

# HIPERPROLACTINÉMIA EM DOENTES PSQUIÁTRICOS

Manuel Maria de CARVALHO, Carlos GÓIS

## RESUMO

A hiperprolactinémia é um efeito secundário comum, mas negligenciado, dos antipsicóticos convencionais e de alguns antipsicóticos atípicos. Ocorre em cerca de 42% dos homens e em cerca de 75% das mulheres com esquizofrenia a fazer tratamento com antipsicóticos estimuladores da secreção da prolactina. Os antipsicóticos típicos e alguns antipsicóticos atípicos, como a risperidona, a paliperidona, o amisulpride e a zotepina, estão frequentemente associados ao aumento da prolactina, sendo considerados estimuladores da secreção da prolactina. Antipsicóticos atípicos, como a clozapina, a quetiapina, a olanzapina, o aripiprazole e a ziprazidona, têm um efeito nulo ou mínimo na prolactinémia.

Os sintomas clínicos da hiperprolactinémia incluem ginecomastia, galactorreia, irregularidades menstruais, infertilidade, disfunção sexual, acne e hirsutismo. Alguns destes sintomas são devidos à acção directa da prolactina nos tecidos alvo, enquanto outros se devem a alterações do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. Alguns estudos parecem ainda apontar para a existência de uma associação entre a hiperprolactinémia e algumas consequências a longo prazo, como a diminuição da densidade mineral óssea e o cancro da mama, no entanto, estes dados precisam de ser confirmados através da realização de mais estudos.

A causa mais frequente de hiperprolactinémia em doentes psiquiátricos é o tratamento com antipsicóticos, no entanto, a evidência do aumento da prolactina sérica exige o diagnóstico diferencial com outras patologias, nomeadamente lesões neoplásicas localizadas a nível do hipotálamo e da hipófise. A abordagem da hiperprolactinémia secundária aos antipsicóticos deve ser adaptada a cada indivíduo e pode envolver a redução da dose do antipsicótico, a sua substituição por um antipsicótico que tenha efeito mínimo ou nulo sobre a secreção da prolactina e a introdução de agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina, a cabergolina e a amantadina. A utilização de contraceptivos orais deve ser considerada em mulheres em idade fértil com amenorreia com duração superior a um ano, dado o risco de osteopenia e osteoporose. Nenhuma das principais associações internacionais de Psiquiatria recomenda a obtenção de um valor de prolactina sérica antes de iniciar o tratamento, nem a sua monitorização durante o tratamento com o antipsicótico na ausência de sintomas de hiperprolactinémia, à excepção das *Maudsley Prescribing Guidelines* e da *National Collaborating Centre for Mental Health*.

M.M.C., C.G.: Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. Hospital de Santa Maria. Lisboa. Portugal

© 2011 CELOM

## SUMMARY

### HYPERPROLACTINEMIA IN MENTALLY ILL PATIENTS

Hyperprolactinemia is a common, but neglected, adverse effect of conventional antipsychotics and of some of the atypical antipsychotics. It occurs in almost 42% of men and in 75% of women with schizophrenia who are treated with prolactin-raising antipsychotics, even though it has aroused minimal interest within the scientific community when compared with extra-pyramidal effects. Conventional antipsychotics and some of the atypical antipsychotics, such as risperidone, paliperidone, amisulpride and zotepine, are frequently associated with the raise in prolactin plasma levels. Because of this increment in prolactin secretion, they are usually known as prolactin-raising antipsychotics. On the contrary, some of the atypical antipsychotics, such as clozapine, quetiapine, olanzapine, aripiprazole and ziprazidone, have a minimal or no significant effect in prolactin levels, being known as prolactin-sparing antipsychotics.

Hyperprolactinemia clinical symptoms include gynaecomastia, galactorrhoea, menstrual irregularities, infertility, sexual dysfunction, acne and hirsutism. Some of these symptoms are due to the prolactin direct action in body tissues, while a couple of them can be due to a hypothalamic-pituitary-gonadal axis dysregulation mediated by the elevation of prolactin. Some studies seem to point the evidence of an association between hyperprolactinemia and long-term consequences, such as bone mineral density decrement and breast cancer. However, these results must be confirmed through further studies.

