

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA HIPERPROLACTINEMIA NAS MULHERES  
ESTEREIS POR DISFUNÇÃO OVÁRICA

*Luis Guillermo Bahamondes*

*Orientador: Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti*

*Tese apresentada à Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas, para obten  
ção do Título de Doutor.*

1982

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

À  
Mariola  
Gabriela  
Valeria  
Emiliano

Desejamos expressar nosso agradecimento às muitas pessoas que colaboraram para que fôsse possível a realização deste trabalho.

*Prof.Dr. José Aristodemo Pinotti*

*Prof.Dr. Anibal Faundes*

*Prof.Dr. Eduardo Lane*

*Dr. João Luiz Pinto e Silva*

*Prof.Dr. José Norberto Dachs*

*Dr. Wilson Saboya Brito Filho*

*Dr. Marcos Tambascia*

*Dra. Miriam Trevisan*

*Dr. Carlos Goto*

*Sra. Mauriza Gomes de Oliveira Coghi*

*Sra. Lusia Helena Eduardo Alves de Oliveira*

## S U M Á R I O

	Páginas
INTRODUÇÃO.....	01
MATERIAL E MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	19
DISCUSSÃO.....	27
CONCLUSÕES	
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

# I N T R O D U Ç Ã O

## INTRODUÇÃO

Lactação e amenorréia são dois fenômenos concomitantes que ocorrem fisiologicamente durante o pós-parto em mulheres que amamentam. A amenorréia fisiológica que acompanha a lactação é transitória, com duração muito variável, que depende de diversos fatores. Entre os mais importantes estão: a predisposição da mãe para a amamentação, a capacidade de sucção da criança, estímulos externos, condições sócio-culturais, etc... Quando a amamentação deixa de ser exclusiva ou mais ainda, quando cessa totalmente, ocorre o retorno das menstruações e da ovulação.

Entretanto, é conhecida desde há longo tempo a existência de pacientes com galactorréia não remittente, crônica, associada frequentemente com amenorréia, onde estes dois sintomas persistem durante anos. Hipócrates já descrevera este síndrome, dizendo que quando uma mulher apresentava lactação fora da gravidez ou puerpério, geralmente suas menstruações cessavam.

Tradicionalmente a associação de galactorréia e amenorréia, ou síndrome de amenorréia-galactorréia, foi dividida em três quadros clássicos: o primeiro descrito por Chiari-Frommel (15) em 1855, caracteriza-se por aparecer logo após o parto; o segundo, relatado na literatura médica por Ahumada-Argonz-Del Castillo (3) em 1953, relaciona-se à amenorréia-galactorréia de aparição espontânea, sem causa aparente que o justifique e finalmente, o de Forbes-Albrigh (30) descrito em 1954 que caracteriza uma terceira situação clínica onde um tumor hipofisário é o responsável pela patologia menstrual e a galactorréia.

Atualmente a divisão nos três síndromes clássicos, já não é aceita pelo consenso científico, uma vez que pacientes com amenorréia-galactorréia aparentemente funcional, após um tempo de seguimento podem apresentar tumor hipofisário.

O denominador comum observado frequentemente tanto nas situações fisiológicas como patológicas de amenorréia e galactorréia é a presença elevada do hormônio conhecido atualmente como Prolactina (PRL) (78).

Existem numerosas causas médicas capazes de provocar hiperprolactinemia. Dentre as mais comuns citadas na literatura médica podemos enumerar os tumores hipofisários tais como adenomas produtores de PRL, da Síndrome de Cushing e de acromegalia; o hipopituitarismo causado por secção da haste hipofisária, traumática ou por Síndrome de Sheehan.

Também são descritas as lesões hipotalâmicas resultantes de encefalite, meningite e tumores pineais. Situações clínicas mais raras, como hipotireoidismo primário, insuficiência renal, tumores malignos como hipernefroma e carcinoma de pulmão, têm sido associadas também com hiperprolactinemia (20, 102).

Outros fatores locais tais como cirurgia, traumatismos e herpes zoster no tórax são mencionados na literatura como causadores de hiperprolactinemia e galactorréia.

Mais recentemente, o síndrome de amenorréia e galactorréia associado com hiperprolactinemia também foi notado coincidindo com a ingestão de diversos fármacos como reserpina, fenotiazinas, sulpiride, haloperidol, metil-dopa e benzodiazepínicos. (2, 13, 54, 65, 113).

Muitas observações atuais, têm relatado um síndrome conhecido como "amenorréia pós-pílula", que aparece após a interrupção de contraceptivos hormonais combinados. Outras, mais recentes, discutem sua existência como um quadro definido (81, 96, 106).

Excluindo-se os estados hiperprolactinêmicos de etiologia já estabelecida, como no hipotireoidismo primário, os induzidos por fármacos e os ocasionados por tumores produtores, a hiperprolactinemia parece ser dependente de uma alteração patológica da neurotransmissão.

#### Prolactina:

Este hormônio tem uma variedade de ações nas distintas espécies animais, agindo sobre outras funções além do processo reprodutivo.

Nos peixes, a PRL é responsável pela osmorregulação durante a migração de águas salgadas para doces, inibindo a saída de

sódio e prevenindo a hiponatremia. Peixes hipofisectomizados não conseguem sobreviver, mesmo com injeções de PRL. Por outro lado, a PRL de peixe não tem nenhuma ação lactogênica quando administrada a outros animais tais como pássaros ou mamíferos.

Muitos outros efeitos deste hormônio têm sido descrito em diversos animais, tais como a formação do disco de leite em alguns peixes (como uma forma primitiva de lactação), a direção na água nas salamandras, a estimulação da mucosa no papo de aves e a atividade luteotrófica em roedores. O que mais interessa para nós é, porém, sua influência na lactação e na reprodução em mamíferos superiores e na mulher (8, 90, 91).

A atividade lactogênica deste hormônio foi inicialmente demonstrada em 1928, por Stricker e Grueter (18) que conseguiram produção láctea nas glândulas mamárias de coelhas com pseudo-preñez, administrando extratos pituitários.

As características da estrutura química da PRL em alguns animais é bem conhecida, como por exemplo a estrutura e a sequência de aminoácidos nas ovelhas (60). A estrutura química da PRL na espécie humana foi identificada apenas em 1978 (93).

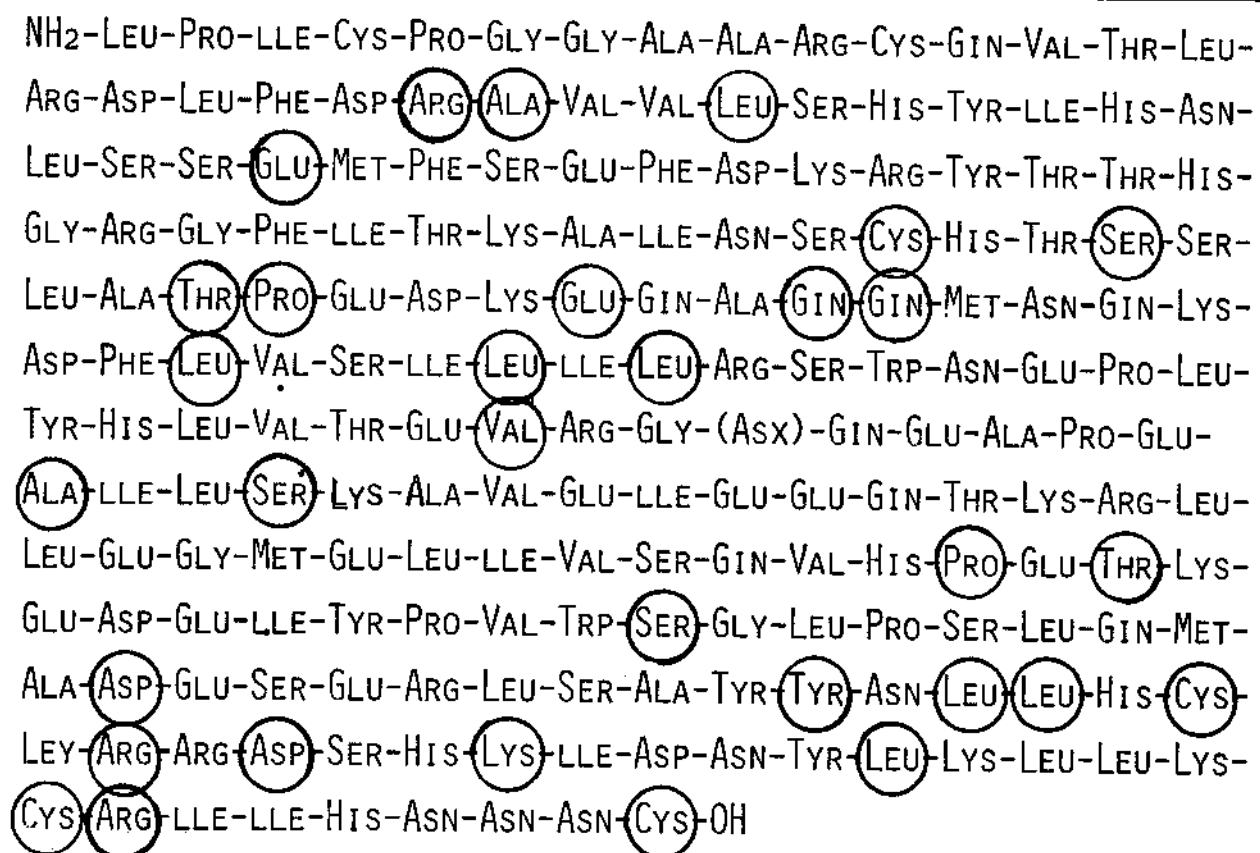
Até recentemente, pensava-se que a PRL e o hormônio de crescimento (GH) eram na espécie humana uma única entidade proteica. Surgiram, porém, diversas observações clínicas contrárias a esta linha de pensamento: a lactação em anões atelióticos que tem deficiência de GH (76), os baixos níveis de GH no soro de mulheres puérperas com altas concentrações de PRL (32, 55), e os níveis baixos de PRL em pacientes com acromegalia, que possuem altas concentrações de GH (35). Todas essas observações foram interpretadas como evidências de que a PRL e o GH são dois hormônios diferentes (31).

Por outro lado, surgiram evidências indicando que o GH tem alguma influência na lactação. Assim, observou-se que o decréscimo de GH provocado por secção da haste hipofisária acompanha-se de lactação anormal, e que mulheres com necrose pituitária no momento do parto tem ausência de lactação (90).

Procedimentos imunológicos (35, 36, 41, 42) e de eletroforese em gel, permitiram o isolamento dos dois compostos, GH e PRL que na realidade têm em sua estrutura molecular apenas aminoácidos em comum (Figura 1).



FIGURA 1 - SEQUÊNCIA DOS AMINOÁCIDOS NA PROLACTINA HUMANA, OS CIRCULOS INDICAM AMINOÁCIDOS IDÊNTICOS COM O HORMÔNIO DE CRESCIMENTO



Embora a separação dos dois hormônios tivesse finalmente sido possível, os estudos específicos continuavam dificultados pela baixa sensibilidade do método que se mostrou incapaz de distingui-los do lactôgeno placentário e da somatomamotrofina corionica (101).

Finalmente em 1971, Hwang e cols. (48) conseguiram desenvolver anticorpos específicos para PRL, que resultou em um método sensível de dosagem deste hormônio, através do radioimuno-ensaio.

#### Especificidade das células produtoras de PRL

Estudos hipofisários empregando coloração diferencial específica (40), técnica de imunofluorescência (44, 46) e ambos métodos combinados (70) sugeriram que as células lactotrofas (produtoras de PRL) são diferentes das somatotrofas produtoras de GH.

Evidências do rol das células lactotrofas na produção de

PRL obteve-se em macacos, onde estas células existem na infância e na idade adulta e tem um incremento em número e tamanho durante a gravidez e lactância, sendo que o número das células somatotrofas não muda nessas situações fisiológicas (70).

As células produtoras de PRL são eritrosinófilas, diferentes das produtoras de GH que são orangeofílicas. Estudos histológicos de glândula hipófise de mulheres grávidas, de parturientes, com lactação inadequada, ou em homens sob terapêutica com estrógenos em casos de carcinoma de próstata, mostram aumento e preponderância de células eritrosinófilas (40, 71).

Na mulher também existe um incremento no número de células lactotrofas na gravidez e lactância, porém às expensas de uma redução das células somatotrofas (40).

É possível evidenciar-se PRL no plasma de fetos humanos de 16 semanas, fato que demonstra a precoce maturação das células lactotrofas.

A célula lactotrofa diferencia-se em duas formas específicas: uma de localização central, aparece nos cordões de células parenquimatosas da zona póstero-lateral da parte distal; a outra, que possui um pericarion maior, localiza-se na zona ântero-mediana da hipófise.

Através do microscópio eletrônico pode ser demonstrado acúmulo de grânulos secretores nas células lactotrofas de ratas que não foram estimuladas. Se estes animais forem estimulados através da sucção mamilar pode-se detectar a elevação da PRL circulante, observando-se concomitante desaparecimento dos grânulos do citoplasma destas células (92).

Estes estudos comprovaram desta forma, serem as células lactotrofas as responsáveis pela produção e armazenamento da PRL, modificando suas características morfológicas durante a gravidez.

#### Regulação da Secreção de PRL. Papel do Hipotálamo

A conexão anatômica entre a eminência média e a hipófise é crítica para manter o controle fisiológico da secreção de PRL. O isolamento da pituitária do hipotálamo mediante secção da haste que os une provoca um incremento na concentração plasmática da PRL. Lesões eletrolíticas na área hipofisiotrófica da eminência média aumenta a produção de PRL pela hipófise e as concentrações plasmáticas do hormônio.

A influência do hipotálamo sobre a PRL é muito complexa e aqui só tentaremos dar alguns conceitos básicos.

O efeito primário hipotalâmico sobre a PRL é inibitório. Estudos "in vitro" demonstraram que o extrato de hipotálamo inibe a síntese de PRL. Este efeito também foi bem documentado "in vivo", comprovando-se que a injeção de extratos hipotalâmicos diminuía a concentração de PRL em animais de experimentação. Entretanto, os esforços tendentes a isolar um fator inibidor da PRL (PIF), ainda não tiveram sucesso.

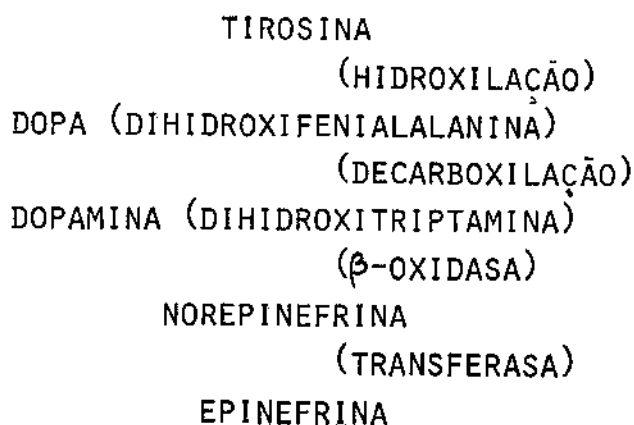
O hipotálamo também exerce um efeito estimulador sobre a secreção de PRL, demonstrado tanto em estudos "in vitro" como "in vivo", embora aparentemente este efeito seja posterior ao efeito inibitório.

