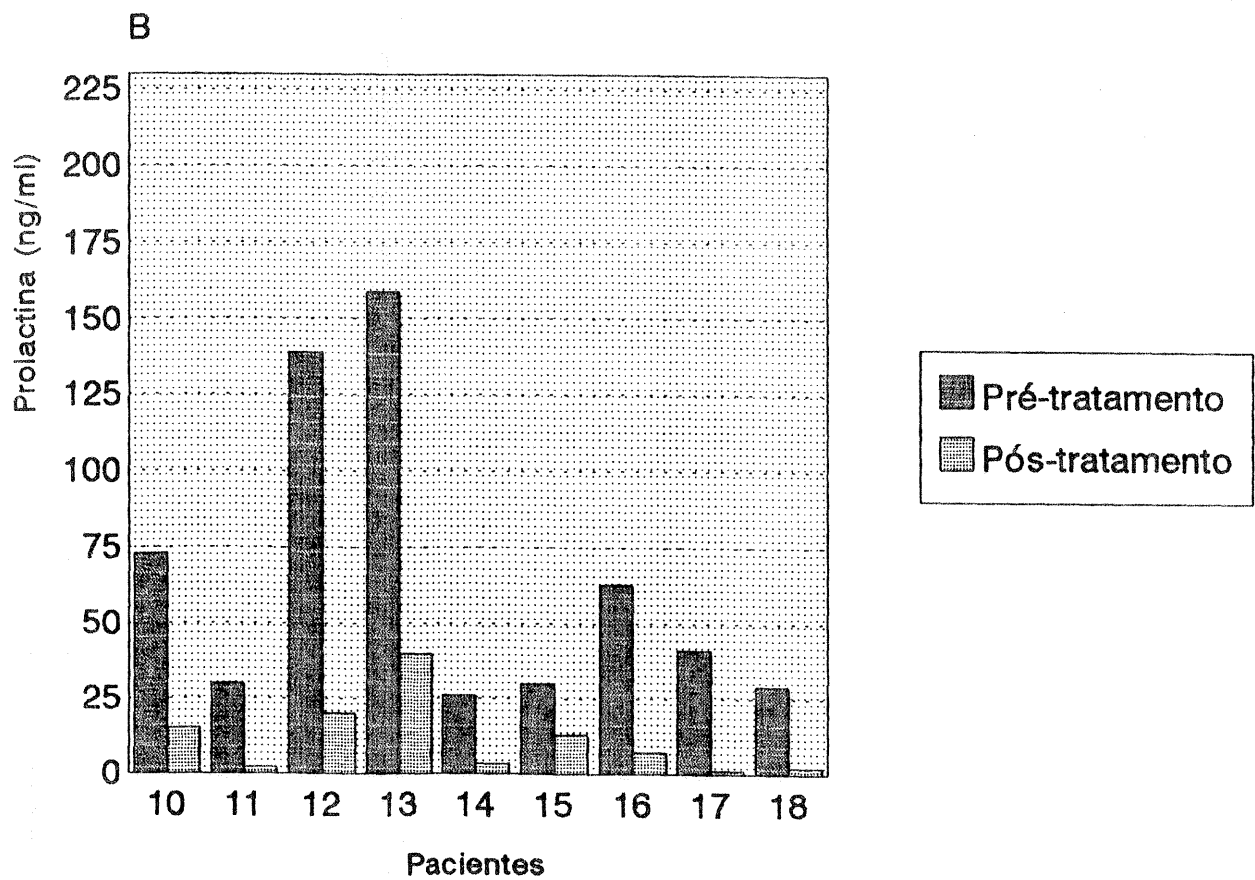
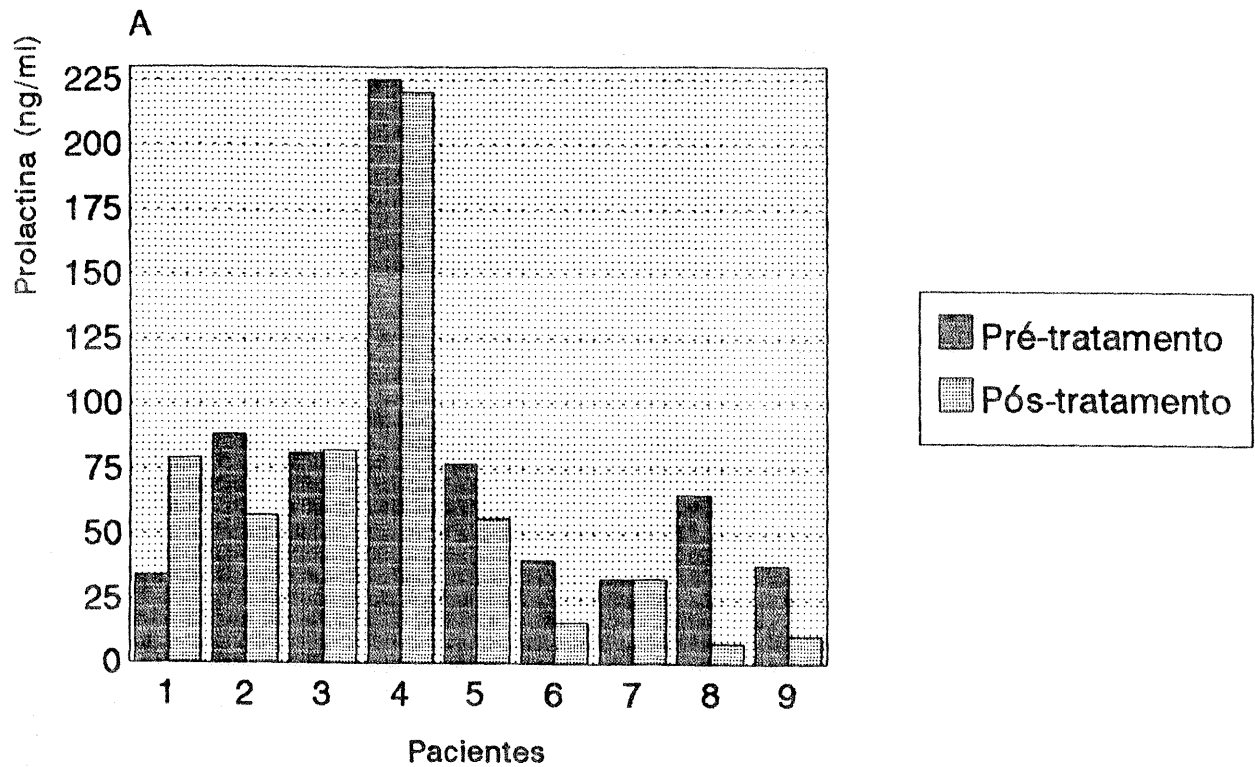


TABELA 35: REDUÇÃO NOS NÍVEIS DE PRL BASAL EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA, TRATADAS COM ACETATO DE NORETISTERONA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA HCPA, PORTO ALEGRE, 1989- 1991.

GRAU DE REDUÇÃO NA PRL BASAL	TEMPO DE TRATAMENTO	E2 BASAL pg/ml	TC DE SELA TURCICA
0	3 meses	35	NORMAL
0	4 meses	32	NORMAL
0	3 meses	210	NORMAL
0	4 meses	33	MICROADENOMA
27,3%	3 meses	45	MICROADENOMA
35,0%	5 meses	32	NORMAL
59,0%	3 meses	75	MICROADENOMA
71,0%	5 meses	32	NORMAL
88,0%	5 meses	179	NORMAL

No grupo B observamos redução nos níveis de PRL basal em 100% dos casos, que variou de 57 a 97% em relação ao valor pré tratamento (FIGURA 19). O tratamento com bromocriptina determinou diferença significativa nos valores de PRL basal, segundo o teste de t para amostras pareadas e o teste de Wilcoxon ($p < 0,05$). Na TABELA 36 estão representadas outras características destas pacientes, como nível estrogênico e achados de TC de sela túrcica, além do tempo de tratamento, que parecem não ter influenciado na resposta ao tratamento.

TABELA 36: REDUÇÃO NOS NÍVEIS DE PRL BASAL EM PACIENTES COM HIPERPROLACTINEMIA, TRATADAS COM BROMOCRIPTINA. UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, HCPA, PORTO ALEGRE, 1989-1991.

GRAU DE REDUÇÃO NA PRL BASAL	TEMPO DE TRATAMENTO	E2 BASAL pg/ml	TC DE SELA TURCICA
79,0 %	3 meses	33	NORMAL
93,0 %	5 meses	31	NORMAL
86,0 %	3 meses	68	NORMAL
75,0 %	3 meses	53	NORMAL
88,0 %	3 meses	37	MICROADENOMA
57,0 %	3 meses	58	NORMAL
90,0 %	3 meses	27	NORMAL
97,0 %	5 meses	58	MICROADENOMA
93,0 %	3 meses	38	NORMAL

IV.7.2.2.2) ESTRADIOL BASAL:

As pacientes do grupo A apresentavam maior variabilidade nos valores de E2 basal, o que dificultou a observação do efeito do tratamento sobre o mesmo. Entretanto, apesar de não detectarmos diferença significativa estatisticamente pelo teste "t" para amostras pareadas e pelo teste de Wilcoxon ($p > 0,05$), quando se observa as médias, os resultados sugerem uma redução nestes níveis, determinada pelo tratamento. A média na avaliação inicial era de $74,78 \pm 69,69$ pg/ml, e mediana de 35,0pg/ml. Após o tratamento, a média caiu para $33,78 \pm 15,41$ pg/ml e a mediana se manteve em 35,0 pg/ml.

No grupo B, o tratamento não determinou alteração nos níveis de E2. A média inicial era de $44,78 \pm 14,61$ pg/ml e mediana de 38,0 pg/ml e após o tratamento se manteve em $40,67 \pm 18,74$ pg/ml e a mediana em 38,0 pg/ml.

Estes dados são apresentados na FIGURA 20.

IV.7.2.2.3) LH BASAL:

No grupo A observamos uma redução importante nos níveis de LH com o tratamento em 6 pacientes, sendo que 4 delas apresentaram valores inferiores a 0,5 mUI/ml no momento da reavaliação. A média pré tratamento era de 4,81 mUI/ml com DP de 4,47 mUI/ml e após o tratamento reduziu para 2,12 mUI/ml com DP de 2,17 mUI/ml. Apesar disto, não detectamos diferença significativa entre os valores de LH pré e pós tratamento pelo teste "t" para amostras pareadas e pelo teste de Wilcoxon ($p > 0,05$).

No grupo B não detectamos modificação nos valores de LH com o tratamento, tanto observando os dados isoladamente, quanto analisando pelo teste "t" para amostras pareadas ou pelo teste de Wilcoxon ($p > 0,05$) FIGURA 21.

Figura 20: Estradiol basal pré e pós-tratamento com acetato de noretisterona (A) ou bromocriptina (B) em pacientes com hiperprolactinemia. Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.

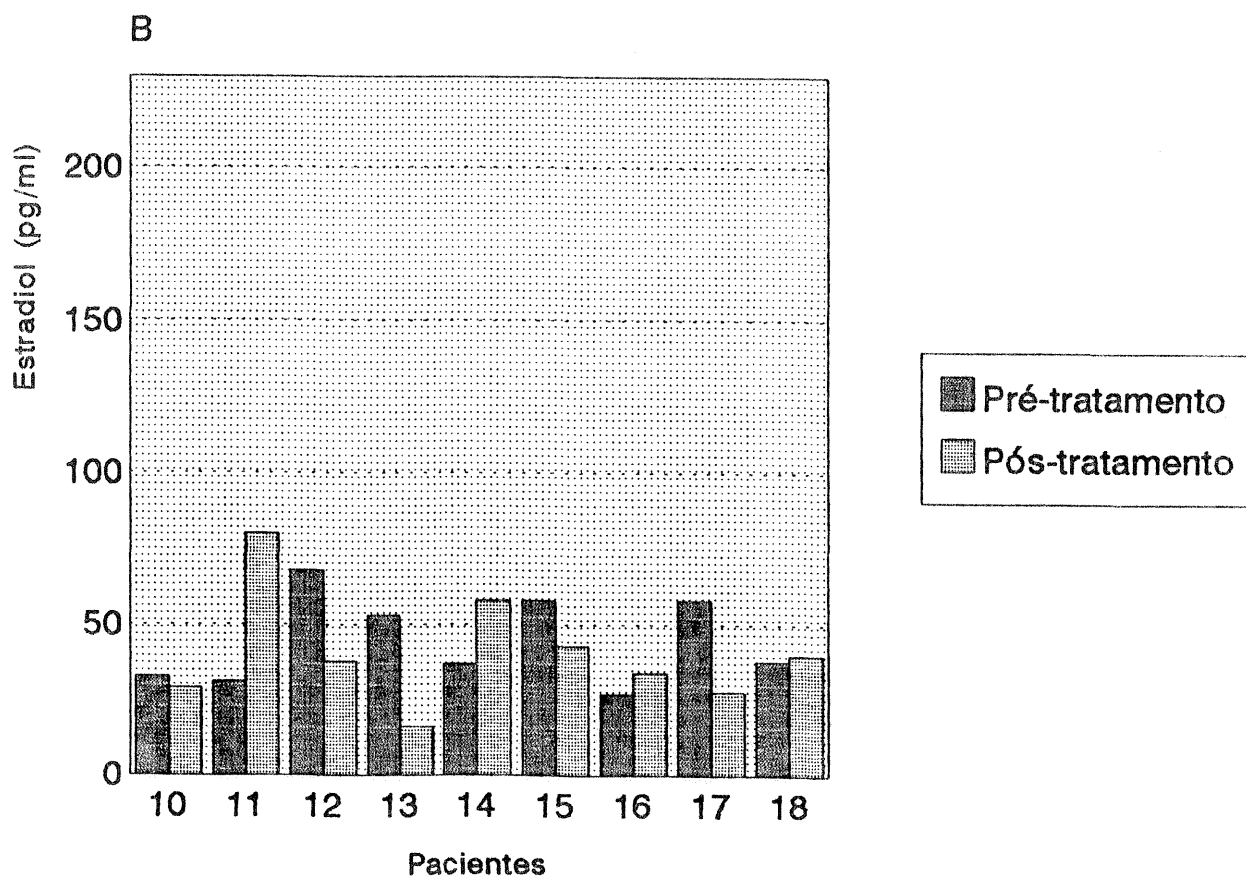
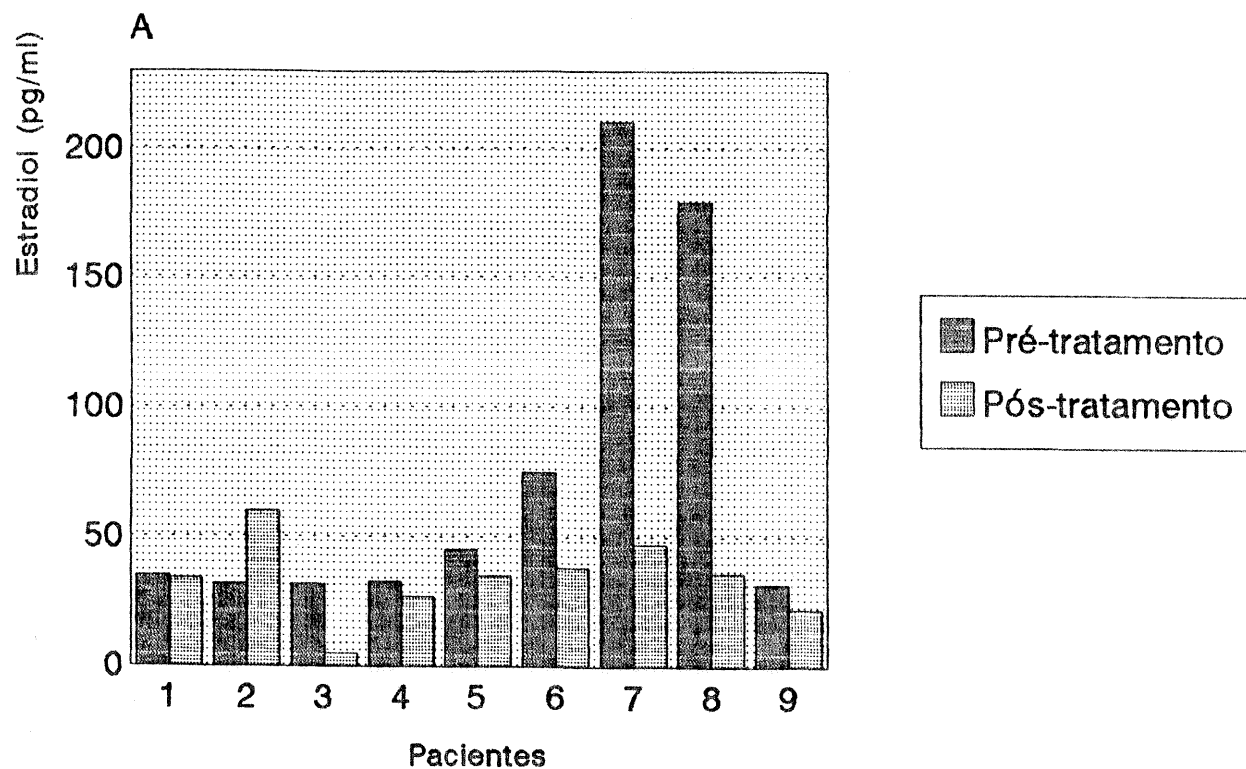
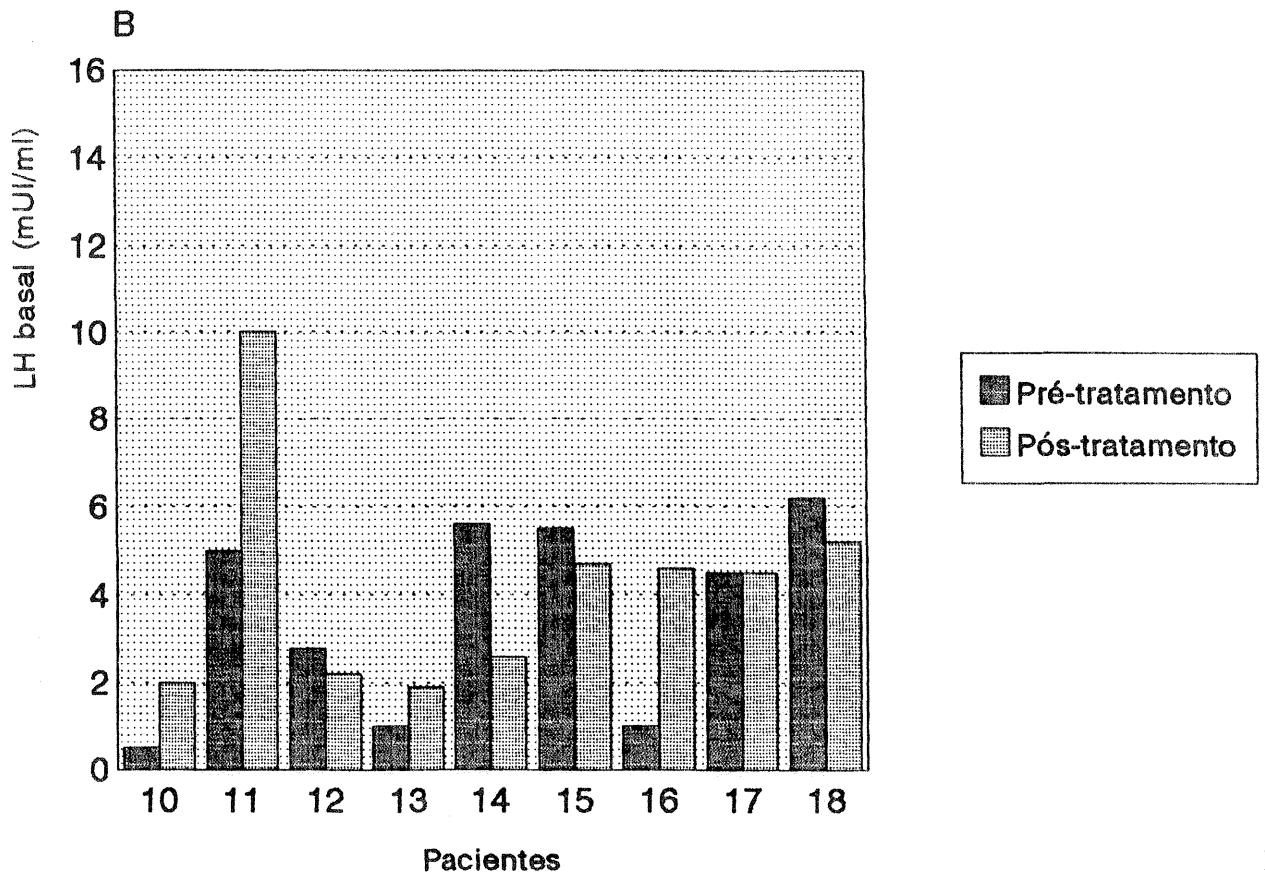
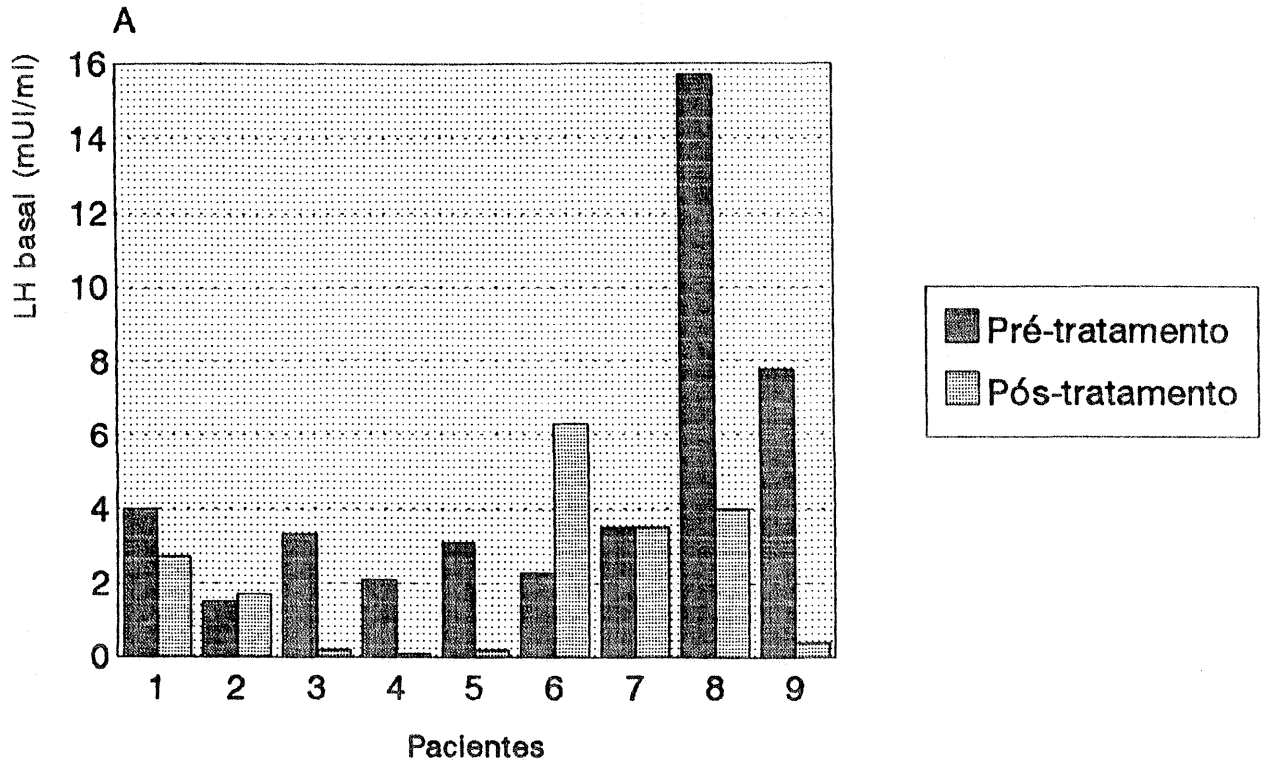