Antipsychotic treatment is the most common cause of hyperprolactinemia in psychiatric patients. However, the evidence of a prolactin increased plasma level demands the differential diagnosis with other pathologies, such as hypothalamic and pituitary neoplastic disease. The management of a patient with antipsychotic-induced hyperprolactinemia must be adapted to each patient and it may include a reduction in the dosage of the offending antipsychotic, switching to a prolactin-sparing antipsychotic or the use of a dopamine receptor agonist, such as bromocriptine, cabergoline and amantadine. Given the osteopenic and osteoporosis risk, combined oral contraceptives must be considered in female patients in fertile age which have amenorrhoea for at least a one year period.

With the exception of the Maudsley Prescribing Guidelines and the National Collaborating Centre for Mental Health, none of the current international psychiatric guidelines recommend a routine baseline prolactin determination, neither periodic prolactin levels without the presence of any hyperprolactinemia symptoms.

## INTRODUÇÃO

Até recentemente, a hiperprolactinemia, um efeito secundário comum do tratamento com antipsicóticos convencionais e de alguns antipsicóticos atípicos, tinha recebido pouca atenção por parte de clínicos e investigadores, principalmente quando comparada com outros efeitos secundários, como os sintomas extrapiramidais, a obesidade, a Diabetes Mellitus ou o Síndrome Metabólico, estes últimos factores de risco para a doença cardiovascular. Tem-se demonstrado que

a hiperprolactinemia condiciona efeitos negativos na fertilidade, na função sexual e na densidade óssea, que devem ser valorizados cada vez mais, assegurando uma melhoria na qualidade de vida dos doentes psiquiátricos.

### Fisiologia da Prolactina

A Prolactina (PRL) é uma hormona secretada de forma pulsátil pelas células lactotróficas (lactotrofos) da glândula hipófise anterior, cujo doseamento no sangue apresenta grande variação diurna. Possui 13-14 picos diários, atingindo um pico máximo durante o sono REM, entre as

quatro e as seis horas da manhã, e um nível mínimo seis horas após o despertar. Apesar dos valores da PRL sérica revelarem alguma variabilidade inter- e intra-individual, habitualmente considera-se como sendo valores normais uma prolactinemia de 10-25 ng/ml (~210-520 mUI/L) para as mulheres e de 10-20 ng/ml (~210-420 mUI/L) para os homens<sup>1</sup>.

A dopamina (DA) é o principal factor inibidor da secreção da PRL. É secretada pelo hipotálamo e a ligação aos receptores D<sub>2</sub> das células lactotróficas reduz a transcrição génica, a síntese e a secreção da PRL. A gonadotrofina e a acetilcolina são também factores inibidores da secreção da PRL nos animais, no entanto, o seu valor fisiológico nos humanos não está completamente esclarecido<sup>2</sup>.

A secreção da PRL é estimulada pela acção da serotonina (5-HT) nos receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2</sub> das células lactotróficas. Os estrogénios também podem promover a transcrição do gene da PRL e a sua síntese, assim como a síntese de ADN e a actividade mitótica. Além disso, estudos em animais mostraram que os estrogénios têm acção contrária à da DA, através da inibição da síntese de DA e da redução do número dos receptores D<sub>2</sub> nos lactotrofos. Vários neurotransmissores, como a hormona libertadora da tirotrófina e a colecistoquinina, têm efeito estimulador da PRL em animais, enquanto o GABA pode ter efeito estimulador e inibidor. O seu papel em humanos permanece incerto<sup>2</sup>.

### Psicofármacos e Secreção da Prolactina

Os antipsicóticos são antagonistas dos receptores D<sub>2</sub> cerebrais, nomeadamente a nível mesolímbico e mesocortical, de onde advém a sua acção antipsicótica. É o bloqueio destes receptores a outros níveis que é responsável pelos efeitos adversos, como o parkinsonismo secundário (bloqueio a nível do corpo estriado) e a hiperprolactinemia (bloqueio a nível do sistema tuberoinfundibular do hipotálamo e dos lactotrofos da hipófise)<sup>2,3</sup>.

Indivíduos saudáveis, tal como os doentes com esquizofrenia, revelam um aumento nos níveis de PRL minutos a horas após o início do tratamento com antipsicóticos, porém, alguns dados sugerem que os doentes esquizofrénicos revelam uma resposta menor ou mais lenta com a administração endovenosa única de Haloperidol<sup>4,5</sup>. Haddad e Wieck defendem que esta diferença poderá dever-se a uma anomalia na relação entre a DA e a PRL presente na esquizofrenia<sup>2</sup>.

