

O uso de aripiprazol nas hiperprolactinemias induzidas por antipsicóticos

The use of aripiprazole in antipsychotic-induced hyperprolactinemia

Gustavo Lacerda da Silva Caletini, Renata Steiner Bettiol, Evandro de Souza Portes
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

A hiperprolactinemia é a condição de elevação dos níveis séricos circulantes de prolactina principalmente induzida por fármacos. Os antipsicóticos são as medicações mais associadas a hiperprolactinemia. Uma possível ferramenta para controle dessa condição é a associação do aripiprazol, sendo este, um antipsicótico com função de agir como agonista parcial do receptor D2, capaz de diminuir os níveis de prolactina. Relata-se um caso de sucesso terapêutico com uso do aripiprazol e reversão do hipogonadismo associado à hiperprolactinemia induzida por antipsicóticos.

Descritores: Antipsicóticos; hiperprolactinemia; aripiprazol; hipogonadismo.

ABSTRACT

Hyperprolactinemia is the condition of elevation of circulating serum prolactin levels with drug-induced form being the major one. Antipsychotics are the medications most associated with hyperprolactinemia. A possible tool to control this condition is the association of Aripiprazole, which is an antipsychotic that acts as a partial D2 receptor agonist capable of decreasing prolactin levels. We report a case of therapeutic success with Aripiprazole and reversal of hypogonadism associated with hyperprolactinemia associated with antipsychotics.

Keywords: Antipsychotics agents; hyperprolactinemia; aripiprazole; hypogonadism.

Correspondência:

Gustavo Lacerda da Silva Caletini
E-mail: gustavo.fcms@hotmail.com
Data de submissão: 27/01/2020
Data de aceite: 07/11/2022

Trabalho realizado:

Serviço de Endocrinologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 4º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A prolactina é um hormônio polipeptídico de 23 kDa (198 aminoácidos) sintetizado nas células lactotróficas da hipófise anterior. Sua secreção é pulsátil e aumenta com o sono, estresse, ingestão de alimentos, gravidez, estimulação da parede torácica, trauma ¹.

A principal ação biológica da prolactina é induzir e manter a lactação. No entanto, também exerce efeitos metabólicos. Participa do desenvolvimento mamário reprodutivo e estimula a resposta imune. Esses efeitos da prolactina ocorrem porque ela se liga a receptores específicos nas gônadas, células linfóides e fígado ²⁻⁴.

A secreção de prolactina está sob dupla regulação por hormônios hipotalâmicos. O sinal predominante é o controle inibitório tônico da dopamina hipotalâmica, que atravessa o sistema venoso portal para atuar sobre os receptores D2 nas células lactotróficas hipofisárias. Outros fatores inibidores da prolactina incluem ácido gama amino butírico (GABA), somatostatina, acetilcolina e norepinefrina. O segundo sinal é estimulador, que é fornecido pelos peptídeos hipotalâmicos, hormônio liberador de tireotrofina (TRH), peptídeo intestinal vasoativo (VIP), fator de crescimento epidérmico (EGF) e antagonistas dos receptores de dopamina. A serotonina medeia fisiologicamente os surtos noturnos e a prolactina induzida por aleitamento aumenta e é um potente modulador da secreção de prolactina. A histamina tem um efeito predominantemente estimulador devido à inibição do sistema dopaminérgico ¹.

Os níveis normais de prolactina para homens e mulheres são diferentes, com in-

tervalos de 10-20 e 10-25 ng/mL, respectivamente. Hiperprolactinemia é a condição de elevação dos níveis séricos circulantes desse hormônio podendo ser fisiológica, patológica, induzida por fármacos ou idiopática. Níveis elevados de prolactina causam inibição da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Isso modula negativamente a secreção de hormônios da hipófise responsáveis pela função gonadal ¹.