Pesquisas neuroendócrinas estabeleceram a existência de um sistema de vasos porta e de quimio-transmissores para o controle neural da hipófise anterior pelo hipotálamo. Neurônios especializados, ricos em catecolaminas, com múltiplas conexões no Sistema Nervoso Central, atuam como neurotransmissores para regular a secreção dos hormônios hipotalâmicos, seja estimulando, seja inibindo.

Dados anatômicos comprovaram que os neurônios dopaminérgicos túbero-infundibulares terminam na eminência média adjacente ao sistema de vasos portais. Outros neurônios dopaminérgicos são originados no núcleo arqueado, passam através da eminência média e terminam no lóbulo intermédio da hipófise.

As catecolaminas contidas nos neurônios hipotalâmicos podem exercer um efeito direto inibitório da secreção de PRL pela hipófise ou alternativamente, um efeito indireto através da área hipofisiotrófica do hipotálamo, determinando possivelmente a secreção do fator inibidor da PRL que bloqueia sua produção.

Os neurotransmissores conhecidos que regulam a função hipotalâmica são as monoaminas: a DOPA (dihidroxifenilalanina), a dopamina (dihidroxitriptamina), a norepinefrina e a serotonina.



A síntese de dopamina e norepinefrina é iniciada no cérebro com a síntese de DOPA, pela hidroxilação da tirosina. Por decarboxilação ela é transformada em dopamina e por oxidação em norepinefrina. Esta última passa a epinefrina por ação de uma transferasa (64).

A dopamina hipotalâmica tem um papel importante na inibição da secreção da PRL pela hipófise através da ação direta do PIF, ainda não isolado. Alguns autores acreditam que o PIF seja a própria dopamina (64). Shaar e Clemens (88) examinaram o conteúdo de catecolaminas em extratos hipotalâmicos conhecidos pelo seu efeito inibitório sobre a secreção de PRL. Eles acharam que a atividade inibitória do extrato de hipotálamo pode ser atribuída na sua totalidade ao conteúdo de dopamina e norepinefrina.

Donoso e cols. (25) reforçaram a idéia de que a dopamina seria o próprio PIF, já que a administração de L-DOPA causa um efeito inibitório da PRL em animais com hiperprolactinemia experimental provocada por lesões eletrolíticas na eminência média.

Isto explicaria como e por que a bromocriptina, que é um agente dopaminérgico, é capaz de diminuir a PRL circulante. Da mesma forma, o metergoline, que é um agente antiserotonínico, também diminui a PRL plasmática, embora atuando sobre a via serotoninérgica ao invés da dopaminérgica (26).

Recentemente têm sido descritos novos tipos de peptídeos com atividade do tipo da morfina e conhecidos como endorfinas e encefalinas. Estes peptídeos desempenham certo papel na regulação da conduta e na liberação da PRL. É possível que o principal meca

nismo que controla a liberação de PRL tenha relação com a produção hipotalâmica de endorfinas.

Van Loon & Kim (110) assinalaram que a administração intravascular de endorfina aumentava a concentração de ácido 3,4-dihidroxifenilacético e ácido homovanílico no corpo estriado da rata. Estes efeitos são compatíveis com um aumento similar da produção de dopamina no corpo estriado. Como é admitido que a PRL controla a produção de dopamina no hipotálamo dos mamíferos existe a possibilidade de que a PRL intervenha diretamente na produção de dopamina ou de serotonina.

O aumento na secreção hipofisária de PRL, por outro lado, está influenciado pelo TRH ou fator liberador hipotalâmico de tirotrofina, que também exerce influência em sua liberação. Alguns autores postulam a existência de um fator hipotalâmico específico liberador de PRL, diferente do TRH. Porém, até hoje, ninguém conseguiu isolar um fator hipotalâmico com essas propriedades.

Evidências sobre o efeito do TRH sobre a PRL foram apresentadas por Hill-Samli e MacLeod (47) ao demonstrar "in vitro" que a adição de agentes dopaminérgicos em cultura de hipófise bloqueia a produção de PRL e a adição de TRH faz desaparecer este efeito.

MacGregor e cols. (63) ministrando TRH a pacientes normais e hiperprolactinêmicas, observaram o aumento da PRL circulante em todos os casos, o que reforça a tese de que o TRH poderia ser o fator liberador da PRL.

Um ponto de vista interessante e contrário foi postulado por Gautvik e cols. (37). Notaram que a sucção do mamilo eleva a PRL circulante, mas não eleva o TSH, a tiroxina ou a tri-iodotiro nina. Sugeriram que embora o TRH, elevasse a PRL, esta substância por si só não explicaria a elevação do hormônio pela sucção.

Valverde e cols. (109) apresentaram evidências da existência de um fator liberador hipotalâmico de PRL (PRH), utilizando extratos de eminência média de ratos onde foi eliminado o fator liberador de tirotrofina, ocitocina e vasopresina.

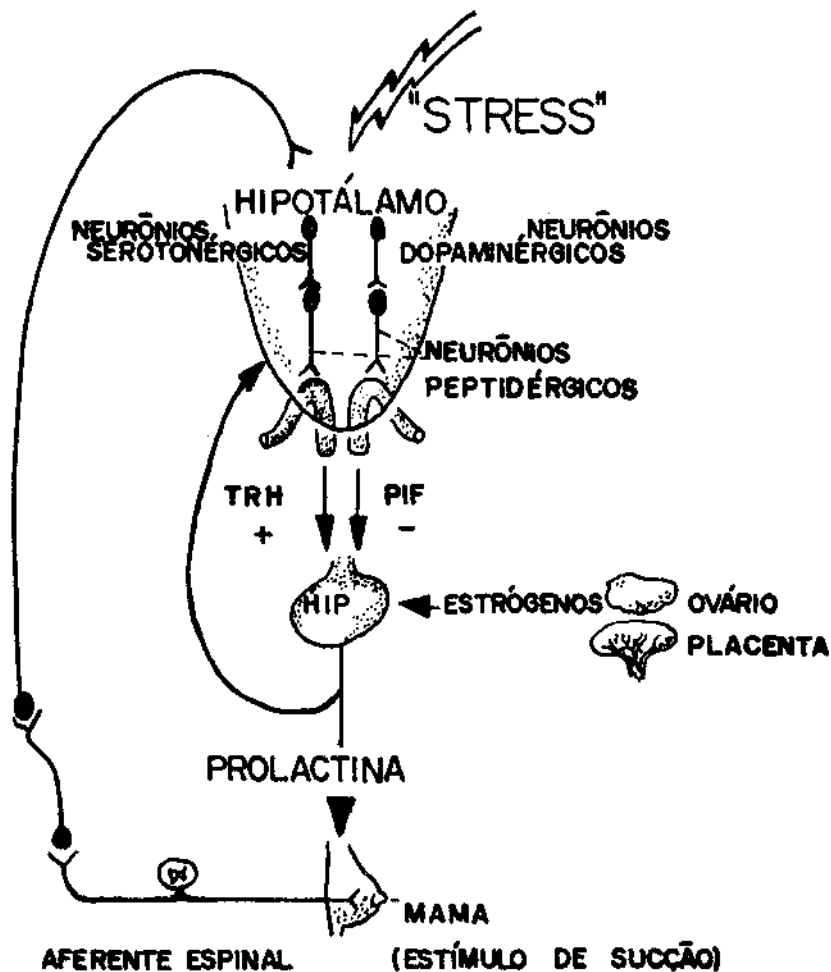
Por outro lado, também a secreção da PRL depende de outros estímulos hipotalâmicos. O "stress" por exemplo, atua sobre o hitálamo, estimulando-o e através dele estimula a hipófise, aumentando a secreção de PRL (43). O mecanismo hipotalâmico poderia ser a secreção de TRH ou de PRH, que por sua vez estimularia na hipófise a liberação de PRL.

Também a sucção do mamilo é um potente estimulador da secreção de PRL. O estímulo fisiológico mais importante para a secreção de PRL talvez seja este, estímulo do hipotálamo por via aferente espinal, provocando, seja o bloqueio do PIF, seja a secreção de um fator liberador da PRL.

Como as técnicas para avaliar o sistema dopaminérgico na espécie humana são ainda pouco precisas e difíceis de realizar, admite-se que sejam necessários mais anos para poder avaliar-se corretamente o sistema cerebral das aminas biógenas.

A Figura nº 3 ilustra os mecanismos de regulação da secreção de PRL, segundo os conceitos mais aceitos até hoje.

FIGURA 3



ESQUEMA PROVÁVEL DOS MECANISMOS FISIOLÓGICOS DA REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE PROLACTINA. TRH (FATOR LIBERADOR DA TIROTROFINA) PIF (FATOR INIBIDOR DA PROLACTINA) HIP (HIPÓFISE).

## Galactorrêia

Um dos sintomas que merece especial destaque nos síndromes hiperprolactinêmicos, é a galactorrêia, definida como a saída espontânea ou mediante expressão manual de secreção láctea pela mama, fora da gravidez ou do puerpério. A incidência de galactorrêia na população geral é de 1 a 2% segundo alguns autores (113) e de 12% segundo outros (34). É aceito entretanto, que 10 a 30% das mulheres multíparas apresentam algum tipo de secreção pelo mamilo, fato que não acontece nos casos de mulheres nulíparas.

As biópsias de mama de pacientes com galactorrêia revelam um tecido similar em aparência aquela da mama em involução, pós lactação, variando o lóbulo mamário em tamanho, alguns com alvéolos parcialmente dilatados, com epitélio secretor e outros pequenos, com epitélio não secretante.

Segundo alguns autores, a composição do "leite da galactorrêia" é similar à do leite da lactância natural (113). Outros têm achado que o leite proveniente da galactorrêia tem mais gorduras e proteínas, situação devida ao escasso volume, que aumentaria relativamente, a concentração de elementos sólidos (59).

O aumento da PRL circulante não necessariamente leva a galactorrêia. Existem condições fisiológicas como o "stress" cirúrgico e a própria gravidez, em que a PRL aumenta e nem sempre se observa galactorrêia. Também nem todos os casos de hiperprolactinemia patológica estão acompanhados de galactorrêia, embora a associação seja frequente.

Por outro lado, nem todas as pacientes com galactorrêia apresentam hiperprolactinemia. Publicações de estudos feitos em pacientes com galactorrêia mostram que só entre 50 e 62% delas apresentam hiperprolactinemia (20, 56).

## Transtornos menstruais e função ovárica

Embora o aumento de PRL plasmática esteja relacionado com diversas patologias, seu interesse maior foi despertado na área de reprodução humana, particularmente pelos problemas que provoca na fertilidade feminina.

Inicialmente se observou que alguns casos de amenorréia, com e sem galactorrêia, associavam-se à hiperprolactinemia (81,

97, 112). Mais tarde encontrou-se PRL elevada, em mulheres que apresentavam outros tipos de transtornos da função menstrual e ainda em pacientes com menstruações regulares, mas com alterações no funcionamento ovariano.

Entre estes outros transtornos descritos na literatura estão a espaniomenorréia (20), a anovulação (20) e a insuficiência da fase lútea (5, 16, 23, 85), quadros todos eles, que com frequência variável, acompanham-se de PRL elevada.

Chamou nossa atenção o fato de que a hiperprolactinemia associa-se a uma variedade de transtornos da função ovárica, desde o mais sintomático, com amenorréia e anovulação, até o menos manifesto como da paciente com ciclos regulares de duração normal, ovulatória, porém com insuficiência da fase lútea. Postulamos que a mulher com hiperprolactinemia poderia inicialmente apresentar função ovárica normal, e só mais tarde apareceriam os transtornos. Decidimos então, investigar a incidência de hiperprolactinemia em mulheres estéreis independentes de suas características menstruais e função ovárica.

### Objetivos

Estudar a incidência de hiperprolactinemia em mulheres estéreis, e sua relação com as características da função ovárica, e com a presença ou não de galactorréia

Contribuir para um melhor conhecimento da relação entre sintomas e níveis de prolactina e sua importância na propedêutica da mulher estéril.



M A T E R I A L E M É T O D O S

## MATERIAL E MÉTODOS

### Pacientes:

Todas as pacientes que se apresentaram à consulta ao Ambulatório de Esterilidade Conjugal do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, no período de março de 1978 a dezembro de 1980, foram avaliadas para decidir se seriam incluídas no estudo.

Selecionaram-se aquelas que apresentavam amenorréia, ciclos espaniomenorreicos ou ciclos menstruais regulares quando associados à galactorréia.

Selecionaram-se ainda, para o presente estudo, as pacientes que apresentaram ciclos eumenorreicos, sem galactorréia, estas durante o período de Novembro de 1979 a Junho de 1980.

Definiu-se como amenorréia a falta de menstruação por um período maior de 90 dias; como espaniomenorréia, a condição em que as menstruações ocorreram a intervalos maiores que 45 dias e menores que 90 dias, durante os três últimos ciclos observados.

Denominou-se galactorréia, a saída de secreção láctea pelo mamilo, espontaneamente ou à expressão manual, de uma ou ambas mamas.

Foram avaliadas 796 pacientes, das quais 190 foram incluídas no estudo. 55 apresentavam amenorréia, 38 ciclos espaniomenorreicos, 20 tinham ciclos menstruais regulares com galactorréia e 77 pacientes ciclos eumenorreicos, sem galactorréia.

Para os fins de interpretação dos resultados, as pacientes eumenorreicas com ou sem galactorréia, foram incluídas em um grupo único, utilizando-se o critério da divisão dos grupos por tipo de transtorno menstrual.

As idades das pacientes variaram de 18 a 35 anos com uma

média de 27,1 anos. O tempo de esterilidade relatado variou de 1 a 15 anos, com média de 5,5 anos.

#### Exames realizados:

Todas as pacientes foram submetidas a um estudo completo de seu estado físico incluindo exame mamário com expressão bilateral para observar a existência ou não de galactorrêia. Os fatores de esterilidade foram estudados por meio de uma bateria de exames que incluiu quatro amostras de citologia hormonal colhidas semanalmente nos casos com amenorrêia ou espaniomenorrêia, e nos dias 7º, 14º, 20º e 24º do ciclo, nas pacientes eumenorreicas.

Para se avaliar o estado da cavidade uterina e dos ovidutos, procedeu-se à realização de uma histerossalpingografia.

Muco cervical foi estudado de forma seriada, com a observação sistematizada de sua quantidade, filância e cristalização.

O teste de Sims-Hünner foi realizado no período peri-ovulatório e uma biópsia de endométrio era tomada à todas as pacientes no mesmo momento em que se procedia à colheita da última lâmina destinada à citologia hormonal seriada.

A todas as pacientes foi solicitada a análise do sêmen do marido.

Nas pacientes com transtornos menstruais e naquelas com galactorrêia que participaram do estudo, foram medidos os níveis plasmáticos de PRL. Nos casos de eumenorrêia sem galactorrêia foi medida a PRL plasmática ao longo do ciclo e a progesterona na fase lútea.

No primeiro grupo as amostras para PRL foram colhidas de uma veia periférica antecubital, em duas oportunidades, com intervalo de 7 dias. No segundo grupo, as eumenorreicas sem galactorrêia, foram colhidas seis amostras de sangue, também de uma veia antecubital nos dias 7º, 9º, 11º, 20º, 22º e 24º do ciclo menstrual. Em todas as amostras foi medida a PRL e nas três últimas a progesterona inclusive.

O sangue foi obtido sempre no mesmo horário, antes da realização de qualquer exame para evitar a provocação de "stress" que eventualmente pudesse influir nos níveis de PRL (43). Colhia-se 10 cm<sup>3</sup> de sangue, o qual se deixava coagular para obtenção posterior do soro. O soro era então refrigerado à -20º C até a realização dos ensaios hormonais, que foram executados pela técnica de

radioimunoensaio.