A prevalência de hiperprolactinemia em doentes esquizofrénicos medicados com antipsicóticos típicos ou com risperidona é de 42% para os homens e de 75% para as mulheres<sup>6,7</sup>.

O aumento da PRL no tratamento com antipsicóticos convencionais parece ser dependente da dose<sup>7</sup>. Alguns estudos demonstram que o tratamento com antipsicóticos típicos ou convencionais, como o haloperidol, em doses terapêuticas pode provocar aumentos da PRL até dez vezes o valor normal<sup>8-12</sup>. Estudos com Tomografia por Emissão de Positrões (PET) sugerem que o limiar da hiperprolactinemia é inferior ou igual ao limiar terapêutico dos antipsicóticos típicos<sup>2</sup>.

Os antipsicóticos atípicos, conhecidos pela sua eficácia e por causarem menos efeitos secundários, nomeadamente extra-piramidais, têm suplementado a utilização dos antipsicóticos convencionais. Relativamente aos efeitos na secreção da PRL, existem estudos que revelam um aumento nos níveis de PRL com o uso da risperidona superior ao verificado com os antipsicóticos típicos<sup>4,6,13-17</sup>. Tal como a risperidona, a paliperidona e o amisulpride provocam hiperprolactinemia marcada e sustida<sup>18-20</sup>. Evidências preliminares indicam que a zotepina também pode provocar elevação da PRL<sup>21-23</sup>. A clozapina, a quetiapina e o aripirazole não causam elevação nos níveis de PRL, enquanto a olanzapina tem apenas efeito ligeiro<sup>11,24-27</sup>. A ziprazidona está associada apenas a um aumento transitório da PRL, voltando a atingir os níveis normais<sup>28</sup>.

A descontinuação do tratamento oral com antipsicóticos permite, habitualmente, a normalização dos valores em 48-96 horas, podendo demorar até três semanas. Com a administração de antipsicóticos depot a normalização pode demorar cerca de seis semanas<sup>29</sup>.

Além dos antipsicóticos, existem outros fármacos psicoactivos que podem provocar aumento dos níveis da PRL.

Os antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos parecem provocar hiperprolactinemia, no entanto, os estudos existentes são escassos. A clomipramina parece provocar hiperprolactinemia em 60% dos homens e em 87,5% das mulheres<sup>30</sup>.

Os inibidores da monoamino-oxidase (MAO) são hoje em dia raramente utilizados, podendo estar associados a hiperprolactinemia por mecanismos desconhecidos<sup>3</sup>.

Existem poucos casos documentados de hiperprolactinemia sintomática associada aos inibidores selectivos da recaptção de serotonina (ISRS). Alguns estudos mostram que a fluoxetina, a paroxetina, o citalopram e a fluvoxamina podem estar associados a aumentos da PRL de cerca de 35-40%, mas habitualmente ainda dentro dos valores normais<sup>2,3</sup>.

### Hiperprolactinemia e Manifestações Clínicas

Existe uma grande variabilidade individual a partir da qual

a hiperprolactinémia se torna clinicamente sintomática. Além disso, muitos doentes não reportam os sintomas até serem especificamente questionados acerca da sua presença. Entre os sintomas frequentemente associados à hiperprolactinémia encontramos: a ginecomastia, a galactorreia, irregularidades menstruais (oligomenorreia, amenorreia), infertilidade, disfunção sexual (diminuição da libido, alterações na excitabilidade, alterações do orgasmo), acne e hirsutismo<sup>2</sup>.

As manifestações clínicas do aumento da PRL podem ser devidas à acção directa desta hormona nos tecidos ou mediada através da sua acção no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. A PRL inibe a libertação da Hormona Libertadora da Gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo e, nas mulheres, bloqueia ainda o efeito de feedback positivo do estradiol sobre a secreção da Hormona Luteinizante (LH). Isto resulta num estado de hipogonadismo, com diminuição dos níveis das hormonas sexuais: estrogénios nas mulheres e testosterona nos homens<sup>2</sup>. A amenorreia ocorre habitualmente para valores de PRL superiores a 60-100 ng/L (aproximadamente 2000-3000 mU/L)<sup>31</sup>. A galactorreia é mais comum nas mulheres do que nos homens, podendo atingir uma incidência de 10 a 50% em doentes a fazer antipsicóticos convencionais. Além disso, é cerca de duas vezes mais frequente em primíparas ou múltíparas do que em nulíparas<sup>32</sup>. Já a ginecomastia é incomum, podendo ser unilateral ou bilateral<sup>2</sup>.