É um distúrbio endócrino comum do eixo hipotalâmico-hipofisário. Ocorre mais comumente em mulheres. A prevalência de hiperprolactinemia varia de 0,4% em uma população adulta não selecionada a 9-17% em mulheres com doenças reprodutivas ⁵.

Causas fisiológicas de hiperprolactinemia incluem gestação, lactação, estimulação mamária, estresse e sono. As patológicas são prolactinomas, adenomas não funcionantes que reduzam a inibição feita pela dopamina, hipotireoidismo, crise convulsiva. As causas mais frequentes são as induzidas por drogas (antipsicóticos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, contraceptivos orais, dentre outros) ⁶.

Falando especificamente de hiperprolactinemia induzida por drogas, abordar-se-á com maior ênfase o uso de antipsicóticos. Esta associação é estudada há mais de 40 anos e sabe-se que a propensão à elevação da prolactina difere entre as substâncias, com maiores taxas reservada a risperidona e haloperidol ⁶.

Na tabela 1 apresenta-se a correlação das principais medicações com seu respectivo potencial de elevação dos níveis de prolactina e seu mecanismo.

Classe de Medicação	Frequência de elevação da prolactina	Mecanismo
Antipsicóticos de primeira geração		
Clorpromazina	Moderada	Bloqueio do receptor da dopamina D2 no sistema tuberoinfundibular hipotalâmico
Haloperidol	Alta	
Loxapina	Moderada	
Antipsicóticos de segunda geração		
Aripiprazol	Nenhum ou baixa	Bloqueio do receptor dopaminérgico D2
Clozapina	Nenhum ou baixa	
Olanzapina	Baixa	
Quetiapina	Nenhum ou baixa	
Risperidona	Alta	
Ziprasidona	Baixa	
Antidepressivo tricíclico		
Amitriptilina	Baixa	Não bem compreendido. Possível estimulação GABA e modulação indireta da liberação de prolactina pela serotonina
Clomipramina	Alta	
Nortriptilina	Nenhum	
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina		
Citalopram	Nenhum ou baixa	Semelhante aos tricíclicos
Fluoxetina	Nenhum ou baixa	
Paroxetina	Nenhum ou baixa	
Sertralina	Nenhum ou baixa	
Outros antidepressivos		
Bupropiona, venlafaxina, mirtazapina, trazodona	Nenhum ou baixa	Não aplicável
Anti-emético		
Metoclopramida, domperidona	Alta	Bloqueio receptor dopaminérgico D2
Anti-hipertensivo		
Verapamil	Baixa	Não bem compreendido. Parece inibir o influxo de cálcio nos neurônios dopaminérgicos tuberoinfundibulares
Metildopa	Moderada	Diminuição da conversão de L-dopa em dopamina; supressão da síntese de dopamina.
Analgésicos opiáceos		
Metadona, morfina, outros	Aumento transitório por algumas horas	Potencialmente um efeito indireto da ativação do receptor de opiáceos.

Tabela 1 - Medicações associadas a hiperprolactinemia e seus mecanismos. (Adaptada de Ajmal et. al.⁶)

Valores que se enquadram dentro do intervalo de altos níveis de prolactina podem trazer sintomas clinicamente significativos. Serri et al.⁷ forneceram algumas regras de ouro sobre os níveis de prolactina e apresentações clínicas em mulheres na pré-menopausa: o excesso de prolactina marcada (>100 ng/mL) é comumente associado ao hipogonadismo e galactorréia; o excesso moderado de prolactina (51-75 ng/mL) está associado à oligomenorréia; o excesso leve de prolactina (31-50 ng/mL) está associado à diminuição da libido e infertilidade. Outras consequências incluem: obesidade, hirsutismo, diminuição da densidade mineral óssea.