Para o estabelecimento de padrões normais, de cada um dos hormônios, foram estudadas dez mulheres, normais, voluntárias, eu menorreicas, sem patologia ginecológica aparente, durante dois ciclos consecutivos. Foram colhidas amostras de sangue diárias ou em dias alternados, e elaboraram-se as curvas normais para cada hormônio (6, 98).

Definiu-se como limite máximo normal 40 ng/ml, que corresponde a 2 desvios padrão por cima da média, na população normal no Laboratório de Endocrinologia da Unicamp. Assim evitamos o risco de qualificar como hiperprolactinemicas, pacientes com valores de PRL próximos aos limites superiores de normalidade.

Nos casos com hiperprolactinemia foi realizado o estudo da sela túrcica através de uma politomografia de crânio.

#### Técnicas de Ensaio Hormonais

Prolactina e Progesterona plasmáticas foram medidas através da técnica de radioimunoensaio, que associa a sensibilidade da detecção radioativa à especificidade de uma reação reversível entre uma substância e seu reator específico. A concentração da substância no plasma é determinada pelo grau de ligação do hormônio radioativo ao anticorpo específico em comparação com o observado em soluções padrões que contêm quantidades conhecidas deste hormônio.

#### Radioimunoensaio da Progesterona:

Os reagentes utilizados foram os seguintes: a) Esteróide natural - Steraloids, Inc, EUA - 4 - Pregnen - 3,20, dione (progesterona); b) Esteróide radioativo - New England, EUA - 1, 2, H<sup>3</sup> Progesterona - 85-100 Ci/mmo; c) Tampão de ensaio: 32,7 g fosfato dibásico de sódio 7 H<sub>2</sub>O; 10,8 g fosfato monobásico de sódio H<sub>2</sub>O; 2 g ácida de sódio; 18,0 g de cloreto de sódio; 1 g gelatina; H<sub>2</sub>O qsp 2 litros; d) Suspensão de carvão: 0,625 g Norit A; 0,0625 g Dextran T 70; 100 ml tampão; e) Líquido de cintilação: 5 g PPO (2,5, Difeniloxazole); 250 mg POPOP (p - Bis, 2 - 5 feniloxazole - Benzeno; 20 ml metanol; 980 ml tolueno; f) Anticorpo utilizado: 11 $\alpha$ hidroxiprogesterona - 11 $\alpha$  hemisuccinato: B.S.A. com a seguinte especificidade:

<u>Esteróide</u>	<u>% reação cruzada</u>
Colesterol	0,1
<u>Esteróide C<sub>21</sub></u>	
Progesterona	100,0
17 OH Progesterona	<0,1
11 Desoxicortisol	1,0
Cortisol	<0,1
Corticosterona	1,0
Aldosterona	<0,1
<u>Esteróide C<sub>19</sub></u>	
Androstenedione	<0,1
Dehidroandrosterona	<0,1
Dehidrotestosterona	<0,1
Testosterona	<0,1
<u>Esteróide C<sub>18</sub></u>	
17 $\beta$ estradiol	<0,1
Estrona	<0,1
Estriol	<0,1

Radioimunoensaio propriamente dito: as curvas padrões foram constituídas em duplicata, usando-se alíquotas de 0,5 ml de esteróide em tampão nas concentrações de 25, 50, 100, 250, 500 e 1000 picogramas/0,5 ml.

A 0,5 ml de plasma foram agregados 1000 contagens por minuto de progesterona radioativa para o cálculo das perdas durante a extração. O plasma foi extraído com 8 ml de éter de petróleo e o extrato foi evaporado sob calor e reluído com 2 ml de tampão sendo 1 ml utilizado para o ensaio.

O ensaio consiste na reação com 0,1 ml do anticorpo específico e 0,1 ml da progesterona radioativa. Após agitação manual o material foi encubado à 4º C (geladeira) por 24 horas. A etapa de separação do esteróide livre do ligado, foi realizada por reação com 0,2 ml de solução de carvão-dextran em banho de gelo e sob agitação continua, com agitador eletro-magnético. Após a adição do carvão, os tubos foram agitados individualmente por "vortex" e encubados por mais 20 minutos à 4º C. Após este período, os tubos foram centrifugados à 3000 rpm por 15 minutos. Os sobrenadantes foram então transferidos para os frascos de cintilação e adiciona

dos 10 ml de líquido de cintilação, agitados individualmente e deixados em repouso por uma hora antes do início da contagem da radioatividade.

A sensibilidade da curva padrão foi definida como a menor quantidade de esteróide que foi significativamente diferente do ponto de massa zero com 95% do limite de confiança. A sensibilidade de de nosso ensaio foi através deste método calculada em 0,02 - 0,03 ng/ml.

Para o cálculo da precisão foram usadas em cada ensaio as determinações do nível de progesterona em três "pools" de soro (baixo, médio e alto) que demonstraram coeficiente de variação em cada ensaio de 11 a 14%.

### Radioimunoensaio da Prolactina

Os reagentes utilizados para este ensaio foram os seguintes: Prolactina padrão Parlow 30,7 micro UI MRC 75/504 = 3,1 ng Parlow AFP 1572 C. A prolactina purificada de hipófise humana foi iodinada com cloramina T pela técnica descrita pelo National Pituitary Agency Collaborative Study. O Tampão do ensaio foi idêntico ao descrito para a progesterona, e o anticorpo utilizado foi obtido pela imunização em coelhos contra prolactina humana. Para o Sistema de Separação foi utilizada a técnica do 2º anticorpo.

Radioimunoensaio propriamente dito: foram pipetados em tubos de ensaio 0,1 ml do plasma a ser dosado, 0,1 ml do anticorpo específico e 0,1 ml de prolactina marcada com  $^{125}$ I.

Após agitação manual foram incubados à 49 C por 24 horas, juntamente com o plasma desconhecido, foi construída uma curva padrão pipetando-se quantidades conhecidas de prolactina nas concentrações de 200, 100, 50, 25, e 10 ng/ml.

Após a incubação descrita foi realizada a separação da fração livre da conjugada com o auxílio da reação com 0,1 ml do 2º anticorpo e realizada outra incubação por mais 24 horas à 49 C.

Após a adição do tampão foi realizada uma centrifugação a 4000 rpm por 30 minutos e decantado o sobrenadante, foi contada a radiação gama da fração precipitada em um contador de radio-atividade tipo Packard. A sensibilidade do ensaio foi de 5 ng/ml e o coeficiente de variação inter-ensaio foi de 12%.

## Biópsias de endométrio

As biópsias de endométrio foram colhidas no ambulatório, sem nenhuma medicação prévia, e posteriormente à colheita de sangue. O material foi obtido com uma cânula de Novak, preferentemente do fundo uterino. Os fragmentos foram fixados imediatamente em formol à 15%, incluídos em parafina e as lâminas coradas pela hematoxilina-eosina. Quando foi necessário, os blocos foram cortados até acabar os fragmentos.

## Avaliação da função ovárica

Os diagnósticos da função ovulatória e da fase lútea insuficiente foram realizados através da biópsia de endométrio e das dosagens seriadas de progesterona plasmática. O dia do ciclo endometrial foi determinado utilizando os critérios de Noyes e cols. (69).

Para estabelecer o diagnóstico de fase lútea deficiente foram seguidos os critérios de G.S.Jones que descreveu em 1949 (50) primeiramente esta patologia. Segundo a autora, quando uma biópsia de endométrio está defasada por mais de dois dias, do dia do ciclo em que foi realizada, e este aspecto repetir-se por dois ciclos consecutivos poder-se-ia estabelecer-se este diagnóstico (51).

Considerou-se também, como insuficiência da fase lútea, os casos em que os níveis de progesterona estiveram dois desvios-padrão abaixo dos valores normais para os dias da fase lútea, em que as amostras foram colhidas.

## Procedimento para correção da hiperprolactinemia

Vinte e quatro pacientes hiperprolactinêmicas aceitaram ser tratadas, com a finalidade de se obter a resolução de seu problema de esterilidade.

Em todos os casos foi ministrada bromocriptina na dosagem de 2,5 a 7,5 mg por dia por via oral, dependendo a dose dos níveis basais de prolactina de cada paciente.

O tratamento foi iniciado no primeiro dia do ciclo menstrual nas pacientes com ciclos espaniomenorreicos e eumenorreicos e em qualquer data, após completar-se o seu estudo, nos casos de

pacientes com amenorréia. A duração máxima de terapia foi de 6 meses, sendo mais breve nos casos de se obter gravidez.

#### Análise estatística:

Para comprovar a existência de diferenças em relação aos valores de PRL, quanto à amenorréia, espaniomenorréia e eumenorréia, foi utilizado inicialmente um teste F para testar a igualdade entre as médias nos três grupos de mulheres. Como esta hipótese foi rejeitada, tratou-se de detectar entre que pares houve diferenças usando-se então o teste "t", de Student.

Para avaliar a homogeneidade de incidência de hiperprolactinemia no grupo de pacientes eumenorreicas, divididas de acordo com sua função ovárica, foi empregado um teste de qui-quadrado na tabela 2 x 3.

Já para testar se havia diferenças nos valores de PRL entre as pacientes hiperprolactinêmicas com ou sem galactorréia, foi utilizado um modelo com dois fatores de classificação e um teste F para testar então um contraste, tendo-se utilizado um modelo com interações.



## RESULTADOS

## RESULTADOS

Os resultados analisados neste trabalho referem-se a um protocolo que inclui 190 pacientes nas quais estudou-se os níveis de PRL plasmática. Elas constituem uma amostra de um total de 796 pacientes que consultaram por esterilidade o nosso Departamento durante o período de estudo. Não são, portanto, representativas da população geral, mas de uma população de mulheres com problema de esterilidade.

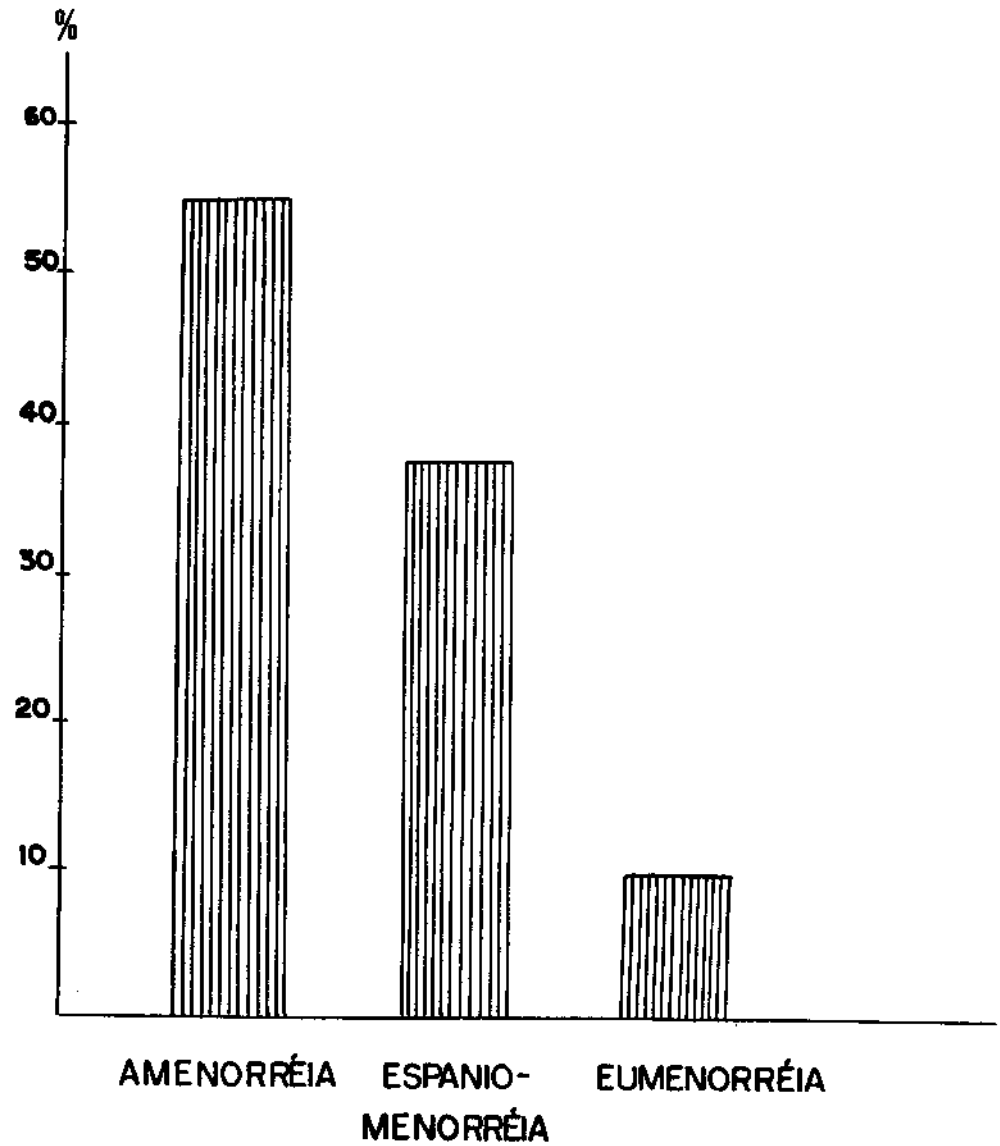
### Incidência de hiperprolactinemia segundo o tipo menstrual:

Na tabela 1 mostra-se a freqüência de hiperprolactinemia obtida em cada grupo de pacientes estudadas. Pode observar-se que ela é mais frequente nas pacientes com amenorréia (54,5%) que nas com espaniomenorréia (36,8%), sendo que a sua freqüência é menor (9,2%) nos casos de pacientes estêreis eumenorreicas (Figura 4).

TABELA 1 - FREQUÊNCIA DE HIPERPROLACTINEMIA NOS VÁRIOS GRUPOS DE MULHERES ESTUDADAS

	PACIENTES ESTUDADAS N	COM HIPERPROLACTINEMIA N	%
AMENORRÉIA	55	30	54,5
ESPANIOMENORRÉIA	38	14	36,8
EUMENORRÉIA	97	9	9,2

FIGURA 4



REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA FREQUÊNCIA DE HIPERPROLACTINEMIA EM MULHERES ESTÉREIS, SEGUNDO TIPO MENSTRUAL.

Os valores médios de PRL segundo as características menstruais são mostrados na Tabela 2, separando em cada grupo os casos de PRL normal (menor de 40 ng/ml) daqueles com PRL aumentada.

TABELA 2 - VALORES DA PROLACTINA (EM NG/ML) EM MULHERES ESTÉREIS COM E SEM HIPERPROLACTINEMIA, SEGUNDO TIPO MENSTRUAL

		MEDIA	DESVIO PADRÃO
AMENORRÉIA	PRL AUMENTADA	122,0	59,01
	PRL NORMAL	28,7	5,03
ESPANIOMENORRÉIA	PRL AUMENTADA	107,5	48,02
	PRL NORMAL	20,7	7,01
EUMENORRÉIA	PRL AUMENTADA	82,9	28,81
	PRL NORMAL	18,0	8,23

As médias de PRL para as pacientes hiperprolactinêmicas com amenorréia ou espaniomenorréia estiveram em torno de 120 ng/ml, sem se observar diferença entre ambos os grupos. A média de PRL nas mulheres eumenorreicas hiperprolactinêmicas foi menor (82,9 ng/ml) que nos outros dois grupos. A diferença nos níveis de PRL entre as mulheres eumenorreicas e amenorreicas foi estatisticamente significativa ( $p < 0.02$ ). As diferenças entre mulheres eumenorreicas e espaniomenorreicas não alcançaram níveis de significação estatística.