Figura 21: LH basal pré e pós-tratamento com acetato de noretisterona (A) ou bromocriptina (B) em pacientes com hiperprolactinemia. Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.



IV.7.2.2.4) TESTOSTERONA BASAL:

No grupo A as pacientes apresentaram discretas variações nos níveis de T com o tratamento, com exceção de uma paciente, que apresentava T elevada na avaliação inicial (2,0ng/ml) e com o tratamento reduziu para níveis normais (0,5ng/ml) FIGURA 22.

Entretanto, no grupo tratado com bromocriptina todas as pacientes apresentaram redução nos níveis de T no momento da reavaliação, com exceção de uma paciente que apresentava níveis baixos antes do tratamento e assim permaneceram na avaliação pós tratamento. O teste de t para amostras pareadas e o teste de Wilcoxon detectaram diferença significativa entre os valores de T pré e pós tratamento com bromocriptina ($p < 0,05$).

IV.7.2.2.5) ANDROSTENEDIONA BASAL:

Tanto o grupo A como o grupo B não apresentaram modificação significativa quanto aos valores de androstenediona com o tratamento, segundo o teste "t" para amostras pareadas e o teste de Wilcoxon ($p > 0,05$). No grupo A as variações são pequenas e ocorrem nos dois sentidos, entretanto no grupo tratado com bromocriptina se observa algum grau de redução nos níveis de A na reavaliação pós tratamento em oito das nove pacientes (FIGURA 23).

IV.7.2.2.6) RESPOSTA DA PROLACTINA AO TESTE DO TRH:

No grupo A não observamos modificação no padrão de resposta da PRL ao estímulo do TRH com o tratamento, tanto analisando os dados isoladamente, como através do teste de t para amostras pareadas. Entretanto, no grupo B, embora não tenhamos detectado uma diferença significativa estatisticamente no padrão de resposta, observamos em quatro pacientes um aumento na liberação de PRL por estímulo do TRH, o que pode significar uma tendência. (FIGURA 24). Nestas quatro pacientes, três eram portadoras de hiperprolactinemia funcional e uma era portadora de microadenoma.

Figura 22: Testosterona pré e pós-tratamento com acetato de noretisterona (A) ou bromocriptina (B) em pacientes com hiperprolactinemia. Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.

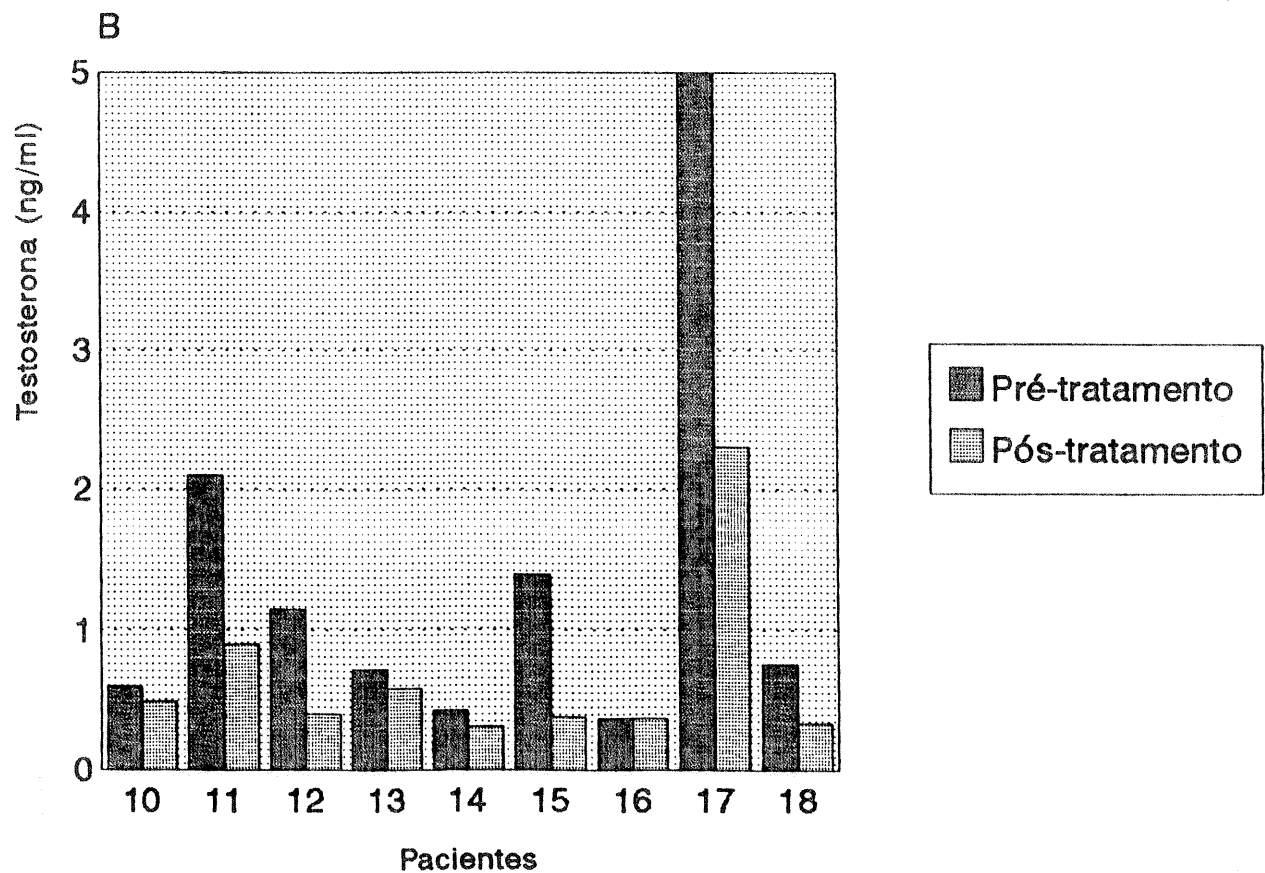
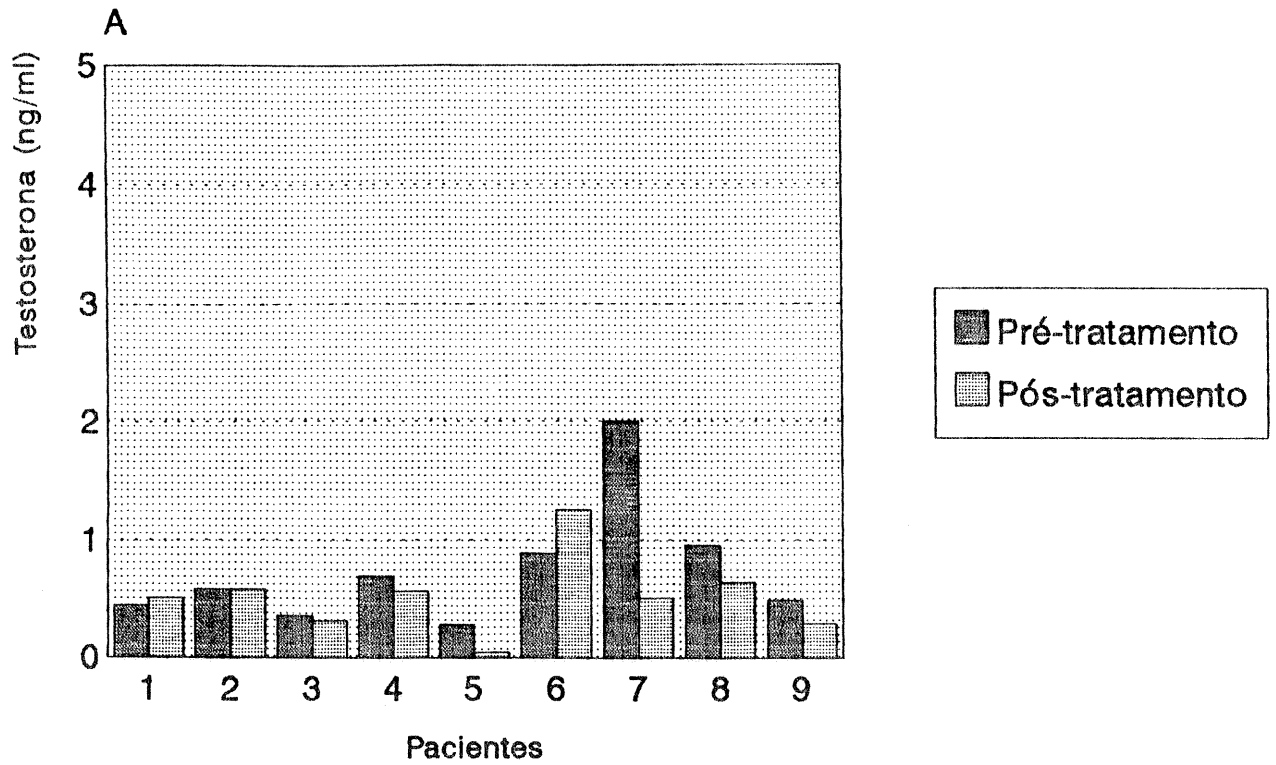


Figura 23: Androstenediona pré e pós-tratamento com acetato de noretisterona (A) ou bromocriptina (B) em pacientes com hiperprolactinemia. Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.