Embora a função sexual possa melhorar com o tratamento da patologia psiquiátrica de base, a disfunção sexual pode ser encontrada em 54% dos homens e em 30% das mulheres submetidos a tratamento com antipsicóticos<sup>33</sup>. Permanece por esclarecer até que ponto a disfunção sexual é devida ao aumento da PRL ou ao hipogonadismo associado. Existem poucos estudos publicados sobre a disfunção sexual associada aos antipsicóticos atípicos, no entanto, foi reportada uma menor taxa de disfunção com a clozapina em dois estudos<sup>34,35</sup>.

Relativamente às irregularidades menstruais, que traduzem um estado de infertilidade ou de, pelo menos, diminuição da fertilidade, a sua frequência varia desde 17% a 78% nas mulheres a fazerem antipsicóticos convencionais em doses terapêuticas<sup>6,33,36-40</sup>. Foram detectadas irregularidades menstruais em 48% das mulheres em idade reprodutiva a fazer risperidona, não tendo sido encontradas em doentes medicadas com olanzapina<sup>6</sup>. Não foram encontrados estudos relacionados com o amisulpride e a zotepina, que, tal como a risperidona, são antipsicóticos estimuladores da secreção da PRL.

*Haddad e Wieck* têm desafiado a ideia de que as irregularidades menstruais em mulheres esquizofrénicas

são devidas unicamente à hiperprolactinémica induzida por antipsicóticos, sugerindo que, em algumas mulheres, a esquizofrenia e uma alteração na regulação neuro-endócrina da actividade do ovário poderiam ter origem numa alteração orgânica comum, ou que a função reprodutiva poderia ser afectada por outros mecanismos, como o stress induzido pela própria doença ou através de uma acção no eixo hipotálamo-hipófise ainda não conhecido<sup>2</sup>. Independentemente do mecanismo de acção, o eixo hipotálamo-hipófise das mulheres esquizofrénicas é particularmente sensível a alterações como a hiperprolactinémia.

A diminuição das hormonas sexuais provocada pela hiperprolactinémia não correlacionada com a toma de antipsicóticos pode causar diminuição da densidade mineral óssea (DMO)<sup>2</sup>. A acção directa da PRL sobre o tecido ósseo possui algum efeito adicional. A diminuição da DMO pode levar a osteopenia ou a osteoporose e, conseqüentemente, pode favorecer o surgimento de fracturas patológicas. O facto de muitos doentes psiquiátricos iniciarem tratamento com antipsicóticos no final da segunda década ou no início da terceira década de vida, ainda em fase de maturação, poderia resultar num pico de massa óssea reduzido e numa perda da DMO prematura, no entanto, são necessários mais estudos sobre a avaliação da DMO e sua possível relação com as hormonas sexuais e a PRL em doentes psiquiátricos. Além disso, existem outros factores de risco de osteoporose nos doentes psiquiátricos, como os hábitos tabágicos, o consumo de álcool, uma dieta pobre em cálcio e proteínas e a polidipsia, actualmente menos frequente e associada a aumento da excreção de cálcio<sup>21</sup>.

Num estudo recente de 2002 foi encontrado um aumento no risco de cancro de mama de cerca de 16% em doentes a fazer antipsicóticos, dependente da dose<sup>40</sup>. O tratamento com antipsicóticos pode também estar associado a um risco aumentado de cancro do endométrio (risco estimado de 5.4), assim como a tumores da hipófise<sup>40</sup>.

### Investigação e Diagnóstico Diferencial

As recomendações para o tratamento da esquizofrenia, de acordo com a American Psychiatric Association (APA), sugerem uma avaliação inicial dos sintomas da hiperprolactinémia<sup>41</sup>. A obtenção de valores basais da PRL fica ao critério do clínico. Durante o seguimento, estes sintomas devem ser pesquisados em cada consulta até à estabilização do quadro clínico e da posologia. Uma vez estabilizado, a pesquisa destes sintomas deve ser feita de forma anual, no caso do uso de antipsicóticos que estimulem a secreção da PRL (antipsicóticos convencionais, risperidona, paliperidona, amisulpride ou zotepina).