O aripiprazol é o primeiro antipsicótico de segunda geração, ou atípico, que possui atividade agonista parcial no receptor D2 da dopamina e 5-HT1A da serotonina, e também atividade de antagonismo no receptor 5-HT2A da serotonina. Esta medicação, quando adicionada, além de não aumentar os níveis de prolactina, tem demonstrado redução do excesso deste hormônio ocasionado pelo uso de outros antipsicóticos. Por ter atividade parcial, ela estabiliza a neurotransmissão sem bloqueio excessivo da dopamina, podendo ser a droga de escolha em pacientes que sofrem de psicose e prolactinoma⁸⁻¹⁰.

OBJETIVO

Alguns estudos demonstram a utilização do aripiprazol como ferramenta para normalizar a prolactina em pacientes com hiperprolactinemia induzida por antipsicóticos, sendo este o objeto de estudo.

MÉTODOS

Relata-se um caso atendido no ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO de São Paulo no ano de 2019 com quadro sugestivo de hiperprolactinemia induzido por antipsicóticos em que o aripiprazol foi utilizado para reduzir os níveis hormonais de prolactina.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 27 anos, vinha em tratamento para síndrome do pânico e transtorno de humor esquizoide com risperidona 3mg/dia, haldol 1mg/d e topiramato 100mg/d. Um ano antes de procurar o serviço, começou a apresentar quadros de cefaleia em região frontal, caráter latejante que aumentava de intensidade à noite. Na investigação, realizou ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo que identificou microadenoma hipofisário de 7x7x7mm, sem alterações das estruturas adjacentes. Paciente negava alterações de campo visual, cansaço, aumento de peso, polidipsia, redução da pilificação do corpo e não sabia informar sobre redução de libido ou dificuldades de ereção, devido ao quadro psiquiátrico. Realizou exames de rastreio, com prolactina 33mg/d (VR até 13), TSH 1,86µUI/mL (0,35-4,94), T4L 0,91ng/dL (0,7-1,48). Quando chegou na instituição para avaliação, foram solicitados novos exames, com os seguintes resultados: prolactina 47,4 ng/mL (3,46-19,4), LH 3,5mIU/mL (0,57-12,07), FSH 3,8mIU/mL (0,95-11,95), testosterona total 282 ng/dL (VR 300-1500), TSH 1,45 µUI/mL (0,35-4,94), T4L 0,8ng/dL (0,7-1,48).

Devido a elevação da prolactina poder causar a redução da testosterona, foi optado por adicionar aripiprazol 10mg/d, sem suspender nem alterar as doses das medicações das quais o paciente vinha fazendo uso e orientada a repetição dos exames em 7 e 15 dias. Os resultados da prolactina e testosterona estão anexos na tabela 2.

Período de uso do Aripiprazol 10mg	Prolactina	Testosterona
0 dia	47,4	282
7 dias	12,99	292
15 dias	8,93	542

Tabela 2 – Resultados da Prolactina e testosterona com uso de aripiprazol 10 mg.

DISCUSSÃO

No caso relatado, utilizou-se a dose de 10 mg de aripiprazol, obteve-se redução de 81,2% dos níveis de prolactina com 15 dias de uso da medicação e o aumento considerável da testosterona.

Outra opção de tratamento para redução de hiperprolactinemia seria com agonista dopaminérgico, a cabergolina é a mais utilizada, porém é sabido que tal opção está associada a sintomas psiquiátricos, como, por exemplo, a psicose. Para correção do hipogonadismo o uso de testosterona injetável poderia prejudicar a fertilidade do paciente ao longo dos anos, tendo ainda um risco aumentado de elevação do hematócrito com aumento do risco de eventos tromboembólicos. O uso do aripiprazol nesse paciente levou a reversão do hipogonadismo pela normalização da prolactina, sem aumentar no entanto, o risco de infertilidade e eventos tromboembólicos, o que é extremamente importante. Outro benefício em manter eugonadismo está no fato de que a deficiência de testosterona é uma das principais causas de osteoporose no sexo masculino ¹¹⁻¹³.