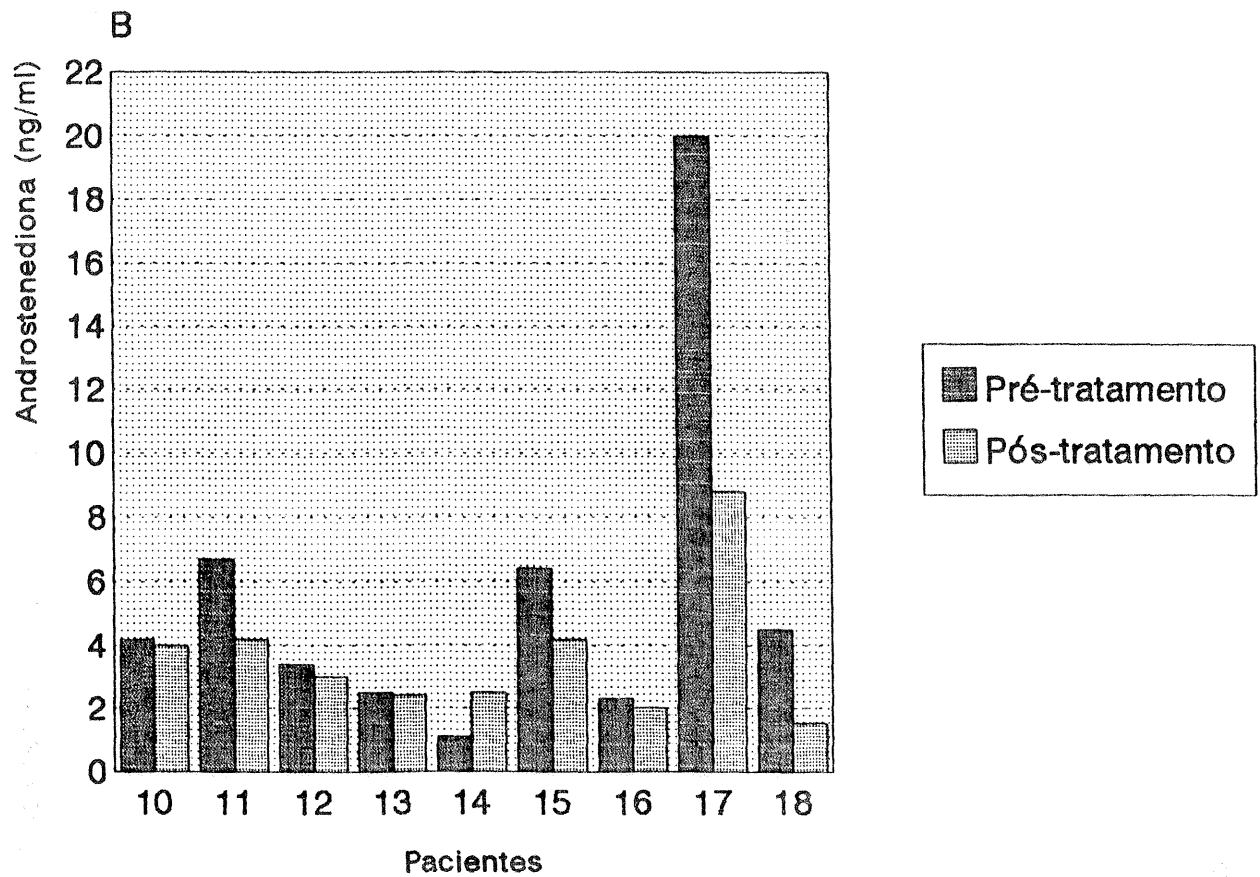
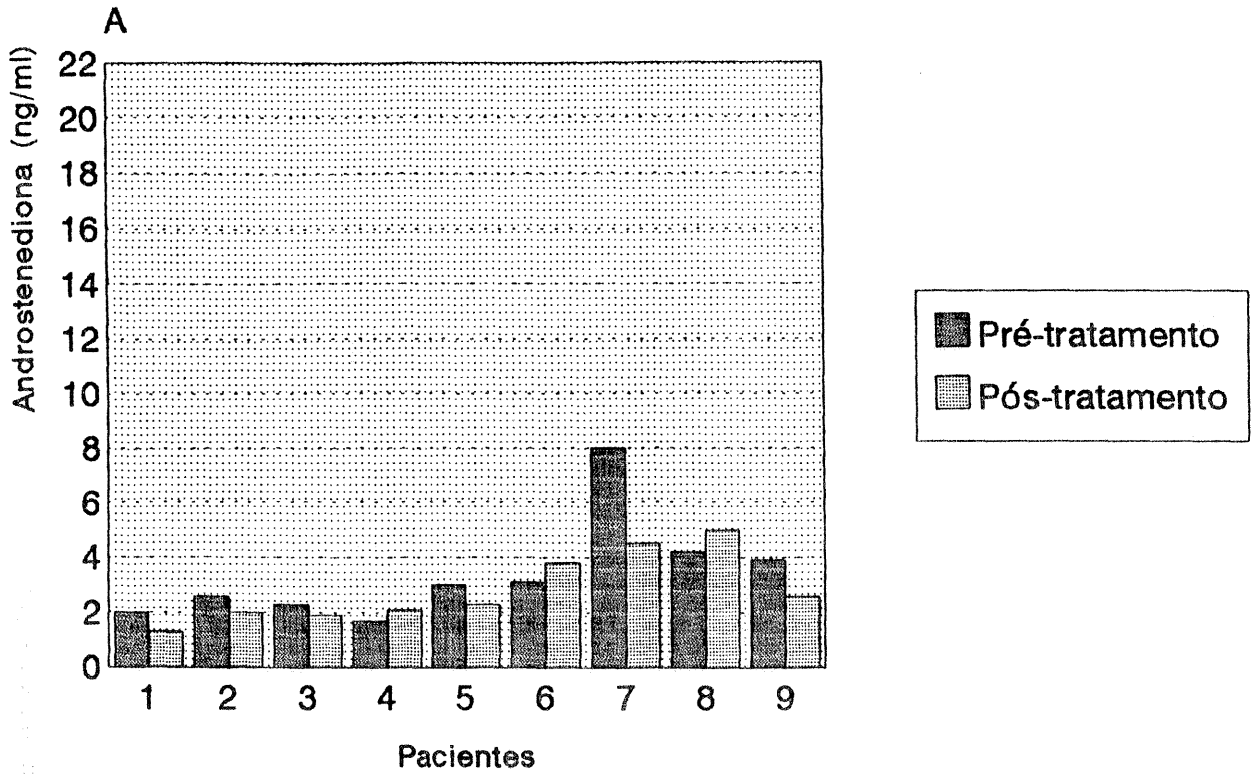
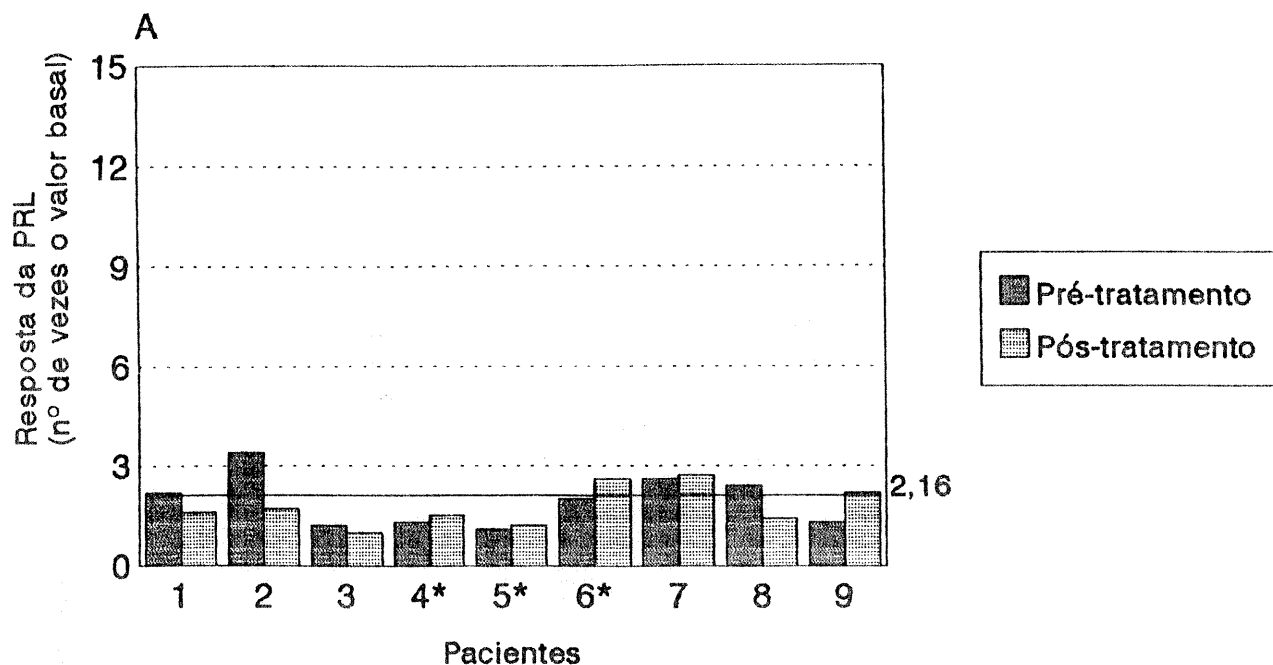
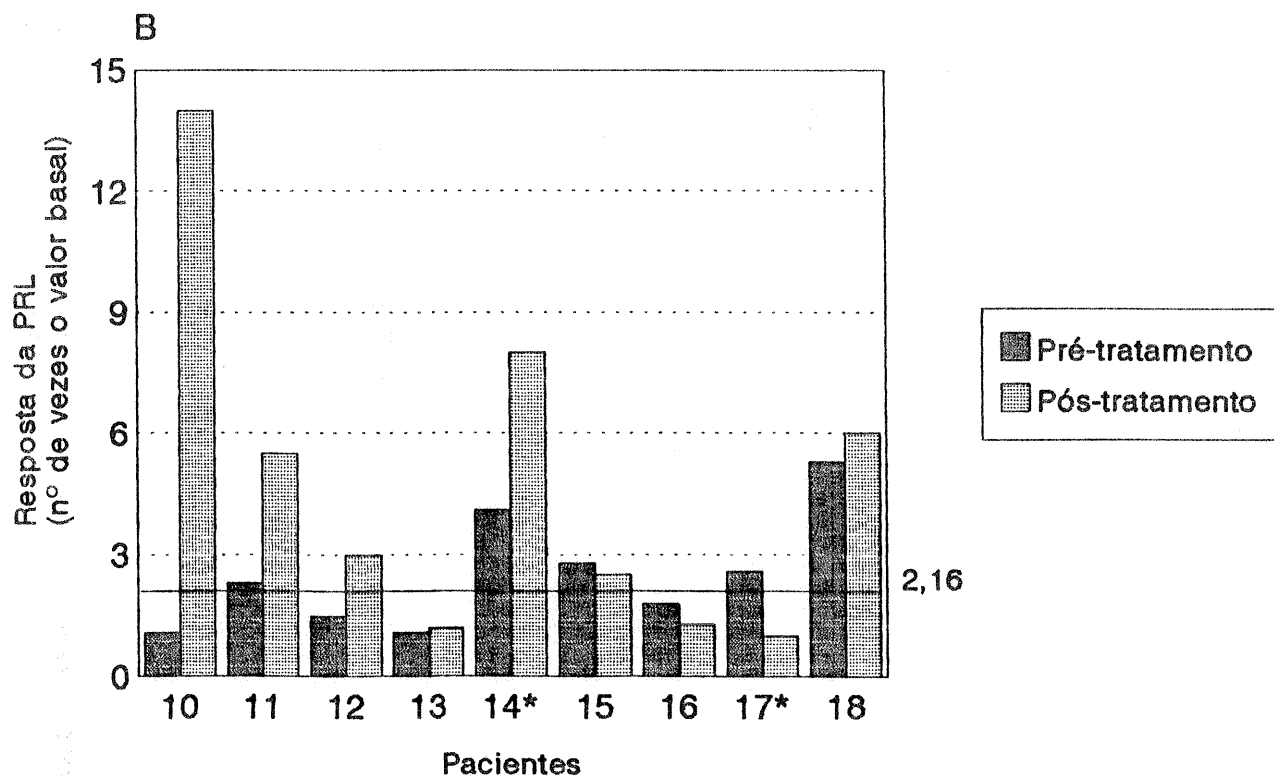


Figura 24: Resposta da prolactina ao estímulo do TRH em pacientes com hiperprolactinemia, tratadas com acetato de noretisterona (A) ou bromocriptina (B).
 Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.



Nota: acima da linha pontilhada: resposta normal
 abaixo da linha pontilhada: resposta suprimida
 * Pacientes portadoras de microadenoma



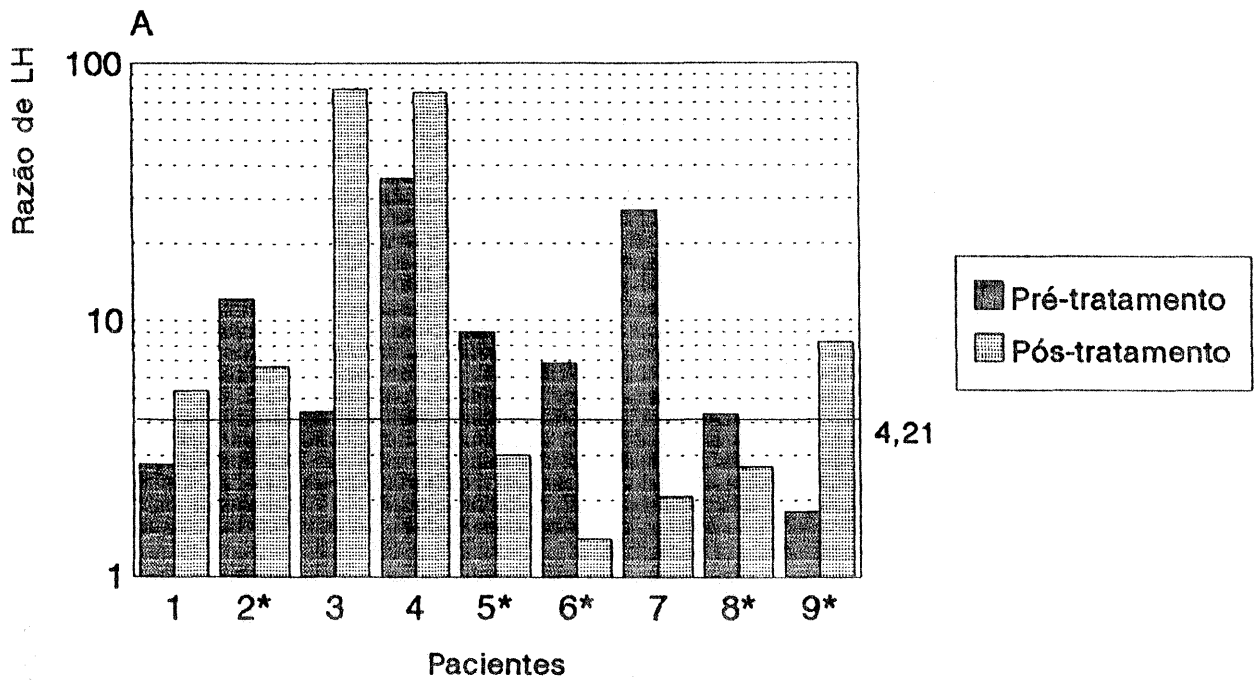
Nota: acima da linha pontilhada: resposta normal
 abaixo da linha pontilhada: resposta suprimida
 * Pacientes portadoras de microadenoma

IV.7.2.2.7) RESPOSTA DO LH AO LHRH:

Não observamos nenhuma tendência de modificação no padrão de resposta do LH ao estímulo do LHRH determinada pelo tratamento com acetato de noretisterona. Pelo teste de t para amostras pareadas não existe diferença significativa entre os resultados obtidos na avaliação inicial e após o tratamento, para $\alpha = 0,05$.

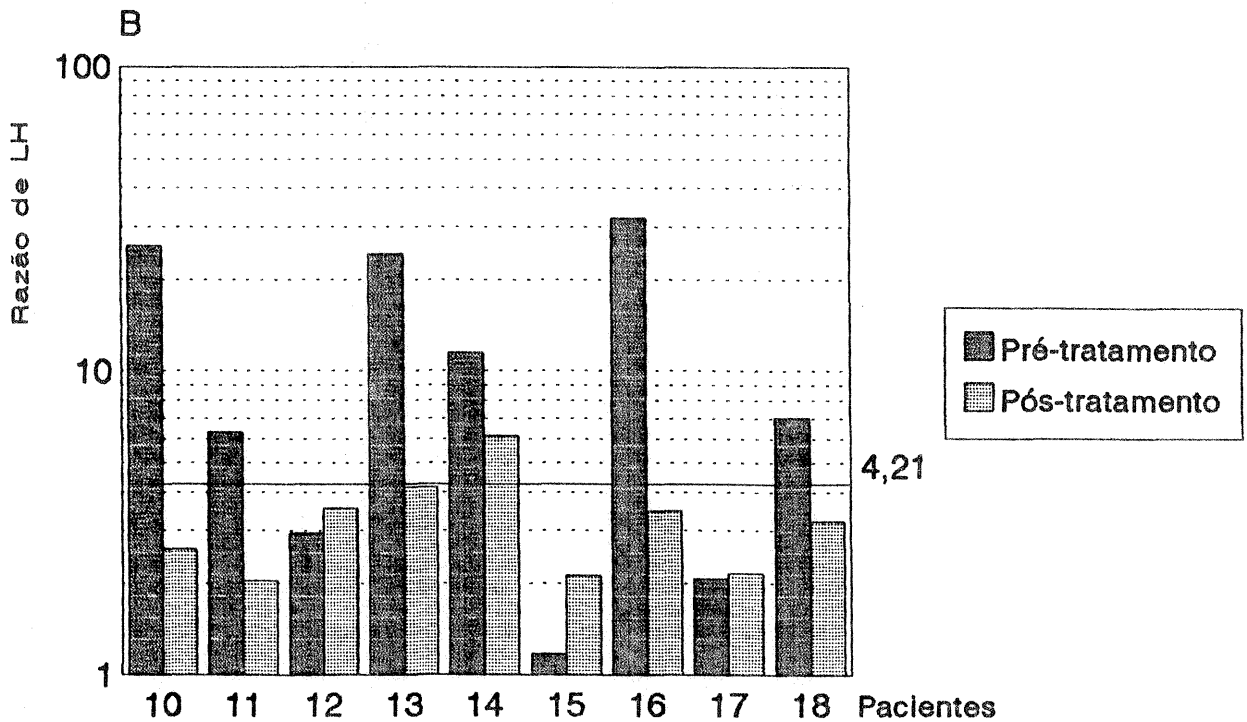
Entretanto, no grupo B observamos uma diminuição significativa na magnitude da resposta do LH ao estímulo do LHRH com o tratamento. Das seis pacientes que apresentavam resposta exagerada na avaliação inicial, cinco passaram a apresentar resposta normal na reavaliação pós tratamento. Esta diferença é significativa estatisticamente pelo teste de t para amostras pareadas, para $\alpha = 0,05$ (FIGURA 25).

Figura 25: Resposta do LH ao estímulo do LHRH em pacientes com hiperprolactinemia, tratadas com acetato de noretisterona (A) ou bromocriptina (B)
 Unidade de Endocrinologia Ginecológica, HCPA, Porto Alegre, 1989-1991.



Nota: acima da linha pontilhada: resposta exagerada
 abaixo da linha pontilhada: resposta normal

* Pacientes que apresentaram diminuição da PRL durante o tratamento



Nota: Razão de LH=valor estimulado menos o basal divididos pelo basal
 acima da linha pontilhada: resposta exagerada do LH ao LHRH
 abaixo da linha pontilhada: resposta normal do LH ao LHRH

* Pacientes que apresentaram diminuição da prolactina durante o tratamento

V) DISCUSSÃO:

V.1) INVESTIGAÇÃO:

Hiperprolactinemia não representa uma entidade nosológica, mas sim um achado laboratorial que pode ser secundário a uma situação fisiológica, a um efeito farmacológico, a um distúrbio funcional tireoideano ou no eixo hipotálamo-hipófise, podendo ainda ser indicativo da presença de adenoma hipofisário. Para o presente estudo excluímos as hiperprolactinemias de causa fisiológica, farmacológica e de distúrbio tireoideano, por serem aquelas de origem funcional ou tumoral as situações que exigem maiores cuidados na investigação e no manejo destas pacientes.