A utilização de antipsicóticos é a causa mais frequente de aumento da PRL em doentes mentais, no entanto, existem várias causas (fisiológicas, patológicas e farmacológicas) que devem ser tomadas em consideração<sup>42</sup>.

Dentro das *causas fisiológicas* podemos encontrar a gravidez, o aleitamento, o stress, o exercício, o sono, a actividade sexual e a estimulação mamária<sup>2,40</sup>.

Como *causa patológica* podemos ter: patologia hipofisária (micro- ou macro-prolactinomas, síndrome da sela turca vazia), patologia hipotalâmica (neoplasia, como craniofaringioma e glioma, secção tubero-infundibular, sarcoidose, pós-encefalite), endocrinopatias (acromegália, doença de Cushing, síndrome do ovário poliquístico, hipotiroidismo primário) e outras causas, como lesões da parede torácica (traumatismos e neoplasia), insuficiência renal crónica, cirrose hepática, produção ectópica de PRL (carcinoma brônquico de pequenas células) e Herpes Zooster<sup>2,40</sup>.

O aumento da PRL pode ter etiologia *iatrogénica*, como efeito secundário do tratamento com antipsicóticos (convencionais e alguns atípicos), antidepressivos (ISRS, antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, IMAO's), antieméticos (metoclopramida, domperidona), antagonistas H2 (cimetidina, ranitidina), anti-hipertensores (verapamil, metildopa, reserpina), hormonas (estrogénios, hormona libertadora da tirotrófina), inibidores da protease (causa apenas provável) ou consumo de tóxicos (anfetaminas, cocaína, opióides)<sup>2,3</sup>.

Quando não é possível identificar uma causa provável, a hiperprolactinémia é considerada de natureza *idiopática*. A presença de clínica sugestiva de hiperprolactinémia deve ser confirmada com a avaliação laboratorial da PRL. Elevações ligeiras a moderadas da hormona devem ser confirmadas com a recolha de nova amostra. A colheita de sangue deve ser feita em jejum, cerca de uma hora após o acordar, antes da toma da medicação e através de venopunção cuidadosa, uma vez que factores de stress podem ser responsáveis por um aumento dos níveis de PRL.

Os valores da PRL podem ser sugestivos da provável etiologia. Na ausência de gravidez e aleitamento, valores >4500 mUI/L (~210 ng/ml) são altamente sugestivos de prolactinoma e resultados >2500 mUI/L (~120 ng/ml) sugerem a presença de micro-prolactinoma ou de um adenoma não funcionante<sup>2</sup>. Os antipsicóticos habitualmente causam aumentos de PRL de cerca de seis vezes o limite superior, ou seja, até 3000 mUI/L (~140 ng/ml), mas podem ser ainda maiores, principalmente nas puérperas ou em doentes a fazer terapêutica combinada com mais de um antipsicótico estimulador da secreção de PRL<sup>2</sup>.

Uma história clínica detalhada, um exame objectivo, um teste de gravidez e as funções tiroideia, renal e hepática são importantes para o diagnóstico diferencial, excluindo outras causas.

A presença de cefaleias e defeitos do campo visual são sugestivos de lesão ocupando espaço a nível da sela túrcica. Uma relação temporal estreita entre o início do tratamento com antipsicóticos e o aparecimento dos sintomas de hiperprolactinémia são sugestivos de uma causa iatrogénica. Num estudo, o tempo médio de aparecimento da galactorreia foi de 20 dias, podendo variar de 7-75 dias, após o início do tratamento com antipsicóticos<sup>21</sup>.

Em doentes a fazer terapêutica oral com antipsicóticos, a normalização dos valores da PRL 72 horas após a sua suspensão permite fazer o diagnóstico de hiperprolactinémia de causa secundária ao uso de antipsicóticos<sup>2</sup>. No entanto, este procedimento não é possível em doentes a fazer medicação depot, dada a sua longa semi-vida, e em alguns casos, dado o risco de agravamento clínico. Perante esta última situação, pode optar-se pela substituição farmacológica por um antipsicótico sem acção na secreção da PRL.