#### Função ovárica e hiperprolactinemia

A função ovárica em relação à hiperprolactinemia, foi estudada no grupo de 97 pacientes eumenorreicas. A análise dos níveis plasmáticos de progesterona medidos em 3 oportunidades com 3 ou 4 dias de intervalo durante a fase lútea e a interpretação das biópsias de endométrio permitiu separação das pacientes em 3 grupos: anovulação, fase lútea insuficiente e função ovárica aparentemente normal.

A observação da tabela 3 mostra que achamos uma frequência surpreendentemente alta de hiperprolactinemia associada a

fase lútea insuficiente. Por outro lado, só um de 17 casos com anovulação mostrou PRL aumentada. No grupo de pacientes eumenorreicas com função ovárica aparentemente normal, dois de 68 apresentaram PRL elevada.

TABELA 3 - RELACÃO DA PRL PLASMÁTICA COM A FUNÇÃO OVÁRICA NOS CASOS DE PACIENTES EUMENORRÉICAS

FUNÇÃO OVÁRICA	PROLACTINA	Nº DE CASOS
ANOVULAÇÃO	PRL AUMENTADA	1
	PRL NORMAL	16
FASE LÚTEA INSUFICIENTE	PRL AUMENTADA	6
	PRL NORMAL	6
FUNÇÃO OVÁRICA APARENTEMENTE NORMAL	PRL AUMENTADA	2
	PRL NORMAL	66

O valor do qui-quadrado para os dados da tabela 3 foi 26,93, com dois graus de liberdade, sendo significativo a 0,001. Esse alto valor de  $\chi^2$  deve-se basicamente à parcela do grupo de pacientes com fase lútea insuficiente que é 23,45, com um grau de liberdade, sendo também significativo a 0,001. Não encontramos significância estatística para os outros dois grupos.

#### Galactorrêia e Hiperprolactinemia

A associação entre galactorrêia e hiperprolactinemia é exposta na tabela 4. Da observação desta tabela podemos concluir que a frequência de hiperprolactinemia é maior nas pacientes com galactorrêia, embora a galactorrêia não permita o diagnóstico certo de hiperprolactinemia, nem a ausência de galactorrêia exclua níveis altos de PRL circulante.

TABELA 4 - FREQUÊNCIA DE GALACTORRÉIA NOS VÁRIOS GRUPOS DE MULHERES ESTUDADAS.

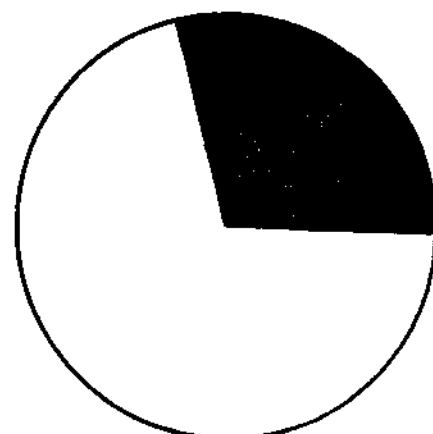
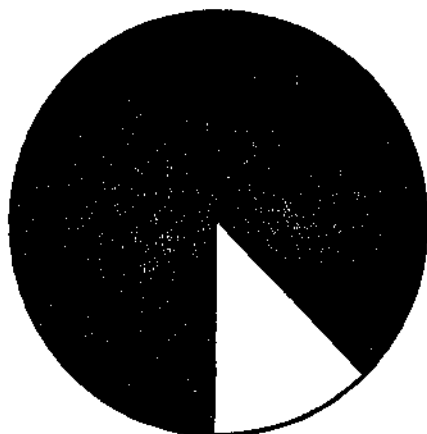
		COM GALACTORRÉIA	SEM GALACTORRÉIA	TOTAL
AMENORRÉIA	PRL AUMENTADA	21	9	30
	PRL NORMAL	3	22	25
ESPIANOMENORRÉIA	PRL AUMENTADA	8	6	14
	PRL NORMAL	2	22	24
EUMENORRÉIA	PRL AUMENTADA	6	3	9
	PRL NORMAL	14	74	88

A figura 5 ilustra os dados da tabela 4, permitindo evidenciar primeiramente que a hiperprolactinemia deve ser fortemente suspeita em pacientes com amenorréia ou espianoménorréia com galactorréia, em segundo lugar em pacientes amenorreicas sem galactorréia ou em casos de ciclos eumenorreicos com galactorréia. Em ambos os grupos, aproximadamente um terço dos casos apresentou hiperprolactinemia.

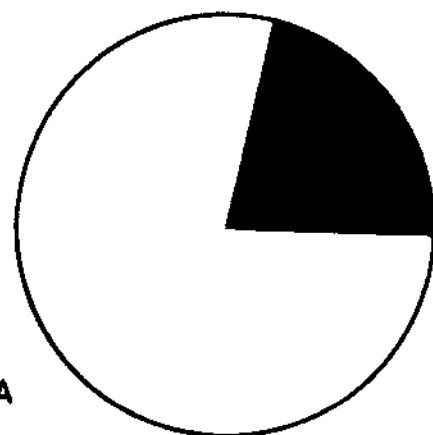
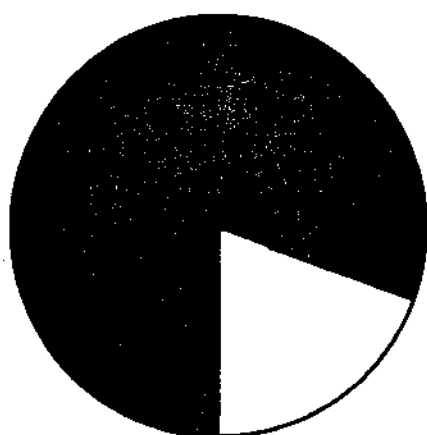
FIGURA 5

COM GALACTORRÉIA

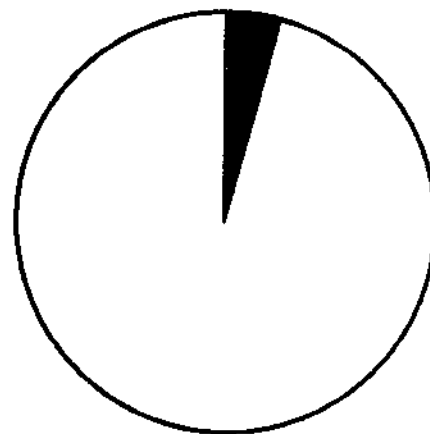
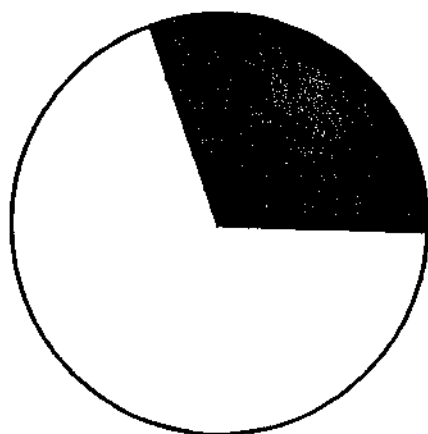
SEM GALACTORRÉIA



AMENORRÉIA



ESPANOMENORRÉIA



EUMENORRÉIA

FREQUÊNCIA DE HIPERPROLACTINEMIA EM MULHERES ESTÉREIS, COM E SEM GALACTORRÉIA SEGUNDO TIPO MENSTRUAL ▲ PRL ↑ △ PRL NORMAL

A suspeita de hiperprolactinemia é menor nos casos de espaniomenorréia sem galactorréia (aproximadamente 1/5 dos casos), sendo que em pacientes estéreis eumenorreicas sem galactorréia a hiperprolactinemia é possível, mas muito pouco freqüente.

A associação entre níveis de PRL em pacientes hiperprolactinêmicas e a presença ou não de galactorréia, é analisada na tabela 5. Como se pode observar, não existem diferenças nos valores médios de PRL em mulheres com ou sem galactorréia. Esta semelhança nos valores médios de PRL é mantida para cada um dos grupos de acordo com o tipo menstrual, sendo que a análise estatística confirma a ausência de diferenças.

TABELA 5 - VALORES DE PRL (EM NG/ML) EM MULHERES ESTÉREIS HIPERPROLACTINÊMICAS, COM E SEM GALACTORRÉIA, SEGUNDO TIPO MENSTRUAL

	COM GALACTORRÉIA		SEM GALACTORRÉIA	
	MÉDIA	DESVIO-PADRÃO	MÉDIA	DESVIO-PADRÃO
AMENORRÉIA	133,8	58,52	110,3	56,85
ESPA <span>NIOMENORRÉIA</span>	101,4	47,67	115,7	47,26
EUMENORRÉIA	80,5	24,34	87,7	35,65

#### Tratamento da hiperprolactinemia

Foram tratadas 17 pacientes com amenorréia, 3 pacientes com ciclos espaniomenorreicos, 1 com anovulação e 5 pacientes com fase lútea insuficiente e galactorreia. Resumo dos resultados da terapêutica utilizada pode ser observada na tabela 6.



TABELA 6 - RESULTADOS DO TRATAMENTO COM BROMOCRIPTINA EM PACIENTES HIPERPROLACTINÊMICAS

PATOLOGIA	N DE CASOS	RESULTADO DO TRATAMENTO		
		MENST. NORMAIS	OVULAÇÃO	GRAVIDEZ
AMENORRÉIA	17	17	16	13
ESPIANOMENORRÉIA	3	3	2	1
EUMENORRÉIA/ANOVULAÇÃO	1	1	1	0
FASE LUTEA INSUFICIENTE	5	5	5	3
TOTAL	26	26	24	17

A primeira resposta obtida em todos os casos foi o decréscimo da PRL plasmática até valores normais, 15 dias após o início do medicamento.

O desaparecimento da galactorréia aconteceu após 2 ou 3 semanas e ovulação normal foi obtida em todas, menos duas das pacientes, uma com amenorréia e outra com espaniomenorréia, que apresentaram sangramento uterino anovulatório.

Dezessete das 26 pacientes tratadas (65,3%) engravidaram, sendo que cinco no primeiro ciclo de tratamento, antes de apresentar menstruação. Nas nove pacientes que não engravidaram, o tratamento foi interrompido após seis ciclos do início.

Nos casos que engravidaram, o medicamento foi suspenso quando o teste imunológico de gravidez revelou-se positivo.

Os efeitos indesejáveis que apresentaram as pacientes durante a ingestão do medicamento foram náuseas, vômitos e hipotensão. Estes efeitos puderam ser minimizados, fraccionando-se a dosagem dos fármacos.

Três das pacientes tratadas apresentaram na politomografia de crânio alterações compatíveis com microadenoma hipofisário.

## DISCUSSÃO

## DISCUSSÃO

Nossos resultados, assim como os de outros autores, demonstram a importância que têm as alterações na PRL na esterilidade feminina por disfunção ovárica. A esterilidade endócrina associa-se à hiperprolactinemia com uma frequência que justifica a exploração deste fator no casal estéril.

O diagnóstico do síndrome hiperprolactinêmica é feito hoje com muito maior frequência que o que poderia suspeitar-se há alguns anos. Esta maior frequência poderia atribuir-se a duas possíveis causas. Uma primeira possibilidade é que seja só um aumento aparente, resultado de que hoje se dispõe de um método seguro para medir a PRL no plasma.

Outra possibilidade é que exista um aumento real deste transtorno, que é a sua vez, a manifestação de alterações mais gerais da regulação central do aparelho reprodutor, fato que poderia estar ligado ao aumento alarmante no uso das drogas, muitas das quais reconhecidamente capazes de provocar hiperprolactinemia.

Nossos resultados mostram ainda, que a PRL não só é importante na esterilidade acompanhada do síndrome clássico de amenorréia-galactorréia. Encontramos também hiperprolactinemia em uma variedade de alterações da função ovárica, seja com alterações menstruais e galactorréia, seja sem essas manifestações clínicas.

Reconhecendo-se o polimorfismo das manifestações clínicas de hiperprolactinemia na mulher estéril, dividimos nossa discussão em vários sub-temas, para uma melhor compreensão dos múltiplos aspectos a serem considerados.

## Hiperprolactinemia e características menstruais

O aumento da PRL circulante está intimamente vinculado a alterações na função ovulatória e alterações menstruais. A primeira patologia associada com hiperprolactinemia foi a amenorréia. Em nossa população em estudo, nós avaliamos 55 pacientes com amenorréia, encontrando que 30 delas apresentavam hiperprolactinemia (54,5%).

Existe um grande número de publicações relatando a coincidência de amenorréia e hiperprolactinemia. As principais delas estão resumidas na tabela 7.

TABELA 7 - FREQUÊNCIA DE HIPERPROLACTINEMIA EM PACIENTES COM AMENORRÉIA SEGUNDO DIVERSOS AUTORES

AUTOR	Nº DE CASOS ESTUDADOS	% DE CASOS COM HIPERPROLACTINEMIA
BOHNET ET AL (11)	127	13,4
SKRABANEK ET AL (95)	225	30,0
SHEARMAN E FRASER (89)	90	39,0
PEPPEREL ET AL (73)	16	43,3
SEPPALA ET AL (84)	32	43,8
SEPPALA ET AL (83)	33	45,4
SEPPALA ET AL (87)	50	47,9
ESTE ESTUDO	55	54,5
DAVAJAN ET AL (20)	71	73,0
COREMBLUM ET AL (17)	40	90,0

É possível observar que a frequência de hiperprolactinemia nos casos de amenorréia varia desde 13% até 90% sendo que nossos achados de 54,5% estão dentro dos valores obtidos pelos diferentes autores.

É possível que a grande variabilidade nas percentagens de

pacientes amenorreicas com hiperprolactinemia, na experiência dos diversos autores consultados na literatura, esteja explicada pelo fato que nem todos os trabalhos consideraram pacientes simplesmente com amenorréia, sendo que alguns deles apenas incluíram casos em que a amenorréia estava associada com galactorréia.

É difícil avaliar-se a freqüência de hiperprolactinemia em pacientes com ciclos espaniomenorreicos, já que, embora a maioria dos trabalhos façam referência à associação deste tipo de transtorno menstrual com valores patológicos de PRL, poucos discriminam suas pacientes neste grupo, englobando-as freqüentemente no grupo genérico de pacientes com ciclos anovulatórios.

Entre as pacientes estudadas por nós, em função dos níveis de PRL, achamos um grupo com ciclos espaniomenorreicos e anovulação. Das 38 pacientes com essas características estudadas, 14 (36,8%) apresentavam hiperprolactinemia. Esta freqüência é concordante com a descrita por outros autores, como Davajan e cols. (20), que estudaram 43 pacientes com ciclos espaniomenorreicos e encontraram 19 delas com PRL aumentada (44%). Skrabanek e cols. (95) em estudo silmilar com 21 pacientes encontraram 24% com hiperprolactinemia.

A maior casuística estudando PRL em pacientes espaniomenorreicas é a de Tyson e Pinto (108), que trabalhando com 738 pacientes com ou sem galactorréia, comprovaram que 33,5% delas apresentavam valores patológicos de PRL. Os resultados dessa pesquisa, praticamente coincidem com os nossos.

O outro grupo estudado, foi o que incluiu mulheres com ciclos eumenorreicos, num total de 97 casos, sendo que nestes casos a hiperprolactinemia esteve presente em 9 delas (9,2%).