Das 41 pacientes encaminhadas por hiperprolactinemia, confirmamos este achado em 33, e não foi possível a confirmação em outras 8 pacientes, apesar de trazerem comprovação inequívoca deste diagnóstico prévio. A seguir discutiremos as características destas 33 pacientes, agrupadas sob a denominação de HIPERPROLACTINEMIA ATUAL (HA), que sob alguns aspectos serão comparadas com um GRUPO CONTROLE (CO), composto de 13 pacientes.

Cada vez mais se reconhece que a hiperprolactinemia funcional ou idiopática tende a apresentar uma evolução benigna, algumas vezes se apresentando como um distúrbio auto-limitado (Corenblum et al, 1988). Reconhecendo a existência de pacientes que apresentam hiperprolactinemia de forma intermitente, especialmente relacionada com esterilidade inexplicada (Boulanger, 1990), resolvemos estudar em separado este grupo de oito pacientes que haviam apresentado normalização espontânea nos níveis de PRL, sob a denominação de HIPERPROLACTINEMIA PRÉVIA (HP).

Consideramos hiperprolactinemia, o achado de PRL basal superior a 25ng/ml, baseados em seis estudos com grandes séries de pacientes, em que a concentração de PRL sérica em mulheres normais variou de 8.5 a 24ng/ml (Aubert et al., 1974; Ehara et al., 1973; Gwee et al., 1978; Hagen et al., 1978; Schmidt et al., 1975; Sinha et al., 1973). Em nosso meio, Schneider et al., em 1985, obtiveram 20,3ng/ml como valor máximo de PRL basal em um grupo de mulheres normoprolactinêmicas.

Qualquer elevação da PRL foi considerada, uma vez que adenomas são encontrados em associação com níveis baixos. Chang et al., 1977, referiu a presença de adenomas em pacientes com PRL sérica de 23ng/ml. A incidência de patologia orgânica é alta na presença de hiperprolactinemia (34% segundo Kleinberg et al., em 1977 e 56% segundo Tolis et al., 1974), o que coloca a paciente em uma categoria de risco.

Os níveis de PRL basal do grupo HA variaram de 26 a 250 ng/ml, sendo que em 72,7% dos casos, se encontravam abaixo de 100ng/ml, o que confere uma homogeneidade ao grupo, que se caracteriza por ser portador de hiperprolactinemia leve. Atribuímos este achado ao fato da maioria das pacientes ser proveniente de consultas ginecológicas, onde a queixa principal era alteração menstrual, galactorréia ou infertilidade.

A PRL basal do grupo HP não diferiu do grupo controle.

A idade das pacientes no grupo HA, HP e CO foi semelhante. Setenta por cento encontram-se entre os 20 e os 35 anos, o que caracteriza o grupo estudado como constituído de pacientes jovens, e decorreu de nossa preocupação em incluir apenas pacientes em fase reprodutiva, sem sinais clínicos de climatério, para que as alterações hormonais observadas pudessem ser atribuídas exclusivamente à hiperprolactinemia, especialmente quanto ao nível estrogênico.

Durante a fase reprodutiva da mulher, a taxa da PRL plasmática é sensivelmente mais elevada do que na fase pré-puberal ou após a menopausa (Peillon et Bercovici, 1986).

Concordando com este perfil, o tempo de doença apesar de ser superior a 15 anos em 3 pacientes, em mais de 50% delas foi inferior a 5 anos. Também foi constatada a ausência de tratamento prévio na maior parte das pacientes (57,6%). Naquelas que já haviam recebido bromocriptina, a duração do tratamento foi em média de um ano e meio, seguido geralmente de maneira intermitente.

Em 54,5% das pacientes a primeira manifestação de hiperprolactinemia foi alteração do ciclo menstrual, seguida pela galactorréia. No momento da inclusão neste estudo, as alterações de ciclo persistiram como as queixas de maior prevalência (87,8%), o que é semelhante aos resultados de Koppelman et al., que em 1984, observou uma incidência de 88% de distúrbios menstruais entre pacientes com hiperprolactinemia.

Entre os distúrbios de ciclo, a amenorréia foi o padrão menstrual mais frequentemente observado (45,5% dos casos). Segundo Schaison, 1988 a amenorréia é classicamente o sinal mais frequente de hiperprolactinemia. Por outro lado, hiperprolactinemia tem sido encontrada em 15% das pacientes com amenorréia inexplicada, não acompanhada de galactorréia (Yen and Jaffe, 1986).

Na maioria dos casos, a amenorréia é precedida por um período de ciclos irregulares ou oligomenorréia (Schaison, 1988). No grupo HA, observamos que a intensidade do comprometimento do ciclo foi proporcional à sua incidência. Amenorréia esteve presente em 45,4% dos casos, oligomenorréia em 27,3% e ciclos irregulares em 15,1%. Apenas 4 pacientes (12,1%) apresentavam ciclos regulares. Em uma série de 13 pacientes portadoras de microadenoma e hiperprolactinemia leve (média de 72,2ng/ml) Sitruk-Ware et al., 1985 observaram uma incidência inversa, com 61,5% das pacientes em oligomenorréia e 38,5% em amenorréia.

No grupo HP também observamos comprometimento do ciclo menstrual, porém com menor intensidade. Alterações menstruais ocorreram em 62,5% dos casos, com predomínio de ciclos irregulares (37,5%), seguido por oligomenorréia (12,5%) e amenorréia (12,5% dos casos). Considerando que as alterações de ciclo menstrual são decorrentes de distúrbios funcionais do eixo hipotálamo-hipófise-ovário que se observam em portadoras de hiperprolactinemia, o padrão menstrual apresentado por este grupo com hiperprolactinemia prévia, sugere algum grau de comprometimento do eixo, nestas pacientes.

Galactorréia esteve presente em 63,6% dos casos no grupo HA e em 50% dos casos no grupo HP, o que não representa diferença demonstrável estatisticamente. Segundo Chapler, 1985, a galactorréia pode ser observada em 50% das pacientes portadoras de hiperprolactinemia e representa um indicativo de possível distúrbio do eixo hipotálamo-hipófise. Koppelman et al., 1984, observaram uma incidência de 76% de galactorréia em pacientes portadoras de hiperprolactinemia. No estudo de Sitruk-Ware et al., em 1985, esta incidência foi de 69%.

A PRL estimula a secreção láctea quando age sobre uma glândula mamária preparada por ação de múltiplos fatores, especialmente o E2. Assim, o déficit estrogênico que acompanha alguns casos de hiperprolactinemia, explica porque a galactorréia não é constante (Schaison, 1986). Por outro lado, Kleinberg em 1977, detectou hiperprolactinemia em apenas 14% dos casos em uma série de 235 pacientes portadoras de galactorréia. As galactorrêias normoprolactinêmicas geralmente ocorrem por hipersensibilidade mamária à diferentes hormônios lactotróficos, não apresentando significado

patológico. Assim, a galactorrêa pode não representar um bom marcador para hiperprolactinemia.

Os grupos HA e HP também não apresentaram diferença quanto à incidência de infertilidade, a qual esteve presente em 63,6 e 60,0% dos casos, respectivamente.

Depois da queixa de alteração menstrual, a infertilidade é o motivo que habitualmente leva a paciente portadora de hiperprolactinemia a procurar recurso médico. A anovulação pode ser a única manifestação de PRL elevada (Schaison, 1986). Segundo Corenblum et al., 1976, 20% das esterilidades de origem hormonal estão ligadas à patologia da PRL, traduzindo-se na forma de anovulação, disovulação ou simplesmente insuficiência luteal. A ação da PRL pode se situar a dois níveis: hipotálamo-hipófise por efeito anti-gonadotrófico e/ou ovário por diminuição da sensibilidade gonádica à ação das gonadotrofinas (Schaison, 1986). Mac Natty em 1974, demonstrou "in vitro" que a secreção de progesterona em cultura de células da granulosa humana, induzida por adição de gonadotrofinas ao meio, diminui a medida que se eleva a concentração de PRL. Assim a hiperprolactinemia inibe a esteroidogênese ovariana. Em mulheres normais, a hiperprolactinemia induzida por administração de um antagonista dopaminérgico como o sulpiride não compromete o desenvolvimento folicular mas impede a elevação da progesterona em fase luteal. Uma das primeiras consequências da hiperprolactinemia é a ausência de resposta das células da granulosa ao estímulo do LH (Polan et al., 1984). Bohnet et al., em 1976, demonstraram pela primeira vez que a secreção pulsátil de LHRH está suprimida em casos de hiperprolactinemia patológica. Estudos posteriores demonstraram grande variabilidade na pulsatilidade do LH, com perda do padrão característico de cada fase do ciclo menstrual (Sauder et al., 1984). A responsabilidade da hiperprolactinemia é confirmada pela normalização da função gonadotrófica assim que a taxa de PRL é normalizada.

Harrisson em 1988, fez referências a elevações intermitentes de PRL em mulheres portadoras de infertilidade inexplicada, a qual chamou de "Prolactine Spiker".

Embora o mecanismo do efeito inibidor da PRL sobre a liberação pulsátil de LHRH ainda não esteja totalmente esclarecido, depois dos trabalhos de Yen em 1986, Plosker, Jaffe et al., em 1990, se admite que a dopamina é o agente mediador da inibição gonadotrófica, sofrendo influência dos opióides endógenos, que por sua vez são regulados pelo padrão de secreção esteróide gonadal. Assim, é provável que o achado de hiperprolactinemia intermitente seja uma manifestação de algum grau de comprometimento no mecanismo de regulação neuroendócrina.

Embora Yen refira que possa existir uma incidência aumentada de obesidade e história de rápido ganho de peso em algumas pacientes com tumores hipofisários secretores de PRL, não observamos diferença estatística quanto ao índice de massa corporal entre os grupos HA, HP e CO.

Apesar dos avanços na avaliação radiológica da sela túrcica obtidos na última década através de estudos tomográficos de melhor resolução, a TC de sela túrcica ainda não é perfeitamente sensível para diferenciar hiperprolactinemia idiopática daquela determinada por tumor hipofisário. Algumas pacientes com avaliação radiológica normal apresentam adenoma hipofisário quando submetidas a exploração cirúrgica. Por outro lado, algumas alterações de TC compatíveis com prolactinoma, podem ser detectadas em mulheres normais (Corenblum and Taylor, 1988). Entretanto, como a exploração cirúrgica, especialmente nos casos de microadenoma é cada vez menos frequente, não dispomos de estudos imunohistoquímicos para confirmar o diagnóstico de prolactinomas. Reconhecemos que este diagnóstico é presuntivo na maioria das vezes e que pequenas áreas de necrose, hemorragia, cistos ou microadenomas podem resultar em imagens com aparência semelhante. A separação das pacientes em categorias, segundo achados de TC de sela túrcica está limitada pela sensibilidade e especificidade do método, mas sem dúvida esta ainda é a melhor forma de avaliar a hipófise do ponto de vista anatômico. A importância da ressonância magnética não está totalmente esclarecida, especialmente em nosso meio, onde a experiência com este método ainda é limitada.

Mulheres com hiperprolactinemia sustentada, em que foram excluídas as causas anteriormente citadas e com TC de sela túrcica normal, são consideradas portadoras de hiperprolactinemia funcional ou idiopática, um diagnóstico portanto de exclusão. No grupo HA não foram detectadas alterações em sela túrcica na maioria das pacientes (57,6% dos casos) e estas foram classificadas como portadoras deste diagnóstico.

Wiebe et al., em 1978 classificaram como idiopática a origem da hiperprolactinemia em 26,6% dos casos, em um estudo com 60 mulheres, com idade variável entre 16 e 41 anos e níveis de PRL entre 25 e 3000 ng/ml.

Keye et al., em 1980 estudando mulheres portadoras de galactorrêia e/ou amenorrêia, não detectaram alteração radiológica em 40% das mulheres portadoras de hiperprolactinemia.

Koppelman et al., em 1984 encontraram sela túrcica de configuração e tamanho normais pela TC em 40% das pacientes, em um grupo de 25 mulheres com PRL média de 225 ± 132 ng/ml.

O achado de hiperprolactinemia idiopática com incidência um pouco maior do que os relatos encontrados na bibliografia pode ser justificado pelo perfil deste grupo anteriormente descrito, que se caracteriza por pacientes com níveis de PRL mais baixos e cuja sintomatologia se relaciona predominantemente com distúrbios do ciclo menstrual e galactorréia.

Alterações compatíveis com microadenoma foram detectadas em 7 das 33 pacientes do grupo HA (21,2% dos casos) e em 3 das 6 pacientes com hiperprolactinemia prévia que se submeteram a TC de sela túrcica.

Ainda existe a discussão se a prevalência de microadenomas é maior em pacientes com hiperprolactinemia do que em mulheres com níveis normais de PRL. Achados de TC compatíveis com microadenomas foram observados em 36% das mulheres normoprolactinêmicas segundo Swartz et al. em 1983, e em 42% segundo Brown et al., no mesmo ano, o que é muito semelhante com a incidência de 44% em mulheres portadoras de hiperprolactinemia, referida por Brenner et al., em 1985. A alta prevalência de microadenomas na população em geral foi sugerida por Costello já em 1936, quando relatou a presença de microadenomas em 22,5% dos casos, ao realizar autópsia em 1000 indivíduos sem sintomas de disfunção pituitária. Como neste estudo foram incluídos pacientes de ambos os sexos e com idade entre 2 e 86 anos, com predomínio de pessoas na sexta década, podemos concluir que a maior parte destes tumores provavelmente não eram secretores de PRL, pois os prolactinomas são mais frequentes em mulheres e com idade entre os 20 e 30 anos (Jaffe, 1986).

Na série de Wiebe et al, 1978, anteriormente descrita a incidência de microadenoma foi de 21,6% entre mulheres jovens hiperprolactinêmicas.

Burrow et al., 1981 examinou hipófises removidas em autópsia de 120 pessoas sem evidências clínicas de doença pituitária, com idade entre 16 e 91 anos, sendo 82 homens e 38 mulheres. Comparando os achados histopatológicos com tomografias de sela túrcica e dosagem de PRL sérica realizados pós-mortem, detectou microadenoma em 27% das hipófises examinadas, sendo que em 41% destas, encontrou evidências de secreção de PRL. A maioria dos adenomas tinha diâmetro inferior a 2mm e nenhum tinha mais de 4mm.

Keye et al., em 1980 estudou frequência de alterações tomográficas e hiperprolactinemia em mulheres com galactorréia e/ou amenorréia. Encontrou alterações radiológicas compatíveis com adenoma em 25% das pacientes sem nenhuma evidência clínica adicional de hiperprolactinemia e que estavam sendo avaliadas pela primeira vez, e em 60% das pacientes que anteriormente já haviam se submetido a algum tipo de investigação radiológica ou dosagem de PRL sérica. Segundo esta pesquisa, é possível concluir que a combinação de alteração tomográfica e hiperprolactinemia é relativamente específica para adenoma, uma vez que em 91% dos casos, este achado foi confirmado histologicamente.

Koppelman et al., em 1984 encontrou uma incidência de 32% de microadenomas, ao avaliar um grupo de 25 pacientes hiperprolactinêmicas através de TC de terceira geração.

Conforme poderia ser esperado, uma vez que obtivemos maior número de pacientes portadoras de hiperprolactinemia idiopática neste grupo estudado, a incidência de 21,2% de microadenomas nas pacientes hiperprolactinêmicas foi um pouco menor que na maioria dos relatos já publicados, onde variam de 21 a 44%. O achado de microadenomas em 50% das pacientes portadoras de hiperprolactinemia prévia também não surpreende em virtude da alta prevalência anteriormente referida na população em geral e principalmente diante do conhecimento de que normoprolactinemia não exclui a presença de prolactinoma. Segundo o editorial da revista *The Lancet*, October, 1987, os prolactinomas podem estar associados com alterações episódicas na secreção de PRL, suficientes para causar anovulação mas não hiperprolactinemia. O pequeno número de casos avaliados radiologicamente no grupo HP não nos permite fazer considerações comparativas quanto à incidência de microadenomas entre este e o grupo HA.

Nenhuma paciente do grupo HP apresentou macroadenoma e no grupo HA este achado esteve presente em 5 das 33 pacientes (15,1% dos casos). Esta incidência está de acordo com as publicações de outras séries, onde a incidência de macroadenomas é sempre um pouco inferior à de microadenomas e varia entre 5 e 28% dos casos, em pacientes portadoras de hiperprolactinemia (Wiebe et al, 1978 ; Koppelman et al., 1984).

Flutuações nos níveis de PRL basal, ocorrem tanto nas situações de hiperprolactinemia funcional como nas de causa orgânica. Por este motivo, antes de inferir a possibilidade de qualquer diagnóstico baseado na magnitude de elevação da PRL, várias dosagens são necessárias. Além disto, são necessárias grandes séries de pacientes para se definir quais os níveis de PRL que são indicativos de tumor, pois a chance de erro aumenta quando se analisa pequenos grupos de pacientes e deve ser evitado em situações individuais.

Embora alguns autores aceitem que exista correlação entre tamanho de tumor e níveis de PRL basal, ela não é absoluta, sofrendo influência do grau de necrose ou infarto presente no tumor, suas características histológicas e grau de compressão da haste hipofisária (Wiebe, 1980).

No presente estudo, a ausência de associação estatística entre PRL basal e resultado de TC pode representar uma realidade, mas mais provavelmente deve ser atribuído à grande variabilidade entre os valores de PRL, pois as médias e medianas se apresentaram de forma crescente, a medida que se intensificavam as alterações detectadas pela TC (FIGURA 7). Provavelmente esta diferença se torne significativa com o aumento do tamanho da amostra. Mesmo assim, podemos identificar um ponto de corte, pois todas as pacientes com PRL sérica superior a 200ng/ml eram portadoras de tumor hipofisário.

Este achado está de acordo com os resultados encontrados por outros autores: Assies et al., 1980, concluíram que concentrações de PRL sérica superiores a 200 ng/ml são encontrados exclusivamente em pacientes com evidências radiológicas de tumor hipofisário, embora nem toda alteração hipofisária se acompanhe de hiperprolactinemia.