Uma PRL mantida  $\geq 100$  ng/ml (~2100 ng/ml) é indicação para despiste de um prolactinoma num doente a fazer antipsicóticos.

A realização de ressonância magnética (RMN) cerebral pode ser útil no despiste de lesão ocupando espaço, possuindo uma sensibilidade duas vezes superior à tomografia computadorizada (TC)<sup>2</sup>.

### Grupos de Risco

As investigações têm vindo a sugerir que alguns doentes têm maior risco de desenvolver hiperprolactinémia sob tratamento com antipsicóticos, como as mulheres, principalmente em idade reprodutiva e no puerpério, as crianças e os adolescentes<sup>2,43</sup>. Um estudo revelou maior prevalência da hiperprolactinémia em mulheres não caucasianas, mas pode reflectir apenas diferenças entre os dois grupos de estudo a nível da selecção do antipsicótico e da dose utilizada<sup>6</sup>.

### Abordagem Terapêutica

A necessidade de intervenção na hiperprolactinémia decorrente do uso de antipsicóticos depende de vários factores: da valorização das queixas por parte do doente, da duração da amenorreia secundária, do risco de osteopenia/osteoporose, da necessidade do tratamento com antipsicóticos e da duração esperada desse tratamento, e do risco de recaída ou de recidiva com as alterações terapêuticas<sup>2</sup>.

De forma a facilitar a abordagem terapêutica, a APA apresenta uma lista de recomendações para os doentes com hiperprolactinémia secundária ao tratamento com antipsicóticos.

A redução da dose do antipsicótico responsável pelo aumento da PRL é a abordagem terapêutica mais simples, no entanto, acarreta o risco de recaída ou de recidiva da sintomatologia psicótica<sup>2,3,41,43</sup>.

Já a substituição do fármaco por um antipsicótico com acção nula ou mínima na secreção da PRL (aripirazole, olanzapina, quetiapina ou clozapina) é habitualmente eficaz, no entanto, existe também um risco de recaída<sup>2,41,43</sup>. Deve acrescentar-se que muitos dos antipsicóticos atípicos com menor acção na PRL não se encontram disponíveis em formulação depot, podendo a sua introdução constituir uma dificuldade em doentes com baixa adesão terapêutica.

Como alternativa, podem usar-se agonistas dos receptores D<sub>2</sub>, como a bromocriptina, a cabergolina e a amantadina, no entanto, os estudos disponíveis com o uso destes fármacos reportam-se na sua maioria a casos de hiperprolactinémia secundária a tumores da hipófise e, além disso, podem causar recaída da sintomatologia psicótica. Os sintomas de hiperprolactinémia associados ao uso de antipsicóticos são mais difíceis de remitir com o uso de agonistas dopaminérgicos do que aqueles resultantes de prolactinomas<sup>2,41,43</sup>.

De acordo com a APA, é recomendada a escolha de um antipsicótico com acção mínima ou nula na secreção da PRL em doentes com história prévia de osteopenia ou osteoporose<sup>2,41,43</sup>.

Os antipsicóticos que são conhecidos por causar hiperprolactinémia (antipsicóticos convencionais, risperidona, paliperidona, amisulpride ou zotepina) devem ser evitados na presença de antecedentes de cancro da mama, dada a possibilidade de o cancro da mama ser sensível à PRL<sup>2,41,43</sup>. Perante esta condição, o aripirazole pode ser uma boa escolha, uma vez que reduz parcialmente a secreção da PRL, devendo ser evitado em mulheres que estão em período de amamentação.

Perante uma mulher com hiperprolactinémia e amenorreia secundária com duração superior a um ano é recomendada a realização de densitometria óssea (DO) a nível da coluna lombar, colo do fémur e do punho, para avaliação da DMO<sup>2</sup>. Nos homens, não está provada a relação entre o hipogonadismo e o risco de diminuição da DMO. Em mulheres com amenorreia deve ser considerada a utilização de contraceptivos orais, que, embora previna os sintomas relacionados com a deficiência de estrogénios, não tem efeito sobre os sintomas directos da hiperprolactinémia nos tecidos, como a ginecomastia e a galactorreia. A

monitorização dos níveis de PRL a cada 2-3 meses, durante os primeiros seis meses, é recomendada durante a terapêutica hormonal de substituição<sup>42</sup>. Não deve ser esquecido o risco de tromboembolismo e de cancro da mama inerente ao uso de contraceptivos orais.