A associação de hiperprolactinemia em pacientes com ciclos menstruais regulares é citada na literatura (100) embora existam poucos informes à respeito.

Davajan e cols. (20) estudaram 32 pacientes com ciclos eumenorreicos, das quais, 19 apresentaram hiperprolactinemia (59,3%).

Kleinberg e cols. (56) sobre 76 pacientes estéreis eumenorreicas estudadas encontrou 14% com hiperprolactinemia.

Recentemente Kredentser e cols. (57) estudaram 65 pacientes eumenorreicas, encontrando 7 delas (10,2%) com PRL aumentada a níveis patológicos.

Estes dados são coincidentes com os nossos de 9,2% de freqüência de hiperprolactinemia, e são talvez os únicos informes onde se procurou estabelecer uma freqüência desta patologia, em relação

ção a mulheres estéréis com ciclos menstruais regulares.

Entretanto, os autores mencionados não estudaram se suas pacientes apresentaram ou não ovulação.

Em todos nossos casos foi estudada a função ovárica, encontrando 17 casos de anovulação, um dos quais com PRL elevada. Sessenta e oito de nossas pacientes tinham função ovárica aparentemente normal, sendo que duas delas com hiperprolactinemia.

Pepperell e cols. (73) descreveram em um grupo de 37 pacientes com hiperprolactinemia, que três delas apresentavam ciclos eumenorreicos com anovulação.

Tambascia e cols. (98) apresentaram uma paciente que foi estudada durante dois ciclos consecutivos com hiperprolactinemia mantida, ciclos menstruais regulares e ovulação aparentemente normal, caso que se constitui, talvez no primeiro informe de paciente com ovulação normal e hiperprolactinemia.

As duas pacientes com eumenorréia, função ovárica normal e PRL elevada apresentados aqui, vêm confirmar que o achado de Tambascia e cols. (98) não é um caso isolado.

Os últimos 12 casos de nosso grupo de mulheres eumenorreicas, encontramos fase lútea insuficiente, o que será discutido separadamente adiante.

As alterações menstruais associadas à hiperprolactinemia devem estar necessariamente mediadas por uma alteração da secreção dos hormônios ováricos, já que ninguém tem postulado um efeito direto da PRL sobre o endométrio.

Jacobs e cols. (49) apontaram dados sobre a influência da PRL plasmática sobre os níveis de estradiol sérico. Estudando 29 mulheres com amenorréia e galactorréia não puerperal, observaram que em 17 delas os valores basais séricos estavam abaixo dos observados em mulheres normais, inclusive durante a menstruação. Ainda mais, 21 delas não sangraram após uma prova de supressão com progesterona, fato observado em alguns casos também por nós. Eles observaram ainda, que os valores mais baixos de estradiol corresponderam aos valores mais altos de PRL.

Estes dados foram confirmados por outros autores como Tyson e cols. (106) e Rosse e Hillier (80). Glass e cols. (38) acharam alterações no "feedback" de estrógenos nos casos de amenorréia-galactorréia, o que também orienta à mesma relação, PRL - função ovárica.

O mecanismo pelo qual a hiperprolactinemia interfere sobre

a função ovárica, na regulação do crescimento do folículo ovárico pré-ovulatório, a síntese de hormônios esteróides e a formação do corpo lúteo pós-ovulatório, continua sendo objeto de discussão. Os dados disponíveis indicam aparentemente duas zonas, a hipotalâmica-hipofisária e a ovárica que sofrem alterações nos estádios de hiperprolactinemia na mulher.

Vários autores têm estudado a associação entre estádios hiperprolactinêmicos e alterações à nível do hipotálamo.

Glass e cols. (39) e Advis e cols. (1) sugeriram que níveis aumentados de PRL agem sobre o hipotálamo, diminuindo o seu conteúdo de dopamina. Logicamente que se o "pool" de dopamina está afetado, poderia modificar-se a secreção endógena do fator liberador de gonadotrofinas (Gn-RF) e por esta via reduzir-se a secreção de LH e FSH.

Leppaluoto e cols. (58) ministraram a mulheres com ciclos menstruais normais um bloqueador da dopamina (pimozide) ou um inibidor da beta hidroxilase da dopamina (ácido fusárico) durante oito dias, na metade do ciclo. O uso de qualquer destas drogas diminuiu o "pico" de gonadotrofinas mecosíclico e aumenta a PRL. Estes resultados poderia interpretar-se como um efeito direto da PRL sobre as gonadotrofinas, porém a administração de Gn-RF exógena melhorou as gonadotrofinas, sugerindo que a alteração na produção de dopamina influi não só através da PRL como também reduzindo a secreção de GN-RF e conseqüentemente das gonadotrofinas hipofisárias.

Diversas experiências tendem a mostrar o efeito da PRL elevada sobre a hipófise, em condições fisiológicas e patológicas.

Tyson e cols. (107) estudaram mulheres puérperas que amamentavam e observaram que as gonadotrofinas estavam alteradas durante o tempo em que a PRL estava aumentada. Entretanto, a maior distância em relação ao parto, a PRL foi diminuindo progressivamente e as gonadotrofinas foram aumentando gradualmente, sendo que o FSH antes que o LH. Ao interromper-se a amamentação, a secreção cíclica de LH-FSH foi restabelecida em concordância com os padrões normais.

Quando analisadas séries grandes de pacientes com amenorréia-galactorréia e hiperprolactinemia é possível observar que os valores séricos basais de hormônio luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) encontram-se dentro dos limites de normalidade ou um pouco abaixo, para a fase folicular do ciclo menstrual.

Isto é indicativo de que os valores patológicos de PRL cir

culante são capazes de alterar a ciclicidade das gonadotrofinas hipofisárias circulantes, tal como foi demonstrado por Tyson e cols. (105). Entretanto, é bom lembrar que as pacientes hiperprolactinêmicas não são hipogonadotróficas, já que a secreção tônica de gonadotrofinas não é afetada, sendo unicamente afetada a secreção cíclica das mesmas e sua pulsabilidade.

Outras considerações sobre a influência da PRL sobre a função ovulatória são pertinentes nesta discussão. Assim temos que é conhecido que o crescimento folicular normal implica que uma quantidade adequada de gonadotrofinas alcance a microcirculação ovárica no momento oportuno, provocando a resposta ovárica normal. Tais estímulos, determinarão inclusive a duração do ciclo menstrual (79). Assim, uma alteração na secreção de gonadotrofinas modificará o desenvolvimento folicular, diminuindo a produção de estrógenos pelas células da granulosa.

Finalmente, existem evidências de que a hiperprolactinemia pode também agir diretamente provocando diversas alterações menstruais.

Zarate e cols. (116) comprovaram em mulheres puérperas durante a lactância, que os ovários eram refratários a estimulação, mesmo com doses altas de gonadotrofinas de mulher menopausada. Sugerem que talvez os níveis altos de PRL circulante, bloqueiem o efeito das gonadotrofinas hipofisárias, sobre os ovários.

Outra demonstração direta e muito convincente do efeito adverso da PRL sobre a esteroidogênese das células granulosas do ovário foi dado por McNatty e cols. (67) que utilizaram cultura de células da granulosa "in vitro". Quando agregaram PRL ao meio de cultura em concentrações de 25 a 100 ng/ml, houve uma diminuição da produção de progesterona, dependente da dose de PRL adicionada. Este efeito persistiu mesmo quando as concentrações de LH, FSH ou ambas foram aumentadas 50 vezes, o que seria um reforço para os achados de Zarate e cols. (116).

As alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário seriam as responsáveis pelas alterações na função ovulatória e menstrual, que pode chegar a manifestar-se como um síndrome de amenorréia e galactorréia.

Porém, nem todas as pacientes que tem hiperprolactinemia apresentam amenorréia e anovulação. De fato, elas podem apresentar todas as diversas características menstruais descritas acima.



## Hiperprolactinemia e disfunção do corpo lúteo

Como já foi comentado, entre as 97 pacientes estérteis com ciclos regulares estudadas por nós, encontramos um subgrupo de 12 pacientes que apresentavam fase lútea curta, com diagnóstico feito através da biópsia de endométrio e da progesterona plasmática, dosada de maneira seriada durante a segunda fase do ciclo menstrual. A metade destas pacientes apresentou hiperprolactinemia (Tabela 3).

Existem poucos informes na literatura mundial relacionando fase lútea curta com hiperprolactinemia e todos os artigos são de casos de pacientes isolados, não permitindo que se estabeleça frequência de PRL elevada nos casos de insuficiência lútea.

Seppala e cols. (85) apresentaram o primeiro informe de duas pacientes com fase lútea insuficiente e hiperprolactinemia, somente que as pacientes apresentavam amenorréia e galactorréia primeiramente e quando foram medicadas com bromocriptina passaram a apresentar ciclos ovulatórios. Entretanto, quando se interrompeu o medicamento é que passaram a apresentar fase lútea curta e hiperprolactinemia associada com galactorréia.

Coreblum e cols. (16) em 1976 apresentaram também dois casos isolados de pacientes com fase lútea curta e hiperprolactinemia, associada com galactorréia.

Em 1979, nosso grupo (5) publicou três casos de pacientes com esterilidade, galactorréia e fase lútea curta, que apresentavam hiperprolactinemia.

No mesmo ano, Del Pozo e cols. (23) apresentaram a maior série de pacientes hiperprolactinêmicas com fase lútea insuficiente. Foram 8 casos nos quais o diagnóstico foi feito com dosagem seriada de progesterona durante a segunda fase.

Em 1977 Fredricsson e cols (33) estudaram 21 pacientes com fase lútea curta e dentre elas escolheram 11 nas quais mediram prolactina, encontrando que em todos os casos os valores da PRL estavam acima dos valores normais. Entretanto, a este trabalho, algumas restrições devem ser feitas, uma vez que seus autores definiram fase lútea curta a partir da duração da 2a. fase do ciclo, considerando o registro diário da temperatura basal para determinar esta duração, procedimento que não serve para estabelecer com certeza este diagnóstico.

Ao aceitarmos os dados destes autores teríamos uma elevada frequência de hiperprolactinemia em casos de fase lútea insuficien

te: 11 de 11 casos ou no mínimo 11 de 21. Esta última proporção aproxima-se mais de nossos achados em que 6 das 12 pacientes com deficiência lútea apresentaram PRL elevada.

O limitado número de nossas observações e as dúvidas levantadas à respeito do diagnóstico da função lútea nos casos de Fredricsson e cols. (33) não permitem precisar qual é a proporção de casos de fase lútea curta com PRL alta. Resta pouca dúvida porém, que esta situação é suficientemente frequente como para determinar o estudo da PRL cada vez que se diagnostica esta disfunção ovárica.

De fato, observando-se o conjunto de nosso grupo de pacientes eumenorreicas, a hiperprolactinemia associou-se com maior frequência à fase lútea curta, que à anovulação ou função ovárica normal. Esta maior associação, foi estatisticamente significativa quando foi comparado o grupo de fase lútea curta com qualquer um dos outros dois.

A fisiopatologia deste fenômeno seria parecida com a dos transtornos menstruais por hiperprolactinemia, isto é, alterações na ciclicidade das gonadotrofinas. Porém algumas diferenças fundamentais podem ser destacadas, já que estas pacientes chegam a ovular, embora seus ciclos menstruais possam ser regulares ou curtos, devido à fase lútea deficiente.

McNatty e cols. (67) ajudaram enormemente para uma possível explicação desta patologia, quando demonstraram que a adição de PRL em cultura de células da granulosa humana diminuía a produção de progesterona, como se a PRL tivesse um efeito luteolítico, em contradição com os experimentos em roedores onde ela é luteotrófica.

Delvoye e cols. (24) e Robyn e cols. (77) formularam as bases "in vivo" das observações que McNatty e cols. demonstraram "in vitro", uma vez que induzindo hiperprolactinemia com sulpiride em mulheres normais, observaram um encurtamento da fase lútea com uma deficiente produção de progesterona.

Wilks e cols. (115) têm comprovado que as proporções inadequadas de FSH/LH na fase folicular do ciclo menstrual podem levar à ovulação, porém com uma resposta progestacional insuficiente do corpo amarelo e logicamente sem encurtamento da fase luteínica. Estas alterações na proporção do FSH/LH podem estar influenciadas pelos níveis aumentados de PRL.

É fato conhecido que para apresentar fase luteínica curta nos casos de hiperprolactinemia, a PRL deve estar aumentada já du

rante a fase folicular do ciclo, isto é, aparentemente, a PRL aumentada interfere na maturação folicular e desta maneira leva a uma insuficiência do corpo lúteo.

McNatty e cols. (68) examinaram a relação entre PRL e progesterona no líquido antral humano durante todo o ciclo menstrual. Seus dados mostraram concentrações máximas de PRL durante a menstruação e a fase folicular precoce, em um tempo em que a progesterona é mínima. Mas, os valores de PRL no líquido antral diminuíram progressivamente a medida em que o ciclo menstrual avançava, chegando a um mínimo de PRL quando a progesterona começava a aumentar no final da fase folicular.

Estas observações sugerem indiretamente uma relação inversa entre os valores de PRL e o potencial esteroideogênico do complexo folicular na mulher.

Os mesmos autores mediram também as gonadotrofinas no líquido antral de folículos de De Graaf de diversos calibres e observaram que os folículos menores continham menos LH e FSH e mais PRL que os folículos maiores.

Estes resultados deixam dúvidas sobre o conceito simplista de que o LH é o único hormônio necessário para a manutenção do corpo lúteo e sugere que a PRL também tem um papel.

Shulz e cols. (82) demonstraram que embora seja aceito que a PRL aumentada interfira na função lútea, também é certo que as observações "in vitro" têm uma correção com observações "in vivo". Estes autores administraram bromocriptina a mulheres sadias e depressaram os valores de PRL abaixo dos valores normais, chegando a uma super-supressão. Comprovaram que assim como a hiperprolactinemia provoca fase lútea insuficiente, a hipoprolactinemia também leva a esta patologia, demonstrando que são necessários valores mínimos e máximos de PRL circulante para um bom funcionamento da esteroideogênese ovárica e logicamente do ciclo menstrual. Isto leva a pensar que talvez a PRL em níveis fisiológicos seja luteotrófica na mulher, comportamento semelhante a dos roedores.

#### Frequência de galactorrêia em mulheres normais e estéreis e sua relação com hiperprolactinemia

A incidência de galactorrêia na população normal é difícil de avaliar pela multiplicidade dos conceitos utilizados para defini-la. Entretanto, alguns autores têm tentado estudar a sua fre

quência em populações normais.

Friedman e Goldfien (34) referem uma incidência de 7,6% de galactorrêia em um grupo de pacientes com gravidez prévia, sendo que do grupo de 114 nuligrávidas nenhuma apresentava galactorrêia.

Jones e Gentile (52) estudaram a incidência de galactorrêia em 863 pacientes, divididas em um grupo de pacientes ovulatórias, onde a incidência foi de 3,2% e um grupo de pacientes anovulatórias onde a incidência de galactorrêia foi de 1%.

Outros autores referem uma incidência entre 1 e 2%, embora seja aceito, em mulheres que já têm filhos, até 10 a 30% como normal (113).

Em nossa população em estudo de 190 pacientes estéreis, a galactorrêia esteve presente em 54 casos (28,3%). Quando analisamos cada grupo de mulheres estudadas por separado, podemos observar que no grupo de pacientes com amenorrêia, sobre 55 casos, a galactorrêia esteve presente em 24 (43,6%); no grupo com ciclos espásmenorreicos, sobre 38 casos, esteve presente em 10 (26,3%) e no grupo com ciclos eumenorreicos foi registrada em 20 casos, sobre um total de 97 pacientes estudadas (20,6%).