Segundo Wiebe, 1980, em uma série de 60 mulheres hiperprolactinêmicas, todas que apresentaram PRL basal acima de 300ng/ml eram portadoras de tumor pituitário. Entretanto, considera que qualquer valor acima de 50ng/ml pode ser indicativo de presença de tumor. Em sua experiência, a incidência de adenomas é de 10% entre pacientes com valores de PRL inferiores a 100ng/ml e em pacientes com hiperprolactinemia idiopática a PRL raramente excede os 200ng/ml. Nossos resultados são semelhantes quanto aos níveis indicativos de hiperprolactinemia funcional, pois 95% de nossos casos apresentam PRL inferior a 200 ng/ml. Entretanto em nossa experiência, a incidência de tumor, inclusive macroadenoma entre pacientes com PRL basal inferior a 100 ng/ml foi de 30,4%, o que pode ser explicado pela melhor resolução da avaliação radiológica realizada atualmente.

Outros autores ainda discutem o valor dos níveis basais de PRL como indicativos da presença de adenomas hipofisários. Segundo Ross et al., 1985, níveis de PRL acima de 250 ng/ml quase sempre se associam com prolactinomas e níveis abaixo de 75 ng/ml, raramente. Valores intermediários entre estes compreendem qualquer possibilidade.

Corenblum and Taylor, 1988, consideram que níveis de PRL superiores a 150 ng/ml são altamente sugestivos de adenoma pituitário.

Koppelman et al., 1984, não detectaram associação comprovada estatisticamente entre níveis de PRL basal e achados de TC, embora tenha observado diferença significativa entre o nível de PRL basal das pacientes portadoras de macroadenomas e as demais.

Embora não seja objeto de estudo deste trabalho, ao identificarmos pacientes com microadenomas e níveis normais de PRL, conforme observado no grupo HP, nos perguntamos qual a importância da hiperprolactinemia como marcador de tumor pituitário ou patologia hipotalâmica. L'Hermite et al, 1977, encontrou uma incidência de 95% de hiperprolactinemia, mínima ou não, em uma série de 83 pacientes com tumor hipofisário. Segundo Faglia et al., esta incidência é de 68% e segundo Silvestrini et al., é de 62% na presença de adenoma (referido por Wiebe, 1980). O achado de níveis normais em muitos pacientes com tumor pituitário sugere que a hiperprolactinemia não é um marcador satisfatório para estes tumores.

Em relação ao padrão menstrual, encontramos associação entre o grau de alteração menstrual referido e severidade dos achados de TC, especialmente naquelas pacientes com um padrão mais conservado. Todas pacientes com ciclos regulares não apresentaram anormalidade de sela túrcica detectável por TC. A medida que aumenta o comprometimento do padrão menstrual, aumenta a incidência de tumor hipofisário.

A importância deste achado reside na probabilidade de doença que estimamos no primeiro contato com a paciente, o que pode modificar a abordagem de investigação e conduta terapêutica a ser seguida. Para exemplificar, tomaremos duas pacientes com PRL basal moderadamente elevada (35ng/ml), sendo a primeira solicitada para uma paciente com ciclos regulares, que participa de um estudo como controle normal, enquanto a segunda tem uma história de amenorréia e galactorréia há 10 anos. "A priori" já sabemos que a probabilidade desta hiperprolactinemia representar doença na primeira paciente é significativamente menor, e mesmo que se confirme a alteração hormonal, a probabilidade desta paciente apresentar adenoma hipofisário também é pequena.

Esta idéia está de acordo com Molitch, 1987: "A suspeita de doença altera drasticamente a interpretação dos mesmos achados laboratoriais. Hiperprolactinemia em uma paciente com sintomas sugestivos nunca deve ser desconsiderada."

Na avaliação hormonal basal não detectamos diferença estatisticamente significativa entre as pacientes com hiperprolactinemia atual, prévia ou grupo controle, quanto aos níveis plasmáticos de nenhum hormônio além da PRL.

Quanto à avaliação da função tiroideana, os resultados de T3, T4 e TSH são semelhantes no grupo HÁ e HP e se encontram dentro dos limites de normalidade. Hiperprolactinemia secundária à disfunção tiroideana não constituiu objeto de estudo neste trabalho, sendo considerado um fator de exclusão. Entretanto, não detectamos disfunção tiroideana em nenhuma das pacientes encaminhadas.

Koppelman et al., 1984 também encontrou níveis normais de tiroxina em sua série de 25 pacientes portadoras de hiperprolactinemia.

Luciano et al, 1984, estudando um grupo de pacientes portadoras de síndrome de ovários policísticos (PCO), observaram que as pacientes portadoras de hiperprolactinemia apresentavam níveis de TSH significativamente mais elevados que as normoprolactinêmicas. Segundo observações de Quigley e Yen, 1980, considerando que a dopamina exerce um efeito inibitório sobre a liberação tanto de PRL como de TSH, a elevação concomitante destes dois hormônios pode ser interpretada como decorrente de deficiência dopaminérgica central.

Os valores basais das gonadotrofinas também foram semelhantes nos três grupos, embora alguns autores relatem alterações na sua liberação relacionadas com hiperprolactinemia.

A DA exerce um efeito inibitório sobre a liberação de LH, além da PRL e TSH (Quigley e Yen, 1980). Situações de diminuição relativa na atividade dopaminérgica central, podem se acompanhar de elevação nos níveis circulantes de LH. Relatos de Vance et al., 1984 e Luciano et al., 1984, demonstraram que a bromocriptina, um agonista dopaminérgico, pode restaurar os ciclos menstruais e normalizar a relação LH/FSH, quando administrada a pacientes com PCO, hiperprolactinêmicas ou não, o que reforça esta hipótese.

Luciano et al., 1984, observaram níveis menores de FSH em pacientes hiperprolactinêmicas portadoras de PCO, do que em pacientes normoprolactinêmicas também portadoras da mesma síndrome, o que determinou uma maior relação LH/FSH nestas pacientes.

Conforme pode ser observado na TABELA 10, o grupo com HA apresentou média e mediana de testosterona e androstenediona mais elevados do que nos grupos HP e controle. Embora esta diferença não seja significativa estatisticamente, sua observação deve ser registrada, uma vez que existem estudos sobre a influência da hiperprolactinemia na secreção de andrógenos.

Higuchi et al., em 1984, estudando a influência da PRL sobre a secreção adrenal de andrógenos tanto "in vitro" como "in vivo", concluiu que a PRL em sinergismo com o ACTH, aumenta a liberação de andrógenos. A correlação entre PRL e SDHEA e DHEA, mas não com A em pacientes portadoras de hiperprolactinemia sugere que a ação da PRL sobre a secreção adrenal de andrógenos resulta em inibição parcial da 3-beta-hidroxiesteróide dehidrogenase.

Estudando uma série de 150 pacientes com PCO, Luciano et al., 1984, observaram que as portadoras de hiperprolactinemia apresentavam níveis de T sérica significativamente mais elevada que as normoprolactinêmicas, o que não ocorreu com os níveis dos demais andrógenos. Outros autores, como Falaschi et al., 1980 e Lunde, 1981, não observaram diferença quanto aos níveis de T em pacientes com PCO, portadoras ou não de hiperprolactinemia.

Com base nestes trabalhos se conclui que é possível que a hiperprolactinemia, por intermédio de uma alteração da secreção de andrógenos adrenais da via delta 5, determine uma distrofia ovariana policística secundária. Entretanto, a elevação da PRL plasmática, que se observa em um terço das pacientes portadoras de PCO, pode ser decorrente de outros mecanismos, como um déficit relativo de DA que seria responsável por elevação concomitante de LH e PRL ou simplesmente ser secundária ao hiperestrogenismo relativo apresentado por estas pacientes.

Como no grupo estudado não avaliamos a produção androgênica adrenal, e observamos apenas uma moderada elevação da T em pacientes hiperprolactinêmicas, sem a concomitante elevação nos níveis de LH e TSH, que segundo alguns autores, caracterizariam um déficit dopaminérgico, consideramos que este achado mais provavelmente seja decorrente da disfunção ovariana que acompanha a maior parte dos casos de hiperprolactinemia.

Os níveis de E2 séricos também não apresentaram diferença significativa estatisticamente entre os três grupos, entretanto, os valores das medianas foi crescente (36, 47 e 72 pg/ml) nos grupos HA, HP e CO, respectivamente.

Segundo Yen, a secreção de estrógenos apresenta-se reduzida na presença de altos níveis de PRL circulante, o que é revertido quando mulheres amenorreicas são tratadas com bromocriptina e a concentração de PRL diminui significativamente. Vários estudos tem demonstrado que o ovário é resistente à estimulação por gonadotrofinas exógenas no período pós parto ou durante estados de hiperprolactinemia. Mroueh et al., 1976, não obteve ovulação com altas doses de gonadotrofinas exógenas em 10 mulheres hiperprolactinêmicas. Entretanto, a redução nos níveis de PRL sérica através de tratamento com bromocriptina, resultou em ovulação espontânea em sete delas. Estas observações sugerem que a PRL interfere no processo de maturação folicular e conseqüentemente, na secreção estrogênica.

Martin et al., 1984, estudaram um grupo de 10 pacientes portadoras de adenomas hipofisário, com níveis de PRL pouco superiores aos do presente estudo (média de 112 ± 10 ng/ml), cujos níveis de E2 eram de 28 ± 8 pg/ml e também eram inferiores aos do grupo controle constituído por 10 mulheres normoprolactinêmicas, com ciclos regulares, cujo E2 em fase folicular inicial era de 42 ± 12 pg/ml.

No presente estudo, 79% das pacientes hiperprolactinêmicas apresentaram níveis de E2 abaixo de 60 pg/ml, com predomínio de hipoestrinismo (E2 inferior a 30 pg/ml) entre as pacientes com valores mais altos de PRL. Embora não significativo estatisticamente, o coeficiente de correlação entre E2 e PRL foi negativo, o que sugere uma tendência de relação inversa entre estes dois hormônios, e confere com os achados dos autores anteriormente citados.

Em indivíduos normais o TRH determina liberação não somente de TSH, mas também de PRL, por ação direta sobre os tirotrofos e lactotrófos. Entretanto, a resposta da PRL ao TRH difere da resposta do TSH, pois podemos observar resposta máxima da PRL após administração IV de 100 Mg de TRH, enquanto são necessárias 400 Mg para que se obtenha resposta máxima do TSH (Wiebe, 1980). Os primeiros estudos a este respeito mostravam uma marcada diminuição da resposta da PRL ao TRH em pacientes portadoras de adenomas pituitários, enquanto um aumento de no mínimo duas vezes podia ser observado na maioria das pacientes portadoras de hiperprolactinemia funcional (Zarate et al., 1975; Kleinberg et al., 1977). Estudos subsequentes mostraram resposta diminuída na secreção de PRL em pacientes com hiperprolactinemia, tanto na presença ou não de tumor, quando comparado com indivíduos com PRL normal (Assies et al., 1980; Chang et al., 1980).

Por este motivo, alguns autores ainda questionam qual o valor do padrão de resposta da PRL ao estímulo do TRH, na avaliação diagnóstica das pacientes com hiperprolactinemia.

Existem dificuldades na comparação dos resultados entre vários autores porque são utilizadas doses diferentes de TRH e os critérios adotados na interpretação dos resultados também diferem. No presente estudo, utilizamos 200 Mg de TRH EV baseados na experiência de outros autores, que consideram esta a dose preferencial para o diagnóstico de prolactinoma (Zarate et al., 1975; Kleinberg et al., 1977, Sitruk-Ware et al., 1985). Consideramos como critério de normalidade para pacientes hiperprolactinêmicas o incremento da PRL superior a 2,16 vezes o valor basal. Este critério foi estabelecido ao constituirmos um intervalo de confiança de 95% a partir dos resultados obtidos na realização do teste nas 33 pacientes hiperprolactinêmicas.

Wiebe, 1980 e Chapler, 1985 consideram como resposta normal ou negativa ao teste do TRH o incremento da PRL pós estímulo de no mínimo 200%, para pacientes hiperprolactinêmicas.

Assies et al., 1980, utilizando 200 Mg de TRH IV, obtiveram um aumento máximo de 2,2 vezes o valor basal da PRL em mulheres hiperprolactinêmicas, mesmo entre aquelas sem alterações de sela túrcica. Segundo suas observações em uma série de 60 pacientes, apenas duas apresentaram resposta ao teste superior a este valor (portadoras de prolactinoma) e diante disto, concluíram que valores de PRL estimulada superiores a 3.5 vezes o valor basal, afastam a possibilidade de tumor hipofisário.

Sitruk-Ware et al, 1985, observaram que a razão de PRL estimulada em relação ao valor basal em pacientes portadoras de microadenoma é baixa, nunca excedendo 2,5 com média de $1,38 \pm 0,1$.

Baseados nas experiências acima descritas, concluímos que a resposta da PRL ao estímulo do TRH é menor em pacientes portadoras de hiperprolactinemia do que em mulheres normais. O incremento máximo pós estímulo em portadoras de prolactinoma varia de 2,0 a 2,5 e que valores superiores a 3,5 afastam a possibilidade de prolactinoma.

Obtivemos resposta suprimida em 23 pacientes (69,7% dos casos) e não observamos associação demonstrável estatisticamente entre resposta da PRL ao TRH e presença de adenoma hipofisário. Esta ausência de associação foi secundária à ocorrência de falsos positivos, pois entre as portadoras de microadenoma, a resposta foi positiva em 71,4% dos casos, mas nenhuma portadora de macroadenoma apresentou resposta normal. Entretanto, entre as pacientes cuja TC de sela túrcica não demonstrou qualquer alteração, obtivemos resposta suprimida ao teste em 57,9% dos casos (TABELA 25).

Conforme estes resultados, o teste do TRH apresentou sensibilidade de 83% (proporção de pacientes portadoras de tumor com teste positivo) e especificidade de 42% (proporção de pacientes sem tumor com teste negativo). O valor preditivo positivo foi de 48% (probabilidade de presença de tumor em pacientes com teste positivo) e o valor preditivo negativo foi de 80% (probabilidade de não ter tumor quando o teste é negativo).

Estes resultados oferecem um menor grau de segurança para o diagnóstico de adenoma hipofisário baseado no teste do TRH, do que o encontrado anteriormente por outros autores em nosso meio, onde a sensibilidade do teste foi semelhante (88,4%), mas a especificidade foi superior (71,4%) (Silveiro,Zaslowsky et Gross,1990). Atribuimos esta diferença ao fato observado naquela ocasião e por nós comprovado, de que existe correlação entre os níveis basais de PRL e o grau de resposta da mesma ao estímulo do TRH. Pacientes com maior grau de hiperprolactinemia apresentam mais frequentemente resposta suprimida ao estímulo do TRH. Como a série anterior era composta por pacientes com níveis de PRL mais elevados (média de 184,83+-161,01ng/ml) e com maior proporção de pacientes portadoras de tumor (78,8% dos casos), a validade do teste foi considerada superior.

Dafniet et al., 1983, detectaram a presença de receptores específicos para TRH, através de técnica imunocitoquímica, na membrana celular de 8 em 10 adenomas secretores de PRL. Destas 8, 7 pacientes haviam apresentado discreta ou nenhuma resposta da PRL ao estímulo do TRH. Como as duas pacientes com resposta normal ao teste eram justamente as que se diferenciavam do grupo por apresentarem níveis mais baixos de PRL, os autores concluíram que a ausência do efeito estimulatório do TRH em portadoras de prolactinoma não se deve a ausência de receptores, mas sim à incapacidade de síntese e secreção adicional de PRL em resposta ao TRH, por uma célula tumoral em que esta produção já está muito aumentada.

Esta teoria explica o achado de forte associação entre padrão de resposta ao TRH e níveis de PRL basal, por nós observada. Valores mais altos de PRL basal se associam com resposta suprimida ao teste. Entretanto, esta justificativa não é satisfatória para casos de resposta suprimida em pacientes com tumores muito pequenos, em que presumivelmente a maior parte dos lactotrófos é normal e para casos que persistem com resposta suprimida, após remoção de prolactinoma que se segue de normalização dos níveis de PRL, desaparecimento da galactorréia e retorno do padrão menstrual regular (Camanni et al, 1983). Várias teorias tentam explicar este fato, mas a mais plausível é que a hiperprolactinemia é causada por uma anormalidade na regulação dopaminérgica da secreção da PRL (Assies et al., 1980).

Sabidamente, o E2 aumenta o número de receptores para TRH em células hipofisárias e conseqüentemente a resposta da PRL ao estímulo do mesmo (Schaison-1986, Jacobs et al., 1973). Não encontramos associação comprovada estatisticamente entre resposta da PRL ao estímulo do TRH e níveis de E2 basal na presente amostra. Entretanto, observamos uma tendência de obtermos resposta suprimida entre pacientes com níveis mais baixos de E2, sendo uma constante naquelas com níveis séricos inferiores a 30 ng/ml. Este achado pode ser justificado pelo fato da maioria de nossas pacientes apresentarem originalmente níveis baixos de E2, não permitindo uma análise de maior poder estatístico para diferenciar pacientes em diferentes graus de estrogenismo.

Alguns autores não consideram o teste do TRH de validade para o diagnóstico diferencial entre hiperprolactinemia funcional e decorrente de prolactinoma. Chang et al., 1980 através da realização do teste do TRH e politomografia selar em uma série de 84 mulheres amenorreicas, concluiu : 1) resposta diminuída da PRL ao TRH é característica de pacientes portadoras de hiperprolactinemia, 2) este teste não é efetivo para diferenciar hiperprolactinemia resultante de tumor hipofisário, daquelas em que não se identifica tumor, 3) este teste não é efetivo para diferenciar microadenomas de macroadenomas.