À excepção das *Maudsley Prescribing Guidelines* e uma breve referência da PRL na PAB na *National Collaborating Centre for Mental Health*, nenhuma das principais associações internacionais de Psiquiatria (APA, Canadian Psychiatric Association, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, World Federation of Societies of Biological Psychiatry) recomenda a obtenção de um valor de PRL basal, de rotina<sup>40,41,43,44</sup>. Nenhuma delas recomenda a avaliação periódica da PRL na ausência de sintomas de hiperprolactinémia. Além disso, não existe referência relativamente à altura do dia em que a amostra de sangue deve ser colhida, nem aos valores considerados anormais e a partir dos quais é necessária qualquer tipo de intervenção médica.

## CONCLUSÃO

A hiperprolactinémia é um efeito secundário comum dos antipsicóticos típicos e de alguns antipsicóticos atípicos (risperidona, paliperidona, amisulpride e zotepina). Apesar de o aumento da prolactina poder estar associado a diversos sintomas que interferem com a qualidade de vida do doente psiquiátrico, como a ginecomastia, a galactorreia e a disfunção sexual, e consequências a longo prazo importantes, como o cancro da mama e a desmineralização óssea nas mulheres, pouca importância tem sido dada à hiperprolactinémia, principalmente quando comparada com o interesse mostrado pelos efeitos extra-piramidais. Grande parte dos estudos desenvolvidos tem a duração de apenas algumas semanas, sendo insuficiente para avaliar a presença de alguns dos sintomas da hiperprolactinémia, como a amenorreia, que, por definição, exige a ausência de menstruação durante pelo menos três meses, e os efeitos a longo prazo na densidade mineral óssea. Os estudos a longo prazo permitem apenas verificar a existência de uma associação entre o aumento dos níveis da prolactina e alguns sintomas, a determinação de um efeito causal entre ambos prevê a resolução sintomática com a normalização da prolactinémia.

Permanece por esclarecer a extensão do efeito de uma provável disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas latente na esquizofrenia e dos efeitos farmacológicos não associados com a prolactina nos sintomas endócrinos e sexuais.

Além disso, permanece por avaliar a consequência dos

efeitos da hiperprolactinemia na adesão terapêutica dos doentes tratados com antipsicóticos.

Relativamente à necessidade de monitorização e a abordagem dos sintomas da hiperprolactinemia, parece razoável acreditar que não sejam diferentes para o doente com esquizofrenia e para o doente com perturbação afectiva bipolar (PAB). Apesar de as recomendações internacionais actuais se destinarem quase exclusivamente aos doentes com esquizofrenia, dada a aplicação generalizada e as recomendações do uso de antipsicóticos na PAB, os problemas relacionados com o aumento da PRL começam também a ter importância nesta população.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