Quando analisamos em nosso grupo a relação entre a presença de galactorrêia com hiperprolactinemia é possível observar que das 53 pacientes com valores patológicos de PRL, somente 35 delas (66%) apresentavam galactorrêia. Em contrapartida, das 137 pacientes com normoprolactinemia, 19 delas (13,8%) apresentavam galactorrêia (Tabela 4).

Por outro lado, ao analisar os valores de PRL segundo o tipo menstrual e presença de galactorrêia em mulheres hiperprolactinêmicas, observou-se que a presença deste sinal é independente do grau de elevação da PRL em cada um dos grupos estudados. (Tabela 5).

Da análise das tabelas 4 e 5 podemos deduzir que a hiperprolactinemia não necessariamente é acompanhada de galactorrêia, e vice-versa que, a presença de galactorrêia não necessariamente significa valores patológicos de PRL circulante.

Também podemos deduzir que quando uma paciente tem hiperprolactinemia, não são os valores absolutos do hormônio os que determinam que a paciente apresente ou não galactorrêia.

A análise da figura 5 permite observar que a hiperprolactinemia é mais freqüente quanto maior o transtorno menstrual, quando associado à galactorrêia.

## Prolactina e secreção lática

Quando se começou a utilizar o radioimunoensaio específico para PRL e foi relacionado o aumento de PRL plasmática com o síndrome de amenorréia-galactorrêia, pensou-se que a presença de galactorrêia ou da lactação inadequada na mulher, deveria estar associada com hiperprolactinemia e por extensão, que a hiperprolactinemia levaria à aparição da galactorrêia.

Embora a PRL em condições fisiológicas seja a responsável pela produção lática durante a gravidez e puerpério, hoje é conhecido que a sucção é um potente estímulo fisiológico da mesma.

De acordo com Tyson (104) a resposta varia de acordo com o tempo transcorrido pós-parto. Na fase I do puerpério (0 - 7 dias), existem níveis basais altos de PRL, com "picos" mais altos 30 minutos após ter-se iniciado a sucção. Na fase II (8 - 60 dias) a PRL basal é muito menor que na fase I, entretanto, ainda os valores são supra-normais e aparecem elevações muito altas durante a sucção. Na fase III (após 60 dias) a PRL basal está nos mesmos níveis dos apresentados por mulheres normais fora do puerpério, ou seja, com valores totalmente normais, ainda que sofrendo "picos" durante a sucção.

Isto significa que embora a PRL tenha um papel importante na lactação normal, é evidente que após 60 dias pós-parto a manutenção da lactação é influenciada pelo estímulo de sucção da criança e não pela PRL basal, sendo que talvez esses "picos" de aumento, colaborem apenas em parte para o fenômeno natural da lactância.

A galactorrêia ou lactação inadequada não é uma entidade totalmente bem definida, já que alguns médicos consideram como galactorrêia a saída de secreção branca à expressão do mamilo, enquanto outros, somente consideram o que se poderia chamar de galactorrêia se o material eliminado fôsse comprovadamente leite. Para esta conceituação seria necessário identificar lactose na composição da secreção expelida. O outro conceito, e este sim estabelecido, é que a paciente não deve estar grávida ou nem ter estado recentemente grávida (9). É bom lembrar que galactorrêia não é uma doença e sim um sintoma, possivelmente de um transtorno maior (113).

A presença de galactorrêia não acompanhada de hiperprolactinemia foi observada por outros autores, como Davajan e cols. (20) que em 149 pacientes não encontraram hiperprolactinemia em 38% delas. Kleinberg e cols. (56) estudando 114 pacientes com galactor-

rêia e diversos transtornos menstruais, desde ciclos eumenorreicos até amenorréia, encontravam hiperprolactinemia em 36% dos casos. Skrabanek e cols. (95) em estudo similar encontraram 29% de casos com PRL normal nos casos de pacientes com galactorrêia.

Ao contrário, nem todas as pacientes com hiperprolactinemia apresentam galactorrêia. Em relação a este ponto, os informes na literatura são mais escassos, já que muitos autores omitem este dado em seus informes. Porém, vários descrevem casos de pacientes hiperprolactinêmicas sem galactorrêia. Mac Gregor e cols. (63) apresentaram 4 casos e Seppala e cols (83, 86) descreveram 11. Pepperel e cols. (73) também publicaram que em uma série de pacientes hiperprolactinêmicas, 4 delas não tinham galactorrêia. Keye e cols. (53) de uma série de 46 pacientes, apontaram 2 sem galactorrêia. Chang e cols. (14) estudando 34 pacientes, descreveram 4 sem galactorrêia.

Kredentser e cols. (57) em uma série estudada de 113 pacientes, tinham 10 casos de PRL elevada sem galactorrêia. A série mais numerosa de casos foi apresentada por Borenstein e cols. (12) que em 77 pacientes hiperprolactinêmicas, demonstraram 50 sem galactorrêia. Porém este estudo é discutível, uma vez que os autores consideram como valores patológicos de PRL, níveis inferiores aos aceitos por outros investigadores.

Não conhecemos uma explicação satisfatória para o fato de pacientes com níveis patológicos de PRL circulante não apresentarem galactorrêia.

Poindexter e cols. (74) estudando receptores hormonais para PRL em diferentes tecidos do organismo, chegaram à conclusão de que a mama é o principal órgão do corpo em conteúdo de receptores específicos para este hormônio.

Talvez este seja o fator que determinê que algumas pacientes apresentem e outras não galactorrêia, já que este evento dependeria da maior ou menor quantidade de receptores hormonais nas mamas de cada mulher.

O tecido mamário fixa especificamente a PRL, mas esta fixação também tem sido demonstrada em outros órgãos tais como ovário, fígado e adrenais.

Um fato claro é que os receptores de PRL não estão ligados na adenilciclase e seu modo de transmissão da mensagem é desconhecido. Os receptores de PRL estão sob a influência da regulação de esteróides sexuais e por isso podem estar controlados indiretamente pelo LH. Por êste motivo a concentração de receptores de PRL mu

tas vezes (embora nem sempre) é paralela ao número de lugares de fixação do LH. Além do mais, a PRL parece capaz de exercer um controle regulador interferindo sobre a função de recepção do LH, influenciando diretamente na concentração de receptores, afetando a esteroidogênese (21).

Talvez, isto não está provado ainda, a ocorrência ou não de galactorrêia não esteja em relação com os níveis de PRL circulante, como mostram nossos casos, e sim pelo número de receptores para PRL, e mais ainda pelo nível de hormônios esteróides circulantes. Thorner e cols. (100) afirmam que a galactorrêia não é um bom indicador de pacientes hiperprolactinêmicas, assertiva com a qual concordamos parcialmente. Uma melhor abordagem do conceito seria dizer que a galactorrêia por si mesma não é sinônimo de hiperprolactinemia, e a ausência de galactorrêia não exclui esta disfunção.

### Tratamento dos síndromes hiperprolactinêmicas

Nos casos de pacientes que apresentam transtornos menstruais e/ou da função ovárica associados com PRL alta, resulta lógico atribuir-se à hiperprolactinemia o transtorno da função reprodutiva, mais ainda quando acompanhada de galactorrêia.

Entretanto, existem casos de hiperprolactinemia marcada e persistente, não acompanhados de alterações da fertilidade nem de galactorrêia, o que indica que a associação acima não é necessariamente certidão de causa e efeito. Mais ainda, sabemos que há casos de transtornos menstruais com galactorrêia em pacientes normoprolactinêmicas.

A segurança de que a hiperprolactinemia é a causa do transtorno ovárico e mamário, é bem maior quando normalizada a PRL, desaparecerem as alterações menstruais e a galactorrêia.

Nas 26 pacientes hiperprolactinêmicas tratadas por nós, obtivemos a regularização da menstruação em todas, ovulação em 24 (92,3%) e gravidez em 17 (65,3%), confirmando que era a hiperprolactinemia o fator etiológico dos distúrbios da função reprodutora.

O tratamento dos síndromes hiperprolactinêmicas, sobretudo nos casos de amenorrêia-galactorrêia, era feito antigamente com os tratamentos tradicionais de indução de ovulação, tais como esteróides sexuais (75), citrato de clomifene (66) gonadotrofinas de mulher menopausada ou gonadotrofina coriônica (75).

Estes tratamentos não eram bem sucedidos, não se obtendo

bons resultados tanto na correção dos transtornos menstruais, quanto no desaparecimento da galactorrêia, como na restauração da fertilidade (66).

Mais tarde foi tentado o tratamento destes transtornos com L-Dopa, obtendo-se redução nos níveis de PRL plasmática (103,117). Porém este tratamento revelou-se limitado pela vida curta do medicamento e o alto número de efeitos indesejáveis.

A L-Dopa atuaria incrementando a dopamina hipotalâmica e/ou o fator inibidor da PRL, sendo que os níveis plasmáticos de PRL desceriam 4 horas após sua ingestão sendo, entretanto, pouco duradora sua ação (248).

Aparentemente o medicamento somente seria efetivo nos casos em que a hiperprolactinemia fosse funcional, não tendo efeito nos casos de tumores hipofisários produtores de PRL (109).

Um alcalóide do ergot conhecido como a bromo-alfa-ergo-criptina (Bromocriptina) foi apresentado em 1968 (28) como um potente agente dopaminérgico, capaz de inibir a PRL plasmática, baseando-se em experiências com animais.

As experiências clínicas iniciais começaram em 1971, (62, 111), demonstrando sua capacidade em inibir a galactorrêia em mulheres puérperas e nos casos de lactação inadequada. Posteriormente, em 1972, Besser e cols. (10) apresentaram o primeiro informe onde comprovaram que este fármaco era capaz de inibir a PRL circulante plasmática e por este mecanismo, obtinha-se sucesso no tratamento de pacientes com galactorrêia.

A bromocriptina é capaz de inibir a secreção de PRL tanto em homens como em mulheres, e em diversas espécies animais. Este efeito observa-se em indivíduos com PRL normal, elevada por estímulos fisiológicos, farmacológicos ou cirúrgicos (29). O sítio de ação do medicamento não está totalmente esclarecido; aparentemente agiria sobre a hipófise, diretamente nas células produtoras de PRL, ou mesmo bloqueando o estímulo exercido pelo hipotálamo.

O mecanismo de ação inicial seria através de uma redução nos eventos exocíticos e não de uma redução na síntese do hormônio (29). Assim, inicialmente haveria um aumento de PRL a nível hipofisário, mas o tratamento prolongado levaria a uma redução do conteúdo e concentração da PRL hipofisária, obviando a existência da modificação no metabolismo das células produtoras de PRL.

A efetividade deste medicamento em restaurar a função mens



trual e ovulatória, inibir a lactação inadequada e recuperar a fertilidade, está amplamente documentada na literatura mundial e nacional (4, 7, 99).

Os resultados obtidos com este tratamento em nossas pacientes são similares aos descritos na literatura mundial. Na tabela 8 relacionamos uma série de trabalhos onde comparamos nossos resultados com os de outros autores (Tabela 8).

TABELA 8 - RESULTADOS DE TRATAMENTO COM BROMOCRIPTINA EM PACIENTES HIPERPROLACTINÊMICAS SEGUNDO DIVERSOS AUTORES

AUTOR	(N) CASOS	MENSTRUACÃO	OVULAÇÃO	GRAVIDEZ
LLOYD ET AL (61)	8	7	5	3
DEL POZO ET AL (22)	6	6	6	5
SEPPALA ET AL (84)	14	6	8	2
SPARK ET AL (97)	15	14	14	4
PEPPERELL ET AL (73)	20	18	17	14
PEPPERELL ET AL (72)	44	42	42	32
FLOERSHEIN ET AL (27)	12	11	10	4
WIEBE ET AL (114)	13	13	8	3
ZARATE ET AL (118)	50	50	42	36
SKRABANEK ET AL (94)	68	N.R.	N.R.	35
CUELLAR F. (19)	187	150	N.R.	31
BORENSTEIN ET AL (12)	77	N.R.	N.R.	50
ESTE ESTUDO	24	24	22	15

N.R. NÃO REFERIDO

O objetivo de apresentar resultados de tratamento de síndromes hiperprolactinêmicas não foi aquele de penetrar no estudo da terapêutica da enfermidade, mas obedeceu a duas proposições ou seja; de apontar os dados de uma forma completa e de con

tribuir para a comprovação que a hiperprolactinemia era uma causa das disfunções ováricas e menstruais.

### Uma teoria unificadora dos síndromes hiperprolactinêmicos

Frente à variedade de quadros clínicos de diversas gravidade que se associa à hiperprolactinemia, a primeira hipótese que aparece como lógica é a de relacionar a profundidade do transtorno ovárico e menstrual, com o grau de elevação de PRL plasmática. Nos próprios dados tendem a confirmar esta idéia, já que os níveis de PRL são significativamente inferiores nos casos de hiperprolactinemia associados a ciclos eumenorréicos em comparação com os casos com espaniomenorréia ou amenorréia. Outros autores, porém, mostram pacientes eumenorréicas com valores de PRL plasmática acima de 100 ng/ml (12), níveis semelhantes aos apresentados nos casos com amenorréia.

Frente a estes dados, obrigamo-nos a postular que ao menos a gravidade do quadro clínico não dependeria só do nível de PRL.

Pensamos que um fator importante em jogo, deve se relacionar com o tempo durante o qual os efetores ováricos ficariam expostos à influência de valores elevados de PRL. Poderia ser que o quanto maior tempo de exposição a hiperprolactinemia, maior a gravidade dos transtornos da função ovárica e conseqüentemente, menstrual.

Baseados nessa linha de pensamento, dois anos atrás postulamos (5) a hipótese de que o síndrome hiperprolactinêmico teria a um caráter evolutivo, começando por um período sem modificações da função ovárica, até que depois de certo tempo sucessivamente apareceriam: disfunção do corpo lúteo, anovulação com eumenorréia, espaniomenorréia e finalmente amenorréia.

Esquemáticamente este síndrome evolutivo passaria por 5 etapas diferentes: 1) ciclos menstruais regulares com função ovulatória; 2) eumenorréia com fase lútea insuficiente; 3) eumenorréia com anovulação; 4) ciclos espaniomenorréicos e 5) amenorréia.

Obviamente não é tarefa fácil demonstrar que a hipótese acima corresponde a história natural do síndrome, já que teríamos que deixar pacientes hiperprolactinêmicos sem tratamento, para poder observar a sua evolução, o que eticamente é inaceitável.

Existe porém uma série de evidências clínicas que contribuem para reforçar a nossa hipótese. Na época em que ela foi

postulada já tinham sido descritos na literatura internacional e nacional observações de casos de hiperprolactinemia associada com amenorréia (20, 83, 97), ciclos espaniomenorréicos (20, 73), cielos eumenorréicos com fase lútea deficiente (5, 16, 23, 85) e ciclos eumenorréicos com anovulação (73). Sô posteriormente nosso próprio grupo e outros autores descreveram (12, 57, 98) a primeira etapa isto é ciclos eumenorréicos com função ovulatória normal.

Porém, isto sô nos indica a existência de cada um dos estágios descritos, mas não que as pacientes sigam a evolução formulada na hipótese.

A possibilidade de evolução de menor para maior gravidade é sugerida, entretanto, pela observação na prática clínica, que as pacientes que consultam por amenorréia, quando interrogadas cuidadosamente, referem que antes de entrar em amenorréia, apresentaram ciclos espaniomenorréicos durante um certo tempo e ainda anteriormente, ciclos eumenorréicos.