Artigos demonstram redução dos níveis de prolactina quando feita a associação do aripiprazol a outros antipsicóticos causadores de hiperprolactinemia, chegando esse efeito a ser conquistado em apenas 1 semana, como foi encontrado neste relato. Parece haver redução ainda maior da prolactina quando se utilizam doses maiores, de até 15 mg de aripiprazol. Foi optado pela utilização de 10 mg de aripiprazol. Por não se tratar de níveis tão elevados, talvez, uma dose de 5 mg fosse suficiente para reversão da hiperprolactinemia ¹⁴⁻²¹.

Atualmente, o que se sabe é que quando este antipsicótico atípico é adicionado à terapia com a risperidona, ele se liga com maior afinidade pelo receptor D2. Além disso, por atuar como agonista parcial, quando a

dopamina estiver hipoativa (induzida pela risperidona), o aripiprazol funcionará como agonista dopaminérgico com cerca de 30% de atividade intrínseca nos receptores pós-sinápticos, restaurando a inibição tônica das células lactotróficas da hipófise anterior, diminuindo assim, os níveis séricos de prolactina ¹⁵⁻¹⁶.

Alguns relatos de casos apresentam sucesso terapêutico com uso do aripiprazol em pacientes com prolactinoma e sintomas psicóticos com normalização de prolactina e redução do tumor ²²⁻²⁴. Não se sabe ao certo quão eficaz seria o uso dessa medicação para esta finalidade, pois não há até o momento Ensaios Clínicos que abordam esse assunto.

Uma indagação que a realização do presente trabalho traz é se a resposta da diminuição da prolactina com a utilização do aripiprazol poderia ser utilizada para diferenciar entre uma hiperprolactinemia medicamentosa e uma secundária a tumor hipofisário produtor de prolactina, principalmente, naqueles pacientes em que a retirada da droga potencialmente associada a alteração seja contraindicada pelo risco de descompensação da doença psiquiátrica de base. Vale lembrar que a presença de incidentaloma hipofisário (achados detectados durante a investigação de sintomas aparentemente não-relacionados à lesão hipofisária) em Ressonância Nuclear Magnética pode chegar até a 10 %, a maioria clinicamente não funcionante e é fator confundidor para estabelecer etiologia ²⁵. Na literatura não foi encontrado nenhum trabalho que realizou essa comparação.

Em relação ao quadro psiquiátrico, embora este não tenha sido abordado nesta casuística, foram identificados muitos trabalhos com ausência de alteração clínica ou mesmo melhora psíquica, associada a menores efeitos colaterais quando o antipsicótico

de primeira geração era substituído ou reduzido e associado o uso de aripiprazol¹⁵. Outro achado desta medicação foi em relação a efeitos metabólicos, que pareceram melhorar quando combinado com olanzapina ou clozapina e, com menor efeito quando combinado com risperidona ou quetiapina^{15,26}. É comum na prática clínica dos psiquiatras a utilização concomitante de mais de uma classe de antipsicóticos devendo ser considerado o uso de aripiprazol uma opção a fim de evitar efeitos deletérios da hiperprolactinemia.

Há fatores limitantes neste trabalho, e novos estudos deverão corrigir estes vieses para se obter maior evidência em suas conclusões, no futuro. Uma delas diz respeito de ter sido avaliado apenas um paciente, o segundo, relacionado ao curto tempo de seguimento, que foram de apenas 15 dias e o terceiro ponto, a presença de microadenoma hipofisário em imagens de ressonância de sela túrcica solicitada antes de avaliação especializada do endocrinologista, apesar de ser um fator de confusão quanto à etiologia, porém, pelo nível basal de prolactina associado à utilização de diversas medicações que podem causar hiperprolactinemia há maior possibilidade diagnóstica de se tratar desta etiologia.