Atribuimos as falhas do teste ao fato da simples existência de hiperprolactinemia ser suficiente para diminuir a resposta da PRL ao TRH, o que já diferencia pacientes portadoras de hiperprolactinemia funcional das pacientes normais. Segundo critérios estabelecidos anteriormente no Serviço de Endocrinologia do HCPA (Schneider et al., 1985), o aumento mínimo normal da PRL em resposta a 200 Mg de TRH em mulheres normoprolactinêmicas com idade entre 20 e 40 anos é de 3,7 o valor basal. Utilizando o mesmo critério para pacientes hiperprolactinêmicas, posteriormente foi conferido boa validade ao teste quando aplicado a um grupo de 28 mulheres com alta incidência de prolactinomas, conforme anteriormente comentado (Silveiro, Zaslowsky et Gross,1990). No presente estudo, realizado a partir de um grupo constituído por pacientes com níveis mais baixos de PRL e com predomínio de hiperprolactinemia de causa funcional, a validade do teste se mostrou um pouco menor. Esta observação nos permite concluir que a interpretação do teste do TRH não deve ser feita de maneira isolada e que seus resultados apresentam maior confiabilidade à medida que se somam outros parâmetros de avaliação da paciente como história clínica e níveis de PRL basal. A medida que avançam os recursos para avaliação radiológica da sela túrcica, é inevitável a diminuição da importância dos testes de estímulo para o diagnóstico dos prolactinomas. Entretanto, sua importância no conhecimento do aspecto funcional do eixo hipotálamo-hipófise não pode ser desprezada.

O LHRH estimula a hipófise e conseqüentemente aumenta os níveis séricos de LH e FSH. Embora uma resposta normal das gonadotrofinas ao estímulo do LHRH possa refletir a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário e dar uma estimativa da reserva de gonadotrofinas, não necessariamente indica funcionamento normal do eixo.

Considerando que a hiperprolactinemia frequentemente se associa à amenorréia, mesmo quando de causa funcional e que a maior parte dos adenomas são microadenomas, portanto sem expansão extraselar, é pouco provável que determinem desconexão anatômica hipotálamo-hipófise por compressão, que possa justificar algum comprometimento na secreção de gonadotrofinas. Estas observações sugerem que a hiperprolactinemia pode determinar diretamente uma ação inibitória sobre a secreção de LHRH, gonadotrofinas ou esteróides ovarianos. ou ainda, que um mecanismo comum é responsável pela elevação nos níveis de PRL e alteração no eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Um fato indicativo do envolvimento direto da PRL é o restabelecimento de ciclos regulares e ovulatórios que se segue à normalização dos níveis de PRL plasmática.

No presente estudo, as concentrações basais de LH e FSH não diferiram entre as pacientes portadoras de hiperprolactinemia atual ou prévia e mulheres normoprolactinêmicas do grupo controle. Entretanto, o padrão de resposta das gonadotrofinas ao estímulo do LHRH foi significativamente diferente entre os três grupos.

Quanto à resposta do LH, todas as pacientes normoprolactinêmicas apresentaram elevação do LH em resposta ao LHRH, quando avaliadas no início da fase folicular. Entre as 33 pacientes portadoras de hiperprolactinemia, todas também apresentaram aumento do LH, porém em apenas oito a resposta foi semelhante ao padrão do grupo controle. As demais apresentaram resposta exagerada ao teste. O grupo com hiperprolactinemia prévia também apresentou resposta aumentada, porém de intensidade intermediária entre o grupo controle e HA (FIGURA 12). Não houve qualquer associação entre o padrão de resposta e presença ou não de adenoma hipofisário, micro ou macroadenoma.

Quanto à resposta do FSH, os resultados foram semelhantes aos de LH quando comparamos os três grupos, porém em menor intensidade (FIGURA 13).

As primeiras publicações sobre a utilização do LHRH em investigação clínica, mostravam resposta das gonadotrofinas diminuída ou ausente em pacientes portadoras de tumores hipofisários (Coscia et al., 1974). Entretanto, estes tumores eram grandes o suficiente para destruir a maior parte da glândula e não eram bem caracterizados como secretores de PRL. Os estudos posteriores mostraram que tumores volumosos, com expansão extraselar comumente se acompanham de resposta suprimida ao LHRH, enquanto a maior parte das pacientes portadoras de microadenomas ou hiperprolactinemia funcional apresentam resposta normal ou exagerada ao teste (Chang et al., 1977; Monroe et al., 1981; Archer et al., 1976).

O estudo de Monroe et al., 1981 sugere que estados hiperprolactinêmicos se associam com responsividade aumentada da hipófise anterior ao LHRH sintético. Foram submetidas a três modalidades de testes, 50 mulheres hiperprolactinêmicas com adenomas hipofisários documentados histologicamente e 20 mulheres normais, avaliadas no início da fase folicular. Um grupo recebeu 100 Ug de LHRH IV em bolo, um segundo grupo recebeu LHRH por infusão IV contínua durante 4 horas e o terceiro grupo recebeu quatro aplicações IV intermitentes e progressivas nas doses de 2,5, 5,0, 10 e 25 Ug, com intervalo de 2 horas entre cada aplicação. A média das respostas máximas de LH e FSH no primeiro e terceiro grupo foi maior nas pacientes com tumor, do que nas controles. Com infusão constante de LHRH, o padrão de resposta não diferiu nos dois grupos. Este estudo demonstra que a capacidade do gonadotrófo hipofisário em responder ao estímulo do LHRH está intacto e frequentemente aumentado em mulheres com prolactinomas. A amenorréia e a secreção acíclica de gonadotrofinas nestas pacientes foi atribuída ao hipoestrogenismo, que causaria uma menor sensibilidade dos gonadotrofos hipofisários ao LHRH, ou uma diminuição na secreção hipotalâmica de LHRH, ou ambos. Entretanto, em nossa opinião, a primeira hipótese não justifica a ocorrência de resposta exagerada ao teste do LHRH, em pacientes hiperprolactinêmicas.

Wiebe, 1980, observou resposta do FSH ao LHRH normal ou aumentada em pacientes com hiperprolactinemia tanto de origem funcional como tumoral. A resposta do LH se apresentou normal ou aumentada em pacientes com hiperprolactinemia funcional ou com suspeita de adenoma. As pacientes com diagnóstico confirmado de microadenoma apresentaram quase que exclusivamente resposta normal e nas portadoras de macroadenoma a resposta esteve normal ou diminuída.

Kletzky et al., 1976 obtiveram resposta normal do LH ao LHRH em pacientes hiperprolactinêmicas, portadoras ou não de adenoma hipofisário. Entretanto, oito em quinze pacientes (53,33%) apresentaram resposta do FSH maior que o grupo controle, após uma única dose de 150 Ug de LHRH. Esta resposta aumentada sugere que ocorre síntese normal do FSH, porém com diminuição da liberação do mesmo, o que sustenta a hipótese que a PRL inibe a liberação, mas não a síntese de FSH. Esta ação inibitória parece ser mais intensa sobre o FSH, do que sobre o LH.

Chang et al. 1980, não observaram diferença no padrão de resposta do LH ao LHRH entre pacientes amenorreicas, com ou sem hiperprolactinemia. Entretanto, a resposta do FSH foi significativamente maior nas pacientes com hiperprolactinemia, do que nas amenorreicas normoprolactinêmicas. Este achado sustenta a hipótese de que a alteração na dinâmica das gonadotrofinas hipofisárias em pacientes hiperprolactinêmicas em parte se relaciona com os baixos níveis de estradiol circulantes, que em concentrações normais exercem inibição preferencial sobre o FSH. O padrão de resposta das gonadotrofinas não permitiu qualquer diferenciação entre pacientes hiperprolactinêmicas portadoras ou não de adenomas, ou entre micro e macroadenomas. A partir deste estudo, Chang concluiu que enquanto a liberação endógena e cíclica de gonadotrofinas está prejudicada em pacientes com hiperprolactinemia e amenorréia, suas respostas ao LHRH estarão normais ou aumentadas.

Em roedores, os opióides endógenos inibem tonicamente a neurosecreção e o "turnover" da DA e do LHRH no sistema porta hipotálamo-hipófise (Plosker et al., 1990). A liberação diminuída de DA resulta em aumento na secreção de PRL, enquanto a liberação diminuída de LHRH resulta em redução na liberação de LH. Além disto, existem evidências da ação direta dos opióides sobre a hipófise, aumentando a quantidade de DA necessária para determinar inibição da PRL. Ainda não foram demonstradas interações dos opióides com LHRH a nível de hipófise. Várias provas utilizando antagonistas opióides tem confirmado estas interações no mecanismo de controle da secreção de PRL basal e induzida por stress, assim como da secreção de LH (Blank et al., 1980; Plosker et al., 1990).

Em humanos, a ação dos opióides sobre a secreção de PRL e LH depende do padrão de secreção esteróide gonadal. Este é provavelmente o maior, mas não o único, regulador do tonus opióide endógeno hipotalâmico. Situações fisiológicas e patológicas que se caracterizam por diminuição dos esteróides gonadais, geralmente se acompanham de diminuição do tônus opióide endógeno. O nível estrogênico é provavelmente o mais importante fator na regulação opióide, e quando em associação com progesterona parece haver uma ação sinérgica no mesmo sentido (Grossman et al., 1981).

A DA tem sido identificada como outro regulador do tônus opióide, implicando na existência de uma alça de "feedback" opióide-DA ou opióide-DA-PRL. Estudos "in vitro" usando hipotálamo fetal e "in vivo" usando agonistas e antagonistas opióides, indicam que os opióides hipotalâmicos exercem uma influência modulatória inibitória sobre a secreção de LHRH em humanos (Rasmussen et al., 1983; Plosker et al.,1990) . Entretanto, a regulação opióide sobre a secreção de PRL em humanos não está totalmente estabelecida.

Em circunstâncias normais, um mecanismo comum pode ser responsável pela inibição na liberação de PRL e LH. Tem sido sugerido que os neurônios dopaminérgicos podem estimular a liberação de LHRH e liberar DA diretamente na circulação porta. Se parece seguro que a DA tem ação inibitória sobre a secreção de PRL, sua ação sobre a liberação de LH ainda apresenta resultados controversos em pesquisas em animais. No espécie humana, entretanto, não ocorre nenhuma variação da PRL sérica concomitante ao pico de LH na metade do ciclo. Se a DA está envolvida somente na inibição da liberação de PRL, é possível que a hiperprolactinemia possa inibir diretamente a liberação de LHRH, ou de gonadotrofinas por ação direta sobre a hipófise, ou ainda, alterar a função ovariana. Varias evidências sugerem que a PRL apresenta uma ação direta sobre a secreção ovariana, interferindo no desenvolvimento folicular e na função luteal, independente de qualquer ação a nível de hipotálamo e hipófise (Jaffe, 1986).

Diante destas observações, nos parece seguro afirmar que em algum momento os mecanismos reguladores da secreção de PRL e gonadotrofinas se encontram relacionados, especialmente em situações de hiperprolactinemia. O padrão de resposta das gonadotrofinas por nós observado, sugere uma hipersensibilidade da hipófise ao estímulo do LHRH, provavelmente secundária à privação deste estímulo. Este indicativo de desconexão funcional, se mostrou evidente na maioria das pacientes portadoras de hiperprolactinemia, ausente no grupo controle e de intensidade intermediária no grupo portador de hiperprolactinemia prévia, ou lábil.

Hiperprolactinemia está presente em 20% dos pacientes acromegálicos segundo Chapler et al.,1985, e em 25 a 51%, segundo Vance et al.,1984. Como os sinais e sintomas de acromegalia frequentemente são incipientes, a dosagem de GH se justifica na investigação da paciente com qualquer suspeita de disfunção no eixo hipotálamo-hipófise. Apesar da

hipoglicemia insulínica ser o teste clássicamente mais utilizado para avaliação da reserva de GH, utilizamos a resposta do GH à hiperglicemia como teste de screening, pela maior praticidade. Apenas uma paciente (portadora de microadenoma) apresentou resposta paradoxal ao teste, apresentando indicação para prosseguir a investigação.

Reserva de GH normal tem sido descrita na maioria dos pacientes com hiperprolactinemia. Wiebe, 1980, utilizando o teste de hipoglicemia insulínica em 48 mulheres portadoras de hiperprolactinemia, obteve resposta anormal em 10 (20,8%), sendo 4 pacientes portadoras de patologia hipotalâmica, 2 de macroadenoma, as demais apresentavam microadenoma, sela vazia, síndrome de Sheehan e hiperprolactinemia idiopática, respectivamente.. Outros autores observaram reserva de GH normal em pacientes portadoras de macroadenoma (Chong et al., 1977; Jacquet et al., 1978).

Apesar da discordância na literatura quanto à concomitância de acromegalia em pacientes hiperprolactinêmicas, a suspeita apenas em uma paciente em um grupo de 33 sugere uma incidência menor que o esperado. Este achado pode ser justificado pelo fato de nossa série ser constituída principalmente por pacientes portadoras de hiperprolactinemia funcional.

II) TRATAMENTO:

Dois grupos de 9 pacientes hiperprolactinêmicas, com características semelhantes receberam acetato de noretisterona (grupo A) ou bromocriptina (grupo B). Os resultados da avaliação realizada com 3 a 5 meses de tratamento, foram comparados com os resultados da avaliação inicial e são comentados a seguir (Mallmann & Spritzer, 1992). A efetividade dos tratamentos propostos para os estados hiperprolactinêmicos tem sido demonstrada através da redução nos níveis de PRL, remissão de sinais clínicos, inibição do crescimento e redução do tamanho tumoral. Em virtude do tempo de acompanhamento deste grupo, utilizaremos os dois primeiros critérios para avaliar a eficácia dos tratamentos.

Os dois tratamentos se mostraram efetivos em restabelecer os ciclos menstruais (FIGURA 14). No grupo A uma paciente que apresentava oligomenorréia entrou em amenorréia com o tratamento, provavelmente decorrente de atrofia endometrial determinada pelo progestágeno, uma vez que o mesmo também determinou redução nos níveis de PRL e gonadotrofinas.

O restabelecimento da função ovariana que se segue à normalização dos níveis de PRL determinado pelo tratamento com bromocriptina já foi amplamente demonstrado (Walfield et al., 1984; Vance et al., 1984). No caso do acetato de noretisterona, obtivemos restabelecimento de ciclos regulares mesmo nas pacientes que não apresentaram normalização da PRL sérica. A presença de sangramento após o término de cada ciclo, observado em oito pacientes, indica que apesar do efeito anti-estrogênico característico dos noresteróides, ocorre maturação folicular com produção de E2 suficiente para determinar proliferação endometrial. Além disto, a noretisterona tem a capacidade de diminuir a SHBG, provavelmente elevando a taxa de E2 livre (Holst et al., 1983).

O desaparecimento da galactorréia é considerado um indicador clínico da diminuição nos níveis de PRL. Entretanto, assim como a galactorréia é identificada em pacientes normoprolactinêmicas, em algumas pacientes é persistente apesar da normalização dos níveis de PRL (Vance et al., 1984). Observamos uma direta associação entre redução nos níveis de PRL e desaparecimento da galactorréia, uma vez que no grupo B a remissão ocorreu em todos os cinco casos e no grupo A, em dois dos seis casos em que o tratamento se acompanhou de diminuição da prolactinemia.

A cefaléia referida por três pacientes em cada um dos grupos certamente não constituía um sintoma de expansão tumoral, uma vez que nenhuma paciente era portadora de adenoma hipofisário com dimensão suficiente para determinar tal queixa. Além disto, neste grupo estudado, a queixa de cefaléia não se mostrou um indicativo de presença de adenoma hipofisário (TABELA 23). Mesmo assim, em ambos os grupos houve remissão em dois casos com o tratamento. É pouco provável que a cefaléia seja decorrente diretamente da hiperprolactinemia, pois a incidência não diferiu entre pacientes portadoras de hiperprolactinemia atual e prévia.

A preocupação em avaliar o índice de massa corporal e índice de Ferrimann pré e pós tratamento se justifica porque alguns progestágenos, especialmente do grupo noresteróide, apresentam capacidade de ligação aos receptores de andrógenos, o que os confere um poder moderadamente virilizante e anabolizante (Mallmann & Spritzer, 1990). Apesar disto, não observamos variação no IMC com nenhum dos tratamentos por um período máximo de 5 meses. O mesmo ocorreu com o índice de Ferrimann, que apresentou diminuição não significativa em algumas pacientes. Nenhuma paciente apresentou aumento na quantidade ou espessura dos pelos, tanto no grupo A como no grupo B.

Após o tratamento com acetato de noretisterona por 3 a 5 meses observamos redução nos níveis de PRL basal em 55,6% das pacientes, na ordem de 27,3 a 88,0%. Este efeito provavelmente está relacionado com o potente efeito antiestrogênico do progestágeno a nível de lactotrofo. Haug e Gautvik em 1976, demonstraram que a progesterona pode antagonizar parcialmente o efeito estimulatório dos estrógenos sobre a produção de PRL em células hipofisárias de rato. Giguere et al., em 1982 também utilizando cultura de células hipofisárias de rato, observaram inibição da liberação de PRL na presença de R5020, um progestágeno potente. Esta pesquisa mostra ainda que o progestágeno tem ação direta sobre a hipófise, inibindo a liberação de PRL, além de reduzir o efeito estimulatório determinado pelo E2.

O grau de redução pareceu se relacionar com o tempo de uso da medicação, mas não com os níveis de PRL basal ou a presença ou não de prolactinoma. Sitruk-Ware et al., em 1985 utilizando o linestrenol, um progestágeno que exerce seu efeito biológico após a conversão em noretisterona, em 13 mulheres portadoras de microprolactinoma e em 10 mulheres normais por um período de três meses, observaram ação inibitória sobre a secreção de PRL em média de 53% em todas as pacientes portadoras de microprolactinoma, mas não nos controles. Esta diferença foi justificada pelo fato do número de receptores de E2 aumentar com a celularidade do tumor e se encontrarem em pequena quantidade em lactotrofos não proliferantes (Pichon et al., 1980). Nenhuma paciente desta série apresentava E2 basal inferior a 55pg/ml o que as difere significativamente do grupo por nós avaliado. Como o efeito antiprolactinêmico é secundário ao efeito antiestrogênico, pacientes hipoestrínicas, em princípio, apresentariam menor grau de resposta do que as normo-estrínicas, o que pode justificar o maior grau de supressão da PRL determinado pelo uso de progestágeno, em comparação com nossos resultados.