Seppala e cols. (85) foram os primeiros em mostrar observações prospectivas que contribuem para esta hipótese. Trataram com bromocriptina 2 pacientes com amenorréia e galactorréia e restabeleceram sua função ovulatória e menstrual normal. Porém, quando o medicamento foi interrompido, observaram que as pacientes retornaram a apresentar amenorréia-galactorréia, passando previamente por uma sequência clínica que foi: 1) fase lútea insuficiente; 2) galactorréia; 3) anovulação e 4) amenorréia.

Isto faz pensar, logicamente, que o efeito da hiperprolactinemia sobre o ovário não é imediato, precisando-se da presença, de níveis altos de PRL por algum tempo, para então irem instalando-se progressivamente alterações cada vez mais graves da função esteroidea e menstrual.

Até aí a hipótese, sem estar confirmada, aparece como bastante lógica. Ela porém não é suficiente para explicar o fenômeno descrito neste trabalho e por outros autores (73, 95), qual seja a ausência de galactorréia em casos com altos níveis de PRL e profundas alterações na função ovárica e menstrual, e por outro lado, a presença de galactorréia em mulheres com PRL e função ovárica e menstrual normais.

Assim, nem os níveis de PRL, nem a duração do síndrome, que para resultar em amenorréia deveria ser prolongado, podem

explicar a presença ou ausência de galactorrêia em determinados casos. Resulta evidente portanto, que a sensibilidade da mama ao estímulo da PRL é muito variável em diferentes mulheres, e falta ainda explicar o porque dessas diferentes sensibilidades.

Pensamos que uma hipótese seria, que a sensibilidade da mama à PRL depende do maior ou menor número de receptores presentes no tecido galactopoiético.

Poindexter e cols. (74) avaliaram o número de receptores em diferentes tecidos, e acharam que a maior concentração encontra-se na mama, seguida do ovário e do corpo lúteo.

Uma vez que não conhecemos ainda os fatores que influem na síntese de receptores de PRL, é possível que aquelas mulheres com PRL alta e amenorréia sem galactorrêia, correspondam a casos em que a síntese de receptores de PRL está inibida por algum fator desconhecido; e ao contrário, que os casos de galactorrêia com níveis menores de PRL, e alterações mínimas ou inexistentes da função ovárica, correspondam a mulheres com grande número e rápida síntese desses receptores.

Se aceitamos que a ausência de galactorrêia em pacientes hiperprolactinêmicas com amenorréia, deve-se à inibição da síntese de receptores de PRL na mama, teríamos que postular que os fatores que regulam o número de receptores de PRL no ovário são diferentes dos da mama, para que possa existir essa dissociação na resposta de ambos os órgãos.

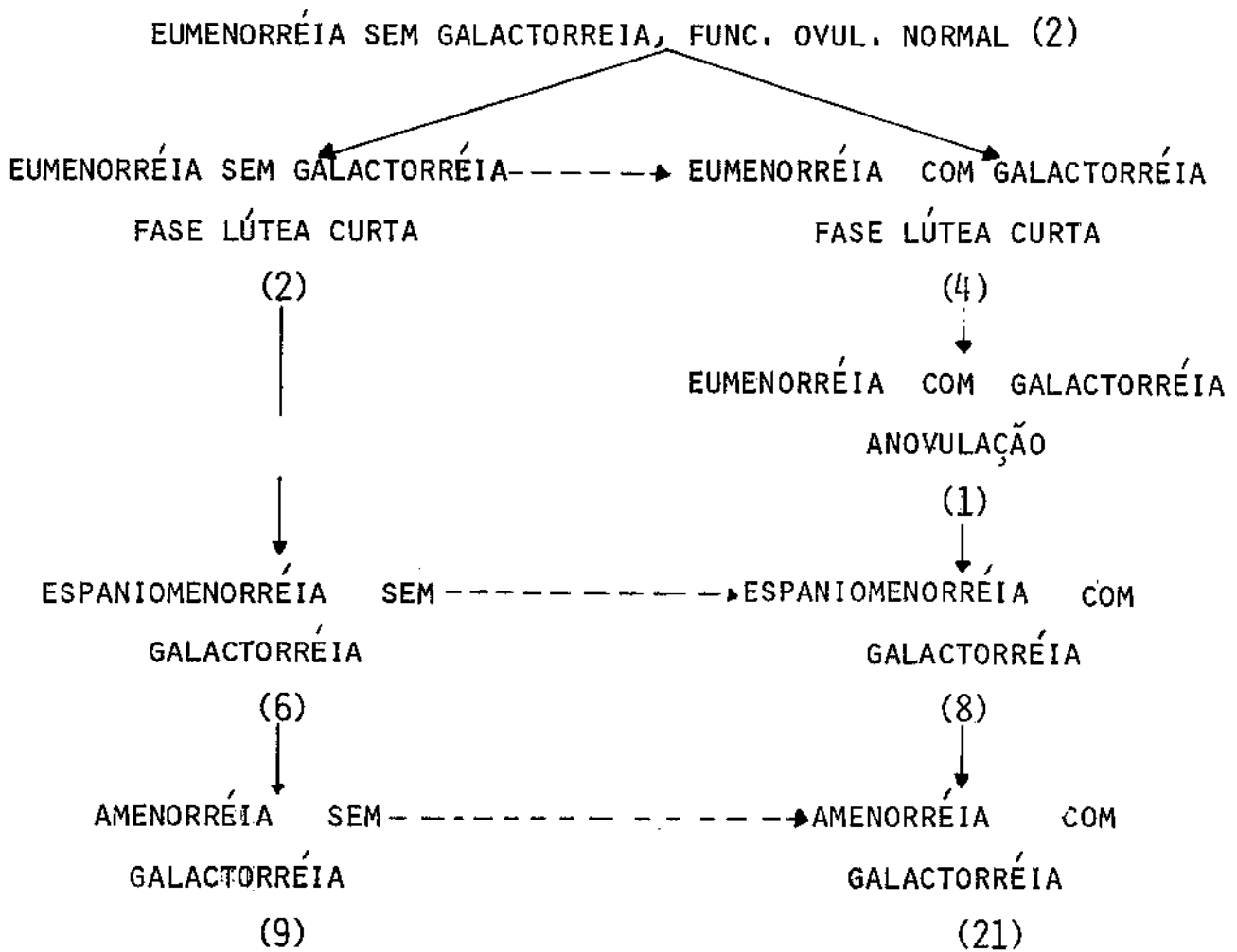
Esta última possibilidade não fica fora de cogitação já que a função da PRL em cada um destes órgãos é diferente. O ovário precisa de receptores para PRL que respondam a valores chamados normais do hormônio, para manter a sua função ovulatória e luteal, durante toda a vida fértil da mulher.

A função galactorrêia, por outro lado, exerce-se só no pós-parto, e os receptores responsáveis respondem a valores muito elevados de PRL. Estas marcadas diferenças permitem suspeitar que a regulação da síntese de receptores nestes dois órgãos possa ser diferente, explicando assim, a dissociação da resposta do ovário e mama à hiperprolactinemia.

Na figura 6 apresentamos um esquema gráfico da evolução do síndrome, com cada uma das situações clínicas e com o número de casos com que este trabalho está aportando novas evidências em favor da hipótese, antes formulada.

FIGURA 6

SINDROMES HIPERPROLACTINÊMICAS  
POSSÍVEIS VIAS EVOLUTIVAS NA HISTÓRIA NATURAL



## C O N C L U S ã O

### CONCLUSÕES

A frequência de hiperprolactinemia está diretamente relacionada com a gravidade dos transtornos menstruais e com a presença de galactorrêia, porém, os níveis médios de PRL guardam relação direta com a gravidade dos transtornos menstruais, não influenciando na ocorrência ou não de galactorrêia.

A dosagem de PRL está indicada no estudo das mulheres estéreis não só quando apresentam sintomas classicamente relacionados com hiperprolactinemia, mas também naquelas com ciclos menstruais regulares.

Os resultados obtidos nesta investigação nos permitem levantar a hipótese da existência de um síndrome evolutivo, que poderia explicar um aparente paradoxo entre sintomas e níveis de PRL, em mulheres em diferentes fases de alteração ovárica.

R E F E R Ê N C I A S      B I B L I O G R Á F I C A S



### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADVIS, J.; HALL, T.; HODSON, C.; MUELLER, G. & MEITES, J. Temporal relationship and role of dopamine in "short-loop" feedback of prolactin. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 155:567, 1977.
2. ARCHER, D. Current concepts of prolactin physiology in normal and abnormal conditions. Fertility and Sterility, 28:125, 1977.
3. ARGONZ, J. & DEL CASTILLO, E. A syndrome characterized by estrogenic insufficiency and decreased urinary gonadotrophin. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 13:79, 1953.
4. BAHAMONDES, L.; LANE, E. & TAMBASCIA, M. Gravidez no primeiro ciclo de tratamento com Bromoergocriptina em um caso de amenorreia-galactorreia. Jornal Brasileiro de Ginecologia, 86:321, 1978.
5. BAHAMONDES, L.; SABOYA, W.; TAMBASCIA, M. & TREVISAN, M. Galactorrhea, infertility and short luteal phases in hyperprolactinemic women: Early stage of amenorrhea-galactorrhea? Fertility and Sterility, 32:476, 1979.
6. BAHAMONDES, L.; TAMBASCIA, M.; MOTTA, COLLIER, A.; FAUNDES, A. & PINOTTI, J.A. Estudo das gonadotrofinas hipofisárias, estradiol e progesterona por radioimunoensaio durante o ciclo menstrual normal em mulheres brasileiras. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia, 2:82, 1980.
7. BAHAMONDES, L.; TAMBASCIA, M.; SABOYA, W. & GOTO, C. Tratamento das síndromes hiperprolactinêmicas com bromoergocriptina. Jornal Brasileiro Ginecologia, 91:137, 1981.
8. BERN, H. Hormones and endocrine glands of fishes: Study of fish endocrinology reveal major physiologic and evolutionary problems.

Science, 158:455, 1967

9. BESSER,G.& EDWARDS,C. Galactorrhoea. British Medical Journal 2:280, 1972.
10. BESSER,G.; PARKE,L.; EDWARDS,C.; FORSYTH,I.& McNEILLY,A. Galactorrhea: Successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocryptine, British Medical Journal, 3:669, 1972.
11. BOHNET,H.; DAHLEN,H.; WUTTKE,W.& SCHNEIDER,H. Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 42:132, 1975.
12. BORENSTEIN,R.; KATZ,Z.; LANCET,M.; CASPI,B.& BEN-DAVID,M. Bromocriptine treatment of hyperprolactinemic infertility with ovulatory disturbances. International Journal Gynaecology Obstetrics, 18:195, 1980.
13. CANFIELD,C.& BATES,R. Nonpuerperal galactorrhea. New England Journal Medicine, 273:897, 1965.
14. CHANG,R.; KEYE,W.; YOUNG,J.; WILSON,C.& JAFFE,R. Detection, evaluation and treatment of pituitary microadenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea. American Journal Obstetrics and Gynecology, 128:356, 1977.
15. CHIARI,J.; BRAUN,C.& SPAETH,J. Johan Chiari, Richard Frommel and the Chiari-Frommel Syndrome. In: Obstetrics and Gynecologic milestones. Eds Spert, H. MacMillan, New York, 1958, cap. 46.
16. CORENBLUM,B.; PAIRAUDEAU,N.& SHEWCHUK,A. Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects. Obstetrics and Gynecology, 47:486, 1976.
17. CORENBLUM,B.& TAYLOR,P. Prediction of response to ergocryptine in the galactorrhea-amenorrhea syndrome. Fertility and Sterility, 30:388, 1978.
18. COWIE,A.& FOLLEY,S. The mammary gland and lactation. In: Scientific foundations of Obstetrics and Gynecology, Ed by Philipp,E.E.; Barnes,J. and Newton,M. Heineman. London, 1970, pag. 426.
19. CUELLAR,F. Bromocriptine mesylate (Parlodel) in the management of amenorrhea-galactorrhea associated with hyperprolactinemia. Obstetrics and Gynecology, 55:278, 1980.

20. DAVAJAN,V.; KLETZKY,O.; MARCH,C.; ROY,S.& MISHELL,D.  
nificance of galactorrhea in patients with normal menses, oligomenorrhea and secondary amenorrhea. American Journal Obstetrics and Gynecology, 130:894, 1978.
21. DAVIES,T.; DUJAU,M.& CATT,K. Los receptores de gonadotropina. In: Ginecologia y Obstetricia, Vol. 2, Tyson J. México, 1978, pag. 329.
22. DEL POZO,E.; TOLIS,G.; WYSS,H.& NAFTOLIN,F. Luteal insufficiency associated with hyperprolactinemia and its treatment with bromocriptine. Clinical Research, 24:657, 1976.
23. DEL POZO,E.; WYSS,H.; TOLIS,G.; ALCANIZ,J.; CAMPANA,A.& NAFTOLIN,F. Prolactin and deficient luteal function. Obstetrics and Gynecology, 53:282, 1979.
24. DELVOYE,P.; TAUBERT,H.& JURGENSEN,O. Influence of circulating prolactin increased by a psychotropic drug on gonadotrophin and progesterone secretion. Acta Endocrinologia (Kbh) (Suppl), 184:110, 1974.
25. DONOSO,A.; BAZAN,A.& BARCAGLIONI,J. Further evidence on the direct action of L-Dopa on prolactin release. Neuroendocrinology, 15:236, 1974.
26. FERRARI,C.; TRAVAGLINI,P.; CALDARA,R.; MORIONDO,P.; MATTEI,A. CROSIGNANI,P.& FAGLIA,G. Restoration of the prolactin response to sulpiride by metergoline administration in hyperprolactinemic patients. Neuroendocrinology, 29:338, 1979.
27. FLOERSHEIN-SHACHAR,Y.& KELLER,P. Treatment of hyperprolactinemia-anovulation syndrome. Fertility and Sterility, 28:1158, 1977.
28. FLUCKINGER,E.& WAGNER,H. Ergokriptin: Beinfussung von fertilitat and laktation bei der Ratte. Experientia 24:1130, 1968.
29. FLUCKIGER,E. The pharmacology of bromocriptine. In: Pharmacological and clinical aspects of bromocriptine. Proceedings of a Symposium held at the Royal College of Physicians, London, May, 1976, pag. 12
30. FORBES,A.; HENNEMAN,P.; GRISWOLD,G.& ALBRIGHT,F. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 14:265, 1954