- MELMED S, JAMESON JL: Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus. In Kasper DL, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16<sup>th</sup> ed, vol II. New York. McGraw-Hill Publishing Division 2005;2084-87
- HADDAD PM, WIECKA A: Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-314
- MOLITCH ME: Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008;11:209-218
- KEKS NA, COPOLOV DL, SINGH BS: Abnormal prolactin response to haloperidol challenge in men with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144:1335-7
- MELTZER HY, FANG VS: The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:279-286
- KINON BJ, GILMORE JA, HALBREICH UM: Prevalence of hyperprolactinaemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(supl 2):55-68
- SMITH SM, O'KEANE V, MURRAY R: Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002;181:49-55
- GRUEN PH, SACHAR EJ, ALTMAN N et al: Relation of plasma prolactin to clinical response in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1222-7
- OSEKO F, MORIKAWA K, MOTOHASHI T et al: Effects of chronic sulpiride-induced hyperprolactinemia on menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol* 1988;72:267-271
- KURUVILLA A, PEEDICAYIL J, SRIKRISHNA G et al: A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992;19:603-6
- ARVANITIS LA, MILLER BG, and the Seroquel Trial 13 Study Group: Multiple fixed doses of *Seroquel* (quetiapine) in patients with acute exacerbations of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997;42:233-246
- CRAWFORD AM, BEASLEY CM, TOLLEFSON GD: The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res* 1997;26:41-54
- KLEINBERG DL, DAVIS JM, DECOSTER R et al: Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:57-61
- HAMNER M: The effect of atypical antipsychotics on serum prolactin levels. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14:163-173
- KEARNS AE, GOFF DC, HAYDEN DL et al: Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2000;6:425-429
- DAVID SR, TAYLOR CC, KINON BJ et al: The effect of olanzapine, risperidone and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000;22:1085-96
- VOLAVKA J, CZOBOR P, COOPER TB et al: Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder in patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004;65:57-61
- PEUSKENS J: Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995;166:712-726
- NUSSBAUM A, STROUP T: Paliperidone for treatment of Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(3):419-422
- GRUNDER G, WETZEL H, SCHLOESSER R et al: Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 1999;45:89-97
- VON BARDELEBEN U, BENKERT O, HOLSBOER F: Clinical and neuroendocrine effects of zotepine: a new neuroleptic drug. *Pharmacopsychiatry* 1987;20:28-34
- OTANI K, KONDO T, KANEKO S et al: Correlation between prolactin response and therapeutic effects of zotepine in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:287-9
- KONDO T, OTANI K, ISHIDA M et al: Adverse effects of zotepine and their relationship to serum concentrations of the drug and prolactin. *Ther Drug Monit* 1994;16:120-4
- MELTZER HY, GOODE DJ, SCHYVE PM et al: Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry* 1979;136:1550-5
- SMALL JG, HIRSCH SR, ARVANITIS LA et al: Quetiapine in patients with schizophrenia: a high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1979;54:549-557
- MCGAVIN JK, GOA KL: Aripiprazole. *CNS Drugs* 2002;16:779-786
- KANE JM, CARSON WH, SAHA AR et al: Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:763-771
- GOFF DC, POSEVER T, HERZL E et al: An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:296-304
- LANGER G, SACHAR EJ: Dopaminergic factors in human prolactin regulation: effects of neuroleptics and dopamine. *Psychoneuroendocrinology* 1997;2:373-8
- JONES RB, LUSCOMBE DK, GROOM GV: Plasma prolactin concentrations in normal subjects and depressive patients following oral clomipramine. *Postgrad Med J* 1977;53(Supl 4):166-171
- MARKEN PA, HAYKAL RF, FISHER JN: Management of psychotropic-induced hyperprolactinaemia. *Clin Pharm* 1992;11:851-6
- WINDGASSEN K, WESSELMANN U, SCHULZE MONKING H: Galactorrhoea and hyperprolactinaemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology. *Neuropsychobiology* 1996;33:142-6
- GHADIRIAN AM, CHOUINARD G, ANNABLE L: Sexual

dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1982;170:463-7

34. AIZENBERG D, MODAI I, LANDAA et al: Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *J Clin Psychiatry* 2001;62:541-4
35. WIRSHING DA, PIERRE JM, MARDER SR et al: Sexual side effects of novel antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2002;56:25-30
36. POLISHUK JL, KULCSAR S: Effects of chlorpromazine on pituitary function. *J Clin Psychiatry* 1999;60:125
37. PRENTICE DS, DEAKIN JFW: Role of neuroleptic drugs and organic mechanisms in the aetiology of menstrual irregularities in schizophrenic women. *Schizophr Res* 1992;6(2 Special Issue):114
38. MAGHARIOUS W, GOFF DC, AMICO E: Relationship of gender and menstrual status to symptoms and medication side effects in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998;77:159-166
39. SMITH S, WHEELER MJ, MURRAY R et al: The effects of

antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:109-114

40. MONTEJO A: Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia. *E Neuropsychopharm* 2008;18:108-114
41. LEHMAN AF, LIEBERMAN JA, MCGLASHAN et al: American Psychiatric Association. Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia, 2<sup>nd</sup> ed. *Am J Psychiatry* 2004;161(Supl):1-56
42. PEVELER R, BRANFORD D, CITROME L et al: Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *J Psychopharm* 2008;22(Supl):98-103
43. CITROME L: Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis. *J Psychopharm* 2008;22(Supl):90-7
44. WALTERS J, JONES I: Clinical questions and uncertainty – prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychopharm* 2008;22(Supl):82-89