Desde o início de sua utilização clínica, a bromocriptina tem demonstrado capacidade de reduzir os níveis circulantes de PRL, tanto por administração de forma aguda como crônica. Uma única dose de 2,5mg suprime os níveis de PRL em 47 a 96% e este efeito permanece por no mínimo 9 horas (Vance et al., 1984). Entretanto, existe um espectro de responsividade à bromocriptina. Enquanto na maioria dos pacientes a redução na PRL sérica atinge os limites da normalidade, alguns não respondem ao tratamento, total ou parcialmente.

Cunnah & Besser, 1991, revisando a resposta de pacientes portadoras de microprolactinomas ao tratamento com bromocriptina, concluíram que a normalização dos níveis de PRL ocorre em mais de 90% dos casos.

Vance et al., 1984, revisaram 13 estudos incluindo 286 pacientes com hiperprolactinemia tratadas com bromocriptina, e constataram normalização dos níveis de PRL em 90% das pacientes. O mesmo artigo apresenta resultados de 12 estudos, reunindo 39 mulheres portadoras de macroadenomas, em que a bromocriptina normalizou os níveis de PRL em 70% dos casos.

Em conformidade com os estudos anteriormente citados, observamos diminuição nos níveis de PRL basal na totalidade dos casos em que a bromocriptina foi utilizada, com redução de 57 a 97% em relação aos valores pré tratamento. Em apenas uma paciente, portadora de hiperprolactinemia funcional, o nível de PRL basal apesar de ser reduzido em 75%, se manteve acima dos limites de normalidade, apesar do aumento da dose de bromocriptina.

Quanto aos valores de E2, observamos uma redução, embora não significativa estatisticamente, no grupo que recebeu acetato de noretisterona. Este achado é esperado em virtude da atividade antiestrogênica do composto. Entretanto, a ocorrência de sangramento de privação no final de cada ciclo de tratamento, observado em todas as pacientes com exceção de uma, nos indica que esta diminuição no nível estrogênico é pouco relevante do ponto de vista clínico, uma vez que ocorre maturação folicular com produção de E2 suficiente para induzir proliferação endometrial.

Embora alguns autores observem aumento no nível estrogênico de pacientes tratadas com bromocriptina, não observamos variação, apesar do restabelecimento dos ciclos menstruais.

Outra diferença encontrada entre o tratamento A e o tratamento B diz respeito às gonadotrofinas. Embora não significativa estatisticamente, observamos redução nos níveis de LH e FSH com a utilização do acetato de noretisterona, o que confirma a atividade antigonadotrófica do composto, já descrita por outros autores (Raynaud & Bercovici, 1979; Sitruk-Ware, 1986).

Também observamos uma diminuição significativa nos níveis de T no grupo que recebeu bromocriptina. Apesar de não detectarmos diferença nos níveis de E2, esta diminuição já foi referida por outros autores, que observaram que a bromocriptina estimula a aromatização de T para E2 (Martikainen et al., 1989).

Nossos resultados também foram semelhantes aos de outros autores com relação aos níveis de A, que não costumam se apresentar alterados em pacientes portadoras de hiperprolactinemia, e portanto não se modificam com o tratamento (Carter et al., 1977; Parker et al., 1978).

Através de cultura de células humanas foi possível demonstrar a presença de receptores específicos para PRL na adrenal e que a PRL apresenta ação sinérgica com o ACTH sobre a secreção de andrógenos adrenais. Quando a exposição é prolongada ocorre uma inibição parcial da 3-beta-hidroxiesteróide-dehidrogenase, o que explica a elevação de DHEA e SDHEA, mas não de A, em pacientes hiperprolactinêmicas (Higuchi et al, 1984).

Após o tratamento com progestágeno, a resposta da PRL ao estímulo do TRH permaneceu diminuída, apesar da redução nos níveis de PRL basal observado em algumas pacientes. Este achado provavelmente está relacionado com o efeito anti-estrogênico a nível de lactotrofo e é semelhante ao descrito por Sitruk-Ware et al., 1985. A adição de R5020, um potente progestágeno, à cultura de células hipofisárias de rato, inibiu tanto a liberação espontânea de PRL, como a induzida pelo TRH (Giguere et al., 1982).

Apesar de não significativa estatisticamente, a observação de uma tendência de aumento da resposta da PRL ao TRH a medida que normalizam os níveis de PRL basal em pacientes usuárias de bromocriptina, confirma nossos achados anteriormente descritos de que existe forte associação entre níveis de PRL basal e resposta ao teste do TRH, independente de presença ou não de prolactinoma.

A modificação significativa no padrão de resposta do LH em resposta ao estímulo do LHRH, observado com a utilização de bromocriptina, mas não em usuárias de acetato de noretisterona pode ser justificado pelo maior grau de redução nos níveis de PRL obtidos neste grupo. Esta observação reforça a hipótese de que a hiperprolactinemia pode diretamente reduzir a secreção de LHRH, o que justifica a presença de resposta exagerada das gonadotrofinas ao estímulo do LHRH exógeno. A redução nos níveis de PRL obtida no grupo A pode não ter sido de intensidade suficiente para determinar normalização no padrão de resposta do LH ao LHRH.

Entretanto, também devemos considerar que existem algumas evidências, embora ainda controversas, sobre a implicação do mecanismo dopaminérgico no controle da liberação do LH. Apesar do tratamento não ter determinado modificação nos níveis de LH basal, esta normalização no padrão de resposta do LH ao LHRH pode refletir uma ação direta da bromocriptina, como agonista dopaminérgico, independente dos níveis de PRL.

VI) CONCLUSÕES:

O estudo de um grupo composto por 33 pacientes do sexo feminino, em idade reprodutiva e portadoras de hiperprolactinemia leve, comparadas com as características observadas em um grupo de pacientes com história de hiperprolactinemia prévia e um grupo controle, composto por mulheres normoprolactinêmicas, sem hirsutismo ou alteração menstrual, nos permitiu chegar às conclusões abaixo listadas. Também observamos a resposta dos parâmetros clínicos e hormonais durante o tratamento medicamentoso, utilizando acetato de noretisterona ou bromocriptina.

- VI.1) A alteração do ciclo menstrual foi a primeira e a mais prevalente manifestação de hiperprolactinemia, sendo a amenorréia o padrão mais frequentemente observado, geralmente precedida por ciclos irregulares ou oligomenorréia.
- VI.2) A galactorréia representou a segunda manifestação mais frequente de hiperprolactinemia, seguida pela infertilidade. Pôde ser observada em 63,63% dos casos de hiperprolactinemia, mas sabidamente não constitui um bom marcador deste distúrbio por sua alta incidência em mulheres normoprolactinêmicas.
- VI.3) Apesar de não detectarmos associação comprovada estatisticamente entre níveis de PRL basal e resultados de TC de sela túrcica, consideramos que valores superiores a 200ng/ml são sugestivos da presença de adenoma hipofisário.
- VI.4) Não detectamos alterações significativas nos níveis basais de gonadotrofinas ou esteróides ovarianos em pacientes portadoras de hiperprolactinemia. Entretanto, pareceu haver uma tendência de encontrarmos níveis de testosterona mais elevados e de estradiol mais baixos em associação com a hiperprolactinemia.

- VI.5) Com a finalidade de estabelecermos o padrão de resposta da PRL ao estímulo do TRH em mulheres portadoras de hiperprolactinemia, constituímos um intervalo de confiança de 95% para as respostas obtidas, e com base nestes achados, consideramos como resposta positiva o incremento máximo de 2,16 vezes o valor basal. Segundo este critério, não observamos associação demonstrável estatisticamente entre resposta da PRL ao estímulo do TRH e presença de adenoma hipofisário. O teste apresentou sensibilidade de 83% (proporção de pacientes portadoras de tumor com teste positivo) e especificidade de 42% (proporção de pacientes sem tumor com teste negativo). O valor preditivo positivo foi de 48% (probabilidade de presença de tumor em pacientes com teste positivo) e o valor preditivo negativo foi de 80% (probabilidade de não ter tumor quando o teste é negativo).
- VI.6) Existe forte associação entre os níveis basais de PRL e o padrão de resposta da mesma ao estímulo do TRH. Valores mais altos de PRL se associam com resposta suprimida ao estímulo do TRH.
- VI.7) As pacientes portadoras de hiperprolactinemia apresentaram resposta exagerada das gonadotrofinas ao estímulo do LHRH quando comparadas com o grupo controle, o que pode representar uma hipersensibilidade da hipófise ao LHRH, secundária à privação deste estímulo.
- VI.8) O grupo constituído por pacientes portadoras de hiperprolactinemia prévia apresentou características clínicas e laboratoriais intermediárias entre aquelas apresentadas pelo grupo portador de hiperprolactinemia e o grupo controle, o que sugere algum grau de comprometimento do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, nestas pacientes.
- VI.9) A bromocriptina se mostrou efetiva em restabelecer os ciclos menstruais, determinar desaparecimento da galactorréia e redução de 57 a 97% nos níveis de PRL basal na totalidade dos casos em que foi utilizada, em pacientes portadoras de hiperprolactinemia.

VI.10) O acetato de noretisterona se mostrou efetivo em restabelecer os ciclos menstruais, determinou remissão parcial da galactorréia e redução de 27,3 a 88,0% nos níveis de PRL basal em 55,6% das pacientes portadoras de hiperprolactinemia, quando utilizado por um período de 3 a 5 meses. O grau de redução nos níveis de PRL esteve relacionado com o tempo de uso da medicação.

VI.11) O tratamento com acetato de noretisterona determinou redução nos níveis de LH e FSH basais. Embora não significativa estatisticamente, reflete a atividade antigonadotrófica do composto.

VI.12) A redução nos níveis de PRL não se acompanhou de normalização do padrão de resposta da mesma ao estímulo do TRH, nem de normalização na resposta das gonadotrofinas ao estímulo do LHRH, no grupo tratado com acetato de noretisterona.

O grupo tratado com bromocriptina apresentou uma tendência de aumento da resposta da PRL ao estímulo do TRH e reverteu a resposta exagerada das gonadotrofinas ao estímulo do LHRH a medida que normalizou os níveis de PRL basal.

Este achado pode ser justificado pelo maior grau de redução nos níveis de PRL obtidos no tratamento com bromocriptina, o que reforça a hipótese de que a hiperprolactinemia pode diretamente diminuir a resposta da PRL ao estímulo do TRH e reduzir a secreção de LHRH. A normalização do padrão de resposta do LH ao LHRH pode também refletir uma ação direta da bromocriptina como agonista dopaminérgico, independente dos níveis de PRL.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- AGUILERA G, HYDE C L, CATT K J: Angiotensin II receptors and prolactin release in pituitary lactotrophs. *Endocrinology*, 111:1045,1982.
- AONO T, SHIOJI T, MIYAI K et al: Effect of triiodothyronine treatment on prolactin secretion in patients with amenorrhea-galactorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 44:8,1977.
- ARCHER D F, SPRONG J W, NANKIN H R et al.: Pituitary gonadotropin response in women with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril*, 27:1158,1976.
- ASSIES J, SCHELLEKENS A P M, TOUBER J L: The value of an intravenous TRH test for the diagnosis of tumoural prolactinaemia. *Acta Endocrinol*, 94:439,1980.
- AUBERT M L, GRUMBACH M M, KAPLAN S L: Heterologous radioimmunoassay for human prolactin: Values in normal subjects, puberty, pregnancy and in pituitary disorders. *Acta Endocrinol*, 77:460,1974.
- AUBERT M L, GRUMBACH M M, KAPLAN S L: The ontogenesis of human fetal hormones: III.Prolactin. *J Clin Invest* 56:155, 1975.
- BARBIERI R L & RYAN K J: Bromocriptine: Endocrine pharmacology and therapeutic applications. *Fertil Steril*, 39:727,1983.
- BAUMANN G, MARYNICK S P , WINTERS S J et al.: The effect of osmotic stimuli on prolactin and renal water excretion in normal man and in chronic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 44:199,1977.
- BEN JONATHAN N, OLIVER C, WEINER H J et al: Dopamine in hipophysial portal plasma of the rat during the estrus cycle and throughout pregnancy. *Endocrinology*,100:452-458,1977.
- BENVENISTS R, HELMAN J D, ORTH D N et al: Circulating big hPRL: conversion to small hPRL by reduction of disulfide bonds. *J Clin Endocrinol Metab*, 48:883,1979.
- BETHEA C L, RAMSDELL J S, JAFFE R B et al: Characterization of the dopaminergic regulation of the human prolactin-secreting cells cultured on extracellular matrix. *J Clin Endocrinol Metab*, 54:893,1982.

BIGAZZI M & NARDI E. Prolactin and relaxin:antagonism on the spontaneous motility of the uterus. J Clin Endocrinol Metab, 53:665,1981.

BIGZAAI M, POLLICINO G & NARDI E.: Is human decidua a specialized endocrine organ? J Clin Endocrinol Metab, 49: 847,1979.

BLANK M, PANERAI A, FRIESEN H: Effects of naloxone on luteinizing hormone and prolactin in serum of rats. J Physiol, 85:307,1980.

BOHNET H, DAHLEN H G, WUTTKE W et al.: Hyperprolactinemia anovulatory syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 42:132,1976.

BOHNET H, GOMEZ F, FRIESEN H G: Prolactin and estrogen binding sites in the mammary gland of the lactating and non-lactating rat. Endocrinology, 101:1111,1977.

BOULANGER J C: Quoi de neuf dans l'hyperprolactinisme? Rev fr Gynécol Obstét 85:651,1990.

BOYD A E, SANCHEZ-FRANCO F: Changes in the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab, 44:985,1977.

BRENNER S H, LESSING J B, QUAGHARELLO J et al.: Hyperprolactinemia and associated pituitary prolactinomas. Obstet Gynecol, 65:661,1985.

BRESSION D, BRANDI A M, PAGESY P et al.: In vitro and in vivo antagonistic regulation by estradiol and progesterone of the rat pituitary domperidone binding sites: correlation with ovarian steroid regulation of the dopaminergic inhibition of PRL secretion in vivo. Endocrinology, 116:1905,1985.

BRESSION D, MARTRES M P, PEILLON F: Mise en évidence de récepteurs dopaminergiques dans les adénomes hypophysaires humains sécrétant de la prolactine. C.R.Acad.Sci.(Paris), 289:133-135,1979.

BROWN S B, MURPHY I K, ENZMANN D R: CT characteristics of the normal pituitary gland. Neuroradiology, 24:259,1983.

BRYNER J R, GREENBLATT R B: Primary empty sella syndrome with elevated serum prolactin. Obstet and Gynecol, 50:375,1977.

BURROW G N, WORTZMAN G, REWCASTLE N B et al.: Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med* 304:156,1981.

CAMANNI F, GHIGO E, CICCARELLI E et al.: Defective regulation of prolactin secretion after successful removal of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 57:1270,1983.

CARLSON H E, WASSER H L, LEVIN S R, WILKINS J N: Prolactin stimulation by meals is related to protein content. *J Clin Endocrinol Metab*, 57:334,1983.

CARTER J, TYSON J, WARNE G et al.: Adrenocortical function in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab*, 45:973,1977.

CETEL N S & YEN S S C: Concomitant pulsatile release of prolactin and luteinizing hormone in hypogonadal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 56:1313,1983.

CHANG R J, KEYE W R, MONROE S E, JAFFE R B: Prolactin-secreting pituitary adenomas in women.IV.Pituitary function in amenorrhea associated with normal or abnormal serum prolactin and sellar polytomography. *J Clin Endocrinol Metab*, 51:830,1980.

CHANG R J, KEYE W R, YOUNG J R, JAFFE R B: Detection, evaluation and treatment of pituitary microadenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*, 128:356,1977.

CHAPLER F K: Hyperprolactinemia. *Year Book Obstet Gynecol*,14:403,1985.

CHEUNG C Y & WEINER R I: In vitro supersensitivity of the anterior pituitary to dopamine inhibition of prolactin secretion. *Endocrinology*, 102:1614,1978.

CHONG R J, KEYE W R, YOUNG J R et al.: Detection, evaluation and treatment of pituitary adenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*, 128:356, 1977.

CLEMENS J A, ROUSH M E, FULLER R W: Evidence that serotonin neurons stimulate secretion of prolactin-releasing factor. *Life Sci*, 22:2209,1978.

CLEMENTS J A, REYES F I, WINTER J S D et al.: Studies on human sexual development.IV.Fetal pituitary and serum and amniotic fluid concentrations of prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*, 44:408-413,1977.

COOPER D S, RIDGWAY E C, KLIMAN B et al.: Metabolic clearance and production rates of prolactin in man. *J Clin Invest*, 64:1669,1979.

CORENBLUM B: Idiopathic hyperprolactinemia may include a distinct entity with a natural history different from that of prolactin adenomas. *Fertil Steril*, 49:544,1988.

CORENBLUM B: Role of dynamic pituitary testing in patients with hyperprolactinemia. *Diagn Gynecol Obstet*, 1:153,1979.

CORENBLUM B, PAIRAUDEAU N, SHEWCHUK A B: Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects. *Obstet and Gynecol*, 47:486,1976.

COSCIA A M, FLEISCHER N, BESCH P K et al.: The effect of synthetic luteinizing hormone-releasing factor on plasma LH levels in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 38:83,1974.

CRONIN M J, CHEUNG C Y, WILSON C B et al.: Spiperone binding to human anterior pituitaries and pituitary adenomas secreting prolactin, growth hormone and adrenocorticotrophic hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 50:387,1980.

CUNNAH D & BESSER M: Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol*, 34:231,1991.

D'AGATA R, ANDO S, IACHELLO L et al: Decrease of prolactin by methysergide in amenorrheic hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab*, 45:1116,1977.