31. FRANTZ,A.& KLEINBERG,D. Prolactin: Evidence that it is separate from growth hormone in human blood. Science, 170:7745, 1970.
32. FRANTZ,A. Lactogenic Hormones, Ed by Wolstenholme, G.E.W. and Knight,J. Churchill Livingstone. Edinburgh and London, 1972, pag. 186.
33. FREDRICSSON,B.; BJORK,G.& CARLSTROM,K. Short luteal phase and prolactin. The Lancet, 1:1210, 1977.
34. FRIEDMAN,S.& GOLDFIEN,A. Breast secretions in normal women. American Journal Obstetrics and Gynecology, 104:846, 1967.
35. FRIESEN,H.; GUYDA,H.& HARDY,J. Biosynthesis of human growth hormone and prolactin. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 31:611, 1970.
36. FRIESEN,H.; BERLANGER,C.; GUYDA,H.& HWANG,P. The synthesis and secretion of placental lactogen and pituitary prolactin. In: Lactogenic Hormones, Ed. by Wolstenholme, G.E.W. and Knight, J. Churchill Livingstone. Edinburgh and London, 1972, pag. 83.
37. GAUTVIK,K; TASHJIAN,A.; KOURIDES,I.; WEINTRAUB,B.; GRAEBER,C.; MALOOF,F.; SUZUKI,K.& ZUCKERMAN,J. Thyrotropin-releasing hormone is not the sole physiologic mediator of prolactin release during suckling. New England Journal Medicine, 290:1162, 1974.
38. GLASS,M.; SHAW,R.; BUTT,W.; LOGAN EDWARDS,R.& LONDON,D. An abnormality of oestrogen feedback in amenorrhoea-galactorrhoea. British Medical Journal, 3:274, 1975.
39. GLASS,M.; WILLIAMS, J.; BUTT,W.; EDWARDS,R.& LONDON,D. Basal serum prolactin values and responses to the administration of TRH in women with amenorrhoea. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 83:495, 1976.
40. GOLUBOFF,L.& EZRIN,C. Effect of pregnancy on the somatotrophin and the prolactin cell of the human adenohypophysis. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 29:1533, 1969.
41. GUYDA,H.; HWANG,P.& FRIESEN,H. Immunologic evidence for monkey and human prolactin. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 32:120, 1971.
42. GUYDA,H.& FRIESEN,H. The separation of monkey prolactin from monkey growth hormone by affinity chromatography. Biochemical

Biophysical Research, 42:1068, 1971

43. HARRISON,R.; O'MOORE,R. & McSWEENEY,J. Stress, prolactin and infertility. The Lancet, II:209, 1979.
44. HAUGEN,O. & BECK,J. Immunofluorescence studies with antisera to growth hormone and human placental lactogen in adeno-hypophysis of pregnant, and parturient women. Journal of Pathology, 98:97, 1969.
45. HEALY,D.; PEPPERELL,R.; STOCKDALE,J.; BREMNER,W. & BURGER, H. Pituitary autonomy in hyperprolactinemic secondary amenorrhea: results of hypothalamic-pituitary testing. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 44:809, 1977.
46. HERBERT,D. & HAYASHIDA,T. Prolactin localization in the primate pituitary by immunofluorescence. Science, 169:378, 1970.
47. HILL-SAMLI,M. & MACLEOD,R. Interaction of thyrotropin-releasing hormone and dopamine on the release of prolactin from the rat anterior pituitary in vitro. Endocrinology, 95:1189, 1974.
48. HWANG,P.; GUYDA,H. & FRIESEN,H. A radioimmunoassay for human prolactin. Proceedings National Academy Sciences USA, 68:1902, 1971.
49. JACOBS,H.; FRANKS,S.; MURRAY,M.; HULL,M.; STEELE,S. & NABARRO, J. Clinical and endocrine features of hyperprolactinemic amenorrhea. Clinical Endocrinology, 5:439, 1976.
50. JONES, G.S. Some newer aspects of the management of infertility, JAMA, 141:1123, 1949
51. JONES,G. The luteal phase defect. Fertility and Sterility, 27:351, 1976.
52. JONES,J. & GENTILE,G. Incidence of galactorrhea in ovulatory and anovulatory females. Obstetrics and Gynecology, 45:13, 1975.
53. KEYE,W.; CHANG,R.; MONROE,S.; WILSON,C. & JAFFE,R. Prolactin-secreting pituitary adenomas in women. II. Menstrual function, pituitary reserves and prolactin production following microsurgical removal. American Journal Obstetrics and Gynecology, 134:360, 1979.
54. KHAZAN,N. Mammothrophic effect of tranquilizing drugs. Archi-

vies Internal Pharmacodyn, 136:291, 1962.

55. KLEINBERG,D.& FRANTZ,A. Human Prolactin: Measurement in plasma by in vitro bioassay. Journal Clinical Investigation, 50: 1557, 1971.
56. KLEINBERG,D.; NOEL,G.& FRANTZ,A. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. New England Journal Medicine, 296:589, 1977.
57. KREDETSER,J.; HOSKINS,C.& SCOTT, J. Hyperprolactinemia - A significant factor in female infertility. American Journal Obstetrical Gynecology, 139:264, 1981.
58. LEPPALUOTO,J.; MANNISTO,P.; RANTA,T.& LINNOILA,M. Inhibition of mid-cycle gonadotrophin release in health women by pimozide and fusaric acid. Acta Endocrinologica, 81:455, 1976.
59. LEVINE, H.; BERGENSTAL,D.& THOMAS,L. Persistent lactation: Endocrine and histologic studies in 5 cases. American Journal Medical Science, 243,64, 1962.
60. LI,C.; DIXON,J.& LO,T. Amino-acid sequence of ovine lactogenic hormone. Nature (Lond.), 224:695, 1969.
61. LLOYD,S.; JOSIMOVICH,J.& ARCHER,D. Amenorrhea and galactorrhea: results of therapy with 2-brom- $\alpha$ -ergocryptine (CB-154). American Journal Obstetrics and Gynecology, 122:85, 1975.
62. LUTTERBECK,P.; PRYOR,J.; VARGA,L.& WERNNER,R. Treatment of non puerperal galactorrhea with an ergot alkaloid. British Medical Journal, 3:228, 1971.
63. MACGREGOR,C.; MALDONADO,D.; CANALES,E.; SORIA,J.& ZARATE, A. Prolactin responsiveness to TRH in amenorrheic women with and without galactorrhea. Acta Obstetrica Gynecologica Scandinava 56:333, 1977.
64. MACLEOD,R. Regulation of prolactin secretion. In: Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 4, Ed. L. Martini and W.F.Ganong. Raven Press, New York, 1976, pag. 169.
65. MANCINI,A.; APARICIO,N.; VARGAS,C.; DEBELJUK,L.& GUITELMAN,A. Serum levels of prolactin under basal conditions and after administration of sulpiride in normal and galactorrhea women. Fertility and Sterility, 29:459, 1978.
66. MCGARRIGLE, H.; SARRIS,S.; LITTLE,V.; LAWRENCE,D.; RADWANSKA,

- E. & SWYER, G. Induction of ovulation with clomiphene and human chorionic gonadotrophin in women with hyperprolactinaemic amenorrhoea. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 85:692, 1978.
67. MACNATTY, K.; SAWERS, R. & McNEILLY, A. A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graafian follicle. Nature, 250:653, 1974.
68. MACNATTY, K. & SAWERS, R. Relationship between the endocrine environment within the Graafian follicle and the subsequent rate of progesterone secretion by human granulosa cells in vitro. Journal of Endocrinology, 66:391, 1975.
69. NOYES, R.; HERTIG, A. & ROCK, J. Dating the endometrial biopsy. Fertility and Sterility, 1:3, 1950.
70. PASTEELS, J.; GAUSSETT, A.; DANGUY, A.; ECTORS, F.; NICOLL, C. & VARAVHUDI, P. Morphology of the lactotropes and somatotropes of man and rhesus monkeys. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 34:959, 1972.
71. PEAKE, G.; McKEEL, D. & JARETT, L. Ultrastructural, histologic and hormonal characterization of a prolactin-rich human pituitary tumor. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 29:1383, 1969.
72. PEPPERELL, R.; McBAIN, J. & HEALY, D. Ovulation induction with bromocriptine (CB154) in patients with hyperprolactinemia. Australian New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 17:181, 1977.
73. PEPPERELL, R.; EVANS, J.; BROWN, J.; SMITH, M.; HEALY, D. & BURGER, H. Serum prolactin levels and the value of bromocriptine in the treatment of anovulatory infertility. British Journal of Obstetrics Gynaecology, 84:58, 1977.
74. POINDEXTER, A.; BUTTRAM, V.; BESCH, P. & SMITH, R. Prolactin receptors in the ovary. Fertility and Sterility, 31:273, 1979.
75. RANKIN, J.; GOLDFARB, A. & RAKOFF, A. Galactorrhea-amenorrhea in the absence of intracranial neoplasm. Obstetrics and Gynecology, 33:1, 1969.
76. RIMOIN, D.; HOLZMAN, G. & MERIMEE, T. Lactation in the absence of human growth hormone. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 28:1183, 1968.

77. ROBYN,C.; VEKEMANS,M.& DELVOYE,P. Prolactin and fertility control in women. Growth Hormone and Related Peptides. Ed. by A. Pecile, E. Muller. Amsterdan, Excerpta Medica, 1976,pag 396.
78. ROLLAND,R.; LEQUIN,R.& SCHELLEKINGS,L. The role of prolactin in the restoration of ovarian function during the early post-partum period in the human female. I. A study during physiological lactation. Clinical Endocrinology, 4:15, 1975.
79. ROSS,G. Gonadotropins and preantral follicular maturation in women. Fertility and Sterility, 25:522, 1974.
80. ROSS,G.& HILLIER,S. Maduración luteinica y defecto de fase luteinica. In: Ginecologia y Obstetricia. Vol. 2 Tyson J. México, 1978.
81. ROWE,T.; SHEARMAN,R.& FRASER,I. Antecedent factors and outcome in amenorrhea-galactorrhea. Obstetrics and Gynecology, 54:535, 1979.
82. SCHULZ,K.; GEIGER,W.; DEL POZO,E.; LOSE,K.; KUNZIG,H.& LANCRANJAN,I. The influence of the prolactin-inhibitor bromocriptin (CB-154) on human luteal function in vivo. Archiv fur Gynakologie, 221:93, 1976.
83. SEPPALA,M.; HIRVONEN,E.; RANTA,T.; VIRKKUNEN,P. & LEPPALUOTO,K. Raised serum prolactin levels in amenorrhoea. British Medical Journal, 2:305, 1975.
84. SEPPALA, M.; HIRVONEN,E.& RANTA,T. Bromocriptine treatment of secondary amenorrhoea. The Lancet, 1:1154, 1976.
85. SEPPALA,M.; HIRVONEN,E.& RANTA,R. Hyperprolactinaemia and luteal insufficiency. The Lancet, 1:229, 1976.
86. SEPPALA,M.; HIRVONEN, E.; UNNÉRUS,H.; RANTA,T. & LAATIKAINEN, T. Prolactin and testosterone: independ circulating levels in hyperprolactinemic and normoprolactinemic amenorrhea. The effect of prolactin suppression by bromocriptine. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 43:198, 1976.
87. SEPPALA,M.; UNNÉRUS,H.; HIRVONEN,E.& RANTA,T. Bromocriptine increases plasma estradiol-17  $\beta$  concentration in amenorrhea patients with normal serum prolactin. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 43:474, 1976.
88. SHAAR,C.& CLEMENS,J. The role of catecholamines in the relea



- se of anterior pituitary prolactin in vitro. Endocrinology, 95:1202, 1974.
89. SHEARMAN,R. & FRASER,I. Impact of new diagnostic methods on the differential diagnosis and treatment of secondary amenorrhoea. The Lancet, 11:1195, 1977.
  90. SHERWOOD,L. Human Prolactin. New England Journal of Medicine, 284:774, 1971.
  91. SHERWOOD,L. Similarities in the clinical structure of human placental lactogen and pituitary growth hormone. Proceedings National Academy Sciences USA. 58:2307, 1967.
  92. SHIINO,M.; WILLIAMS,G. & RENNELS,E. Ultrastructural observation of pituitary release of prolactin in the rat by the suckling stimulus. Endocrinology, 90:176, 1972.
  93. SHOME,B. & PARLOW,A. Human pituitary prolactin (hPRL): The entire linear amino acid sequence. Journal Clinical Endocrinology, 45:1112, 1977.
  94. SKRABANEK,P.; McDONALD,D.; MEAGHER,D.; VALERA,E.; CAROLL,C. ; LANIGAN,O. & POWELL,D. Clinical course and outcome of thirty five pregnancies in infertile hyperprolactinemic women. Fertility and Sterility, 33:391, 1980.
  95. SKRABANEK,P.; McDONALD,D.; VALERA,E.; LANIGAN,O. & POWELL, D. Plasma prolactin in amenorrhoea, infertility and other disorders: A retrospective study of 608 patients. Irish Journal of Medical Science, 149:236, 1980.
  96. SMILJANIC,N.; CIGLAR,S. & BISTRICKI,J. Amenorrhoea following oral contraception. Acta Obstetrica Gynecologica Scandinava. 59:261, 1980.
  97. SPARK,R.; PALLOTTA,J.; NAFTOLIN,F. & CLEMENS,R. Galactorrhea amenorrhoea syndromes: etiology and treatment. Annals of Internal Medicine, 84:532, 1976.
  98. TAMBASCIA,M.; BAHAMONDES,L.; PINOTTI,J.A.; MOTTA COLLIER, A.; DACHS,N. & FAUNDES,A. Sustained hyperprolactinemia in a normally menstruating woman with apparently normal ovarian function. Fertility and Sterility, 34:282, 1980.
  99. THORNER,M.; McNEILLY,A.; HAGAN,C. & BESSER,G. Long-term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. British Medical Journal, 2:419, 1974.

100. THORNER, M.; FLUCKIGER, E. & CALNE, D. Bromocriptine. A clinical and pharmacological review. Raven Press, New York, 1980, pag. 64.
101. TURKINGTON, R. & TOPPER, Y. Stimulation of casein synthesis and histological development of mammary gland by human placental lactogen in vitro. Endocrinology, 79:175, 1966.
102. TURKINGTON, R. Ectopic production of prolactin. New England Journal Medicine, 285:1455, 1971.
103. URKINGTON, R. Inhibition of prolactin secretion and successful therapy of the Forbes-Albright syndrome with L-Dopa. Journal Clinical Endocrinology, 34:306, 1972.
104. TYSON, J.; HWANG, P.; GUYDA, H. & FRIESEN, H. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. American Journal Obstetrics and Gynecology, 113:14, 1972.
105. TYSON, J.; KHOJANDI, M.; HUTH, J.; SMITH, B. & THOMAS, P. Inhibition of cyclic gonadotropin secretion by endogenous human prolactin. American Journal Obstetrics and Gynecology, 121:375, 1975.
106. TYSON, J.; ANDREASSON, B.; HUTH, J.; SMITH, B. & ZACUR, H. Neuroendocrine dysfunction in galactorrhea-amenorrhea after oral contraceptive use. Obstetrics and Gynecology, 46:1, 1975.
107. TYSON, J.; ANDREASSEN, B.; HUTH, J. & SMITH, B. Nursing-mediated prolactin and luteinizing hormone secretion during puerperal lactation. 25th Annual Meeting of the Society for Gynecology Investigation, 1978, pag. 3.
108. TYSON, J. & PINTO, H. Prolactina: su significación en la reproducción humana. In: Ginecología y Obstetricia, vol. 2, Tyson J.; México, 1978, pag. 411.
109. VALVERDE, R.; CHIEFFO, V. & REICHLIN, S. Prolactin-releasing factor in porcine and rat hypothalamic tissue. Endocrinology 91:982, 1972.
110. VAN LOON, G. & KIM, C. Effect of  $\beta$ -Endorphin on striatal dopamine metabolism. Research Communications in Chemical Pathology Pharmacology, 18:171, 1977.
111. VARGA, L.; LUTTERBECK, P.; PRYOR, J.; WENNER, R. & ERB, H. Suppression of puerperal lactation with an ergot alkaloid: A double blind study. British Medical Journal, 2:743, 1972.

112. VEKEMANS, M. & ROBYN, C. The influence of exogenous estrogen on the circadian periodicity of circulating prolactin in women. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 40: 886, 1975.
113. VORHERR, H. Inappropriate lactation: Galactorrhea. In: The breast. Academic Press, New York, 1974, pag. 218.