DENEFF C & ANDRIES M: Evidence for paracrine interaction between gonadotrophs and lactotrophs in pituitary cell aggregates. *Endocrinology*, 112:813,1983.

EHARA Y, YEN S S C, SILER T M: Serum prolactin levels during puberty. *Am J Obstet Gynecol*, 121:995-997,1975.

FAGLIA G, SFADA A, MORIONDO P et al.: What is the role of dopamine in the pathogenesis of prolactinomas? In Chapler F K: Hyperprolactinemia. *Year Book Obstet Gynecol*, 14:403, 1985.

FALASCHI T, DEL POZO E, ROCCO A et al.: Prolactin release in polycystic ovary. *Obstet Gynecol*, 55:460,1980.

- FORBES A P, HENNEMAN P H, GRISWOLD G L et al.: Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and normal lactation. *J Clin Endocrinol Metab*, 14:265,1954.
- FRANCHIMONT P, DOURCY C, LEGROS J J et al.: Prolactin levels during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol*, 5:643,1976.
- FRANTZ A G, KLEINBERG D L, NOEL G L: Studies on prolactin in man. *Rec.Prog.Horm.Res.*, 28:527-590,1972.
- FRIESEN H, GUYDA H, HARDY J: Biosynthesis of human growth hormone and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*, 31:611,1970.
- GIGUERE V, MEUNIER H, VEILLEUX R et al.: Direct effects of sex steroids on prolactin release at the anterior pituitary level: interactions with dopamine, thyrotropin-releasing hormone and isobutylmethylxanthine. *Endocrinology*, 111:857,1982.
- GOLUBOFF L G & EZRIN C. Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 29:1533,1969.
- GUDELSKY G A, APUD J A, MASOTTO C et al.: Ethanolamina-*o*-sulfate enhances gamma aminobutyric acid secretion into hypophysial portal blood and lowers serum prolactin concentrations. *Neuro-endocrinology*, 37:397,1983.
- GWEE H M, MASHITER K: A 24 hour radioimmunoassay for human prolactin. *J Endocrinol*, 77:423,1978.
- GROSSMAN A, DELITALA G, YEO T, BESSER G M: GABA and muscimol inhibit the release of prolactin from dispersed rat anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology*, 32:145,1981.
- GROSSMAN A, STUBBS W A, GAILLARD R C et al.: Studies of the opiate control of prolactin, GH and TSH. *Clin Endocrinol*, 14:381,1981.
- GUSTAFSON A B, BANASIAK M F, KALKHOFF R K et al.: Correlation of hyperprolactinemia with altered plasma insulin and glucagon: Similarity to effects of late human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 51:242,1980.
- HAGEN C, KEHLET H, BINDER C: Diurnal variation in plasma cortisol and prolactin in patients with Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol*, 88:737,1978.
- HANKINS C A, ZAMANI A A, RUMBAUGH C L: Prolactinomas: clinical presentation, radiologic assessment and therapeutic options. *Invest Radiol*, 20:345,1985.

HARRISSON R E: In: Comunicação ao 13 congresso mundial de esterilidade e fertilidade, Marrakech, 1988.

HAUG E: Progesterone suppression of estrogen-stimulated prolactin secretion and estrogen receptor levels in rat pituitary cells. *Endocrinology*, 104:429, 1979.

HAUG E, GAUTVIK K M: Effects of sex steroids on prolactin-secreting rat pituitary cells in culture. *Endocrinology*, 99:1482, 1976.

HIGUCHI K, NAWATA H, MAKI T et al.: Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 59:714, 1984.

HOKFELT T & FUXE K: Effects of prolactin and ergot alkaloids on the tubero-infundibular dopamine (DA) neurons. *Neuroendocrinology*, 9:100, 1972.

HOLST J, CAJANDER S, CARLSTROM K et al.: Percutaneous oestrogen therapy opposed by lynestrenol or natural progesterone - effects on circulating oestrogens, FSH, sex hormone binding globulin and pregnancy zone protein. *Maturitas* 5:1, 1983.

HWANG P, GUYDA H, FRIESEN H G: Purification of human prolactin. *J Biol Chem*, 247:1955, 1972.

JACOBS L S, SNYDER P J, UTIGER R D, DAUGHADAY W H: Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 36:1069, 1973.

JACQUET P, GRISOLI F, GUIBOUT M et al.: Prolactin-secreting tumors: Endocrine status before and after surgery in 33 women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978.

JAFFE R B: Pathologic alterations in prolactin production. In: Yen S S C & Jaffe R B: *Reproductive Endocrinology*, WB Saunders, Philadelphia, 1986.

JIMERSON D C, POST R M, SKYLER J et al.: Prolactin in cerebrospinal fluid and dopamine function in man. *J Pharm Pharmacol*, 28:845-846, 1976.

KANEMATSU S, HILLIARD J, SAWYER C H: Effect of reserpine on pituitary prolactin content and its hypothalamic site of action in the rabbit. *Acta Endocrinol*, 44:467-473, 1963.

KEYE W R, CHANG R J, WILSON C B, JAFFE R B: Prolactin-secreting pituitary adenomas in women, III. Frequency and diagnosis in amenorrhea-galactorrhea. *JAMA* 244:1329, 1980.

KLEINBERG D L, NOEL G L, FRANTZ A G: Galactorrhea: a study of 235 cases including 48 with pituitary tumors. *New Engl J Med*, 296:589,1977.

KLETZKY D A, DAVAJAN V, MISHALL D R et al.: A sequential pituitary stimulation test in normal subjects and in patients with amenorrhea-galactorrhea with pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 45:631,1977.

KNIGGE U, DEJGAARD A, WOLLESEN F et al.: Histamine regulation of prolactin secretion through H1 and H2 receptors. *J Clin Endocrinol Metab*, 55:118,1982.

KOPPELMAN M C, JAFFE M J, RIETH K G et al.: Hyperprolactinemia, amenorrhea and galactorrhea. *Ann Intern Med*, 100:115,1984.

LEBLANC H, LACHELIN G C L, ABU-FADIL S and YEN S S C: Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretions in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 43:668,1976.

LE DAFNIET M, BRANDI A M, BRESSION D, PEILLON F: Evidence of receptors for thyrotropin-releasing hormone (TRH) in human prolactin-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 57:425,1983.

LEONG D A, FRAWLEY L S, NEILL J D: Neuroendocrine control of prolactin secretion. *Ann Rev Physiol*, 45:109,1983.

LIM V S, KATHFALIA S, FROHMAN L A: Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: Reversal after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 48:101,1979.

LOBO R A & KLETZKY D A: Normalization of androgen and sex hormone-binding globulin levels after treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 56:562,1983.

LUCIANO A A, CHAPLER F K, SCHERMAN B M: Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 41:719,1984.

LUCIANO A A, SHERMAN B M, CHAPLER F K et al.: Hyperprolactinemia and contraception: A prospective study. *Fertil Steril*, 5:83,1986.

LUNDE O: Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Ann Chir Gynaecol*, 70:197,1981.

MAC LEOD R M: Regulation of prolactin secretion. In L. Martini et F. Gannong: *Frontiers in Neuroendocrinology*. Raven Press, New York, 1976, pp. 169-194.

MALLMANN E S & SPRITZER P M: Effect of the progestin norethisterone acetate on prolactin secretion in hyperprolactinemic women (submetido à publicação,1992).

MALLMANN E S & SPRITZER P M: Progestágenos: Quando e por quê. R.AMRIGS, 34(1):38,1990.

MARCH C M, KLETZKY D A, DAVAJAN V et al.: Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin-secreting adenomas. Am J Obstet Gynecol, 139:635,1981.

MARTIKAINEN H, RONNBERG L, FUISTOLA U: Prolactin suppression by bromocriptine stimulates aromatization of testosterone to estradiol in women. Fertil Steril, 52:51,1989.

MARTIN M, WEINER R, MONROE S et al.: Prolactin secreting adenomas in women:VII. Dopamine regulation of prolactin secretion. J Clin Endocrinol Metab, 59:485,1984.

MASLAR I A, KAPLAN B M, LUCIANO A A et al.: Prolactin production by the endometrium of early human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab, 51:78,1980.

MASLAR I A & RIDDICK D H: Prolactin production by human endometrium during the normal menstrual cycle. Amer J Obstet Gynec, 135:751-754,1979.

MC CANTY K S Jr, DOBSON C E: Pituitary pathology associated with abnormalities of prolactin secretion. Clin Obstet Gynecol, 23:367,1980.

MC KENNA T J, GLICK A D, COBB C A, JACOBS L S: Galactorrhea and hypogonadism with a radiologically-inapparent prolactin-secreting pituitary tumor. Acta Endocrinol, 87:225,1978.

MELIS G B, GAMBACCIANI M, PAOLETTI A M et al.: Reduction in the size of prolactin-producing pituitary tumor after cabergoline administration. Fertil Steril, 52:412,1989.

MONROE S E, LEVINE L, KEYE W R et al.: Prolactin-secreting pituitary adenomas in women.V.Increased gonadotrope sensitivity in hyperprolactinemic women with pituitary adenomata. J Clin Endocrinol Metab, 52:1171,1981.

MROUEH A M and SILER-KHODR T M: Ovarian refractoriness to gonadotropins in cases of inappropriate lactation: Restoration of ovarian function with bromocriptine. J Clin Endocrinol Metab, 43:1398,1976.

NEILL J D, FRAWLEY S, PLOTSKY P M, TINDALL G T: Dopamine in hypophysial stalk blood of the rhesus monkey and its role in regulating prolactin secretion. *Endocrinology*, 108:489,1981.

OLIVER C, MICAL R S, PORTER J C: Hypothalamic pituitary vasculature: evidence for retrograde blood flow in the pituitary stalk. *Endocrinology*, 101:598,1977.

PARKER L, CHANGE S, ODELL W: Adrenal androgens in patients with chronic marked elevations of prolactin. *Clin Endocrinol*, 8:1,1978.

PEILLON F & BERCOVICI J P: Physiologie de la prolactine humaine. In: Mauvais-Javris P et Sitruk-Ware R: *Médecine de la Reproduction*, Flammarion, France,1986.

PEILLON F, CESSÉLIN F, GARNIER P E et al: Prolactin secretion and synthesis in short and long-term organ culture of pituitary tumours from acromegalic patients. *Acta endocrinol*, 87:701-715,1978.

PEILLON F, RACADOT J: Actions comparées de la testostérone, de la déhydroépiandrostérone et du sulfate de déhydroépiandrostérone sur la fonction gonadotrope de la rate prépubère. *Ann Endocrinol*, 26:419,1965.

PELLEGRINI I, RASOLONJANAHARY R, GUNZ G et al.: Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 69:500,1989.

PICHON M F, BRESSION D, PEILLON F, MILGROM E: Estrogen receptors in human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 51:897,1980.

PLOSKER S M, MARSHALL L A, MARTIN M C, JAFFE R B: Opioid, catecholamine and steroid interaction in prolactin and gonadotropin regulation. *Obstet Gynecol Surv*, 45:441,1990.

POLAN M L, LAUFER N, DLUGI A M et al: Human chorionic gonadotropin and prolactin modulation of early luteal function and luteinizing hormone receptor-binding activity in culture human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 59:773,1984.

QUIGLEY M M, HANEY A F: Evaluation of hyperprolactinemia: Clinical profiles. *Clin Obstet Gynecol*, 23:337,1980.

RAKOFF J S & YEN S S C: The simultaneous release of prolactin and gonadotropins in response to progesterone administration in estrogen-primed ovariectomized women. *J Clin Endocrinol Metab*, 47:918,1978.

RASMUSSEN D, LIU J, WOLF P et al.: Endogenous opioid regulation of gonadotropin-releasing hormone release from human fetal hypothalamus in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, 57:881,1983.

RAYMOND V, BEAULIEU M, LABRIE F et al.: Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science*, 200:1173,1978.

RAYNAUD J P & BERCOVICI J P: Introduction à la pharmacologie des progestatifs de synthèse. *Ann Endocrinol Paris*, 40:300,1979.

REES L H, BLOOMFIELD G A, REES G M et al.: Multiple hormones in a bronchial tumor. *J Clin Endocrinol Metab*, 38:1090,1974.

REYMOND M, LEMARCHAND B T: Effects of estrogens on prolactin and thyrotropin responses to TRH in women during the menstrual cycle and under oral contraceptive. *Clin Endocrinol*, 5:429,1976.

RIDDICK D H & KUSMIK W.F. Decidua: a possible source of amniotic fluid PRL. *Am J Obstet Gynecol*, 127:187,1977.

RIGG L A & YEN S S C: The pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 129:454,1977.

RODMAN E F, MOLITCH M E, POST K D et al.: long-term follow-up of transsphenoidal selective adenomectomy for prolactinoma. *JAMA* 252:1984.

ROSS R J M, GROSSMAN A, BOULOUX et al.: The relationship between serum prolactin and immunocytochemical staining for prolactin in patients with pituitary macroadenomas. *Clin Endocrinol*, 23:227,1985.

SAUDER S E, FRAGER M, CASE G D: Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: response to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*, 59:941,1984.

SCHAISSON G: Pathologie de la prolactine. In: Mauvais-Javris P, Sitruk-Ware R: *Médecine de la Reproduction*, Flammarion, France, 1986, pp 360-384.

SCHAISSON G, CESSÉLIN F: Endocrine function studies in the diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenomas. In Mauvais-Javris et Sitruk-Ware, *Médecine de la Reproduction*, Flammarion, France, 1986, pp 360-384.

SCHENKER J G, BEN-DAVID M & POLISHUK W Z. Prolactin in normal pregnancy: relationship of maternal, fetal and amniotic fluid levels. *Am J Obstet Gynecol*, 123:834,1975.

SCHMIDT-GOLLWITZER M, SAXENA B B: Radioimmunoassay of human prolactin. *Acta Endocrinol*, 80:262,1975.

SCHNEIDER M A, KRUTER R H, DICK I P, GOLDIM J R, GROSS J L: Teste do TRH. Padronização das respostas do TSH e prolactina em homens e mulheres em diferentes faixas etárias. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 29:101,1985.

SERRI O, RASIO E, BEAUREGARD H et al.: Recurrence of hyperprolactinemia after selective transphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med*, 309:280,1983.

SHOME B & PARLOW A R. Human pituitary prolactin (hPRL): the entire linear amino acid sequence. *J Clin Endocrinol Metab*, 45:112,1977.

SILVEIRO S P, ZASLAWSKY L A, GROSS J L: Eficácia dos testes de estímulo de secreção de prolactina no diagnóstico diferencial das hiperprolactinemias funcionais e tumorais. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 34:62,1990.

SINHA Y N, SELBY F W, LEWIS U J et al.: A homologous radioimmunoassay for human prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*, 36:509,1973.

SITRUK-WARE R, VARIN C, CLAIR F et al.: In vivo effects of progestins on prolactin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 60:(3)575,1985.

SNYDER P J, JACOBS L S, UTIGER R D, DAUGHADAY W H: Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Invest*, 52:2324,1973.

SUH H K & FRANTZ A G. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab*, 39:928,1974.

SWARTZ J D, RUSSEL K B, BASILE E A et al: High-resolution computed tomographic appearance of the intrasellar contents in women of childbearing age. *Radiology*, 147:115,1983.

TOPPER Y J & FREEMAN C S: Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. *Physiol Rev*, 60:1049,1980.

TOURNIAIRE J, FALLO D, PAOSSET G et al.: Diminution de la tolérance glucidique et hyperinsulinisme dans l'adénome à prolactine. *Nouv Presse Méd*, 3:1705,1974.

TURKINGTON R W: Ectopic production of prolactin. *N Engl J Med*, 285:1455,1971.

VANCE M L, EVANS W S, THORNER M O: Bromocriptine. *Ann Intern Med*, 100:78,1984.

VERMEULEN A & ANDO S: Prolactin and adrenal androgen secretion. *Clin Endocrinol*, 8:295,1978.

VON WERDER K, FAHLBUSCH R, LANDGRAF R et al.: Treatment of patients with prolactinomas. *J Endocrinol Invest*, 1:47,1978.

VOOGT J L, MEITES J: Effects of an implant of prolactin in median eminence of pseudo pregnant rats on serum and pituitary LH, FSH and prolactin. *Endocrinology*, 88:286,1971.

WARFIELD A, FINKEL D M, SCHATZ N J et al.: Bromocriptine treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas may restore pituitary function. *Ann Int Med*, 101:783,1984.

WIEBE R H: Endocrine evaluation of hyperprolactinemia. *Clin Obstet Gynecol*, 23:349,1980.

WISE J, MORRIS M A, HANDWERGER S: Measurement of prolactin. *Clin Obstet and Gynecol*, 23:315,1980.

YEN S S C, EHARA Y, SILER T M: Aumentation of prolactin secretion in hypogonadal women. *J Clin Invest*, 53:652,1974.

YEN S S C, HOFF J D, LASLEY B L et al.: Induction of prolactin release by LRF and LRF-agonist. *Life Sci*, 26:1963,1980.

YEN S S C. Neuroendocrine regulation of gonadotropin and prolactin secretion in women: disorders in reproduction. In Vaitukaitis, J.L.(ed). *Current Endocrinology, Clinical Reproductive Neuroendocrinology* section, Elsevier Biomedical, New York,1991, pp 137-176.

YEN S S C: Prolactin in human reproduction. In *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, edited by S S C Yen and R B Jaffe, W B Saunders, Philadelphia, 1986,pp.237-263.

YEN S S C, REBAR R W, QUESENBERY W: Pituitary function in pseudocyesis. J Clin Endocrinol Metab, 43:132.

ZARATE A, CANALES E S, VILLALOBOS H et al.: Pituitary hormonal reserve in patients presenting with hyperprolactinemia, intrasellar masses and amenorrhea without galactorrhea. J Clin Endocrinol Metab, 40:1034, 1975.

ZIMMERMAN E A, DEFENDINI R, FRANTZ A G. Prolactin and growth hormone in patients with pituitary adenomas: a correlative study of hormone in tumor and plasma by immunoperoxidase technique and radioimmunoassay. J Clin Endocrinol Metab, 38:577,1974.