CONCLUSÃO

A associação do aripiprazol parece ser uma opção segura e bastante eficaz para melhora de sintomas e redução de complicações futuras decorrentes de níveis altos de prolactina. Mais estudos são necessários a fim de se estabelecer a dose a ser utilizada frente a valores diversos de prolactina.

REFERÊNCIAS

1. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(3): 168–75.
2. Benker G, Jaspers C, Häusler G, Reinwein D. Control of prolactin secretion. *Klin Wochenschr.* 1990;68(23):1157–67.
3. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28 Suppl 1:53–67.
4. Nilsson LA, Roepstorff C, Kiens B, Billig H, Ling C. Prolactin suppresses malonyl-CoA concentration in human adipose tissue. *Horm Metab Res.* 2009;41(10):747–51.
5. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* 1999;44(Suppl 12):1075–8.
6. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics.* 2014; 55(1):29–36.
7. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ.* 2003;169(6):575–81.
8. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(12):923–4.
9. Tadori Y, Miwa T, Tottori K, Burris KD, Stark A, Mori T, Kikuchi T. Aripiprazole's low intrinsic activities at human dopamine D2L and D2S receptors render it a unique antipsychotic. *Eur J Pharmacol.* 2005;515(1-3):10–9.
10. Broekhof R, Gosselink MJ, Pijl H, Giltay EJ. The effect of aripiprazole and quinagolide, a dopamine agonist, in a patient with symptomatic pituitary prolactinoma and chronic psychosis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34(2):209.e1–3
11. Ali S, Miller KK, Freudenreich O. Management of psychosis associated with a prolactinoma: case report and review of the

- literature. *Psychosomatics*. 2010; 51(5):370–76.
12. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2560-75.
13. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 1995;16(1):87–116.
14. Ranjbar F, Sadeghi-Bazargani H, Niari Khams P, Arfaie A, Salari A, Farahbakhsh M. Adjunctive treatment with aripiprazole for risperidone-induced hyperprolactinemia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:549-55.
15. Chen JX, Su YA, Bian QT, Wei LH, Zhang RZ, Liu YH, et al. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;58:130-40.
16. Zhao J, Song X, Ai X, Gu X, Huang G, Li X, Pang L, et al. Adjunctive Aripiprazole Treatment for Risperidone-Induced Hyperprolactinemia: An 8-Week Randomized, Open-Label, Comparative Clinical Trial. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139717.
17. Raghuthaman G, Venkateswaran R, Krishnadas R. Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJPsych Open*. 2015;1(2):172-177.
18. Qiao Y, Yang F, Li C, Guo Q, Wen H, Zhu S, et al. Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone. *Psychiatry Res*. 2016;237:83-9.
19. Yoon HW, Lee JS, Park SJ, Lee SK, Choi WJ, Kim TY, et al. Comparing the Effectiveness and Safety of the Addition of and Switching to Aripiprazole for Resolving Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Multicenter, Open-Label, Prospective Study. *Clin Neuropharmacol*. 2016;39(6):288-94.
20. Fujioi J, Iwamoto K, Banno M, Kikuchi T, Aleksic B, Ozaki N. Effect of Adjunctive Aripiprazole on Sexual Dysfunction in Schizophrenia: A Preliminary Open-Label Study. *Pharmacopsychiatry*. 2017;50(2):74-78.
21. Jiang XJ, Wu FX, Zhang JP, Shi L, Hu JQ, Zhu HZ, et al. Effects of Risperidone and Aripiprazole on Serum Levels of Prolactin, Testosterone and Estradiol in Female Patients with Schizophrenia. *Drug Res (Stuttg)*. 2018;68(7):410-14.
22. Bakker IC, Schubart CD, Zelissen PM. Successful treatment of a prolactinoma with the antipsychotic drug aripiprazole. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016:160028.
23. Sheldrick AJ, Gründer G. Aripiprazole reduces serum prolactin in a woman with prolactinoma and acute psychosis. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41(4):160.
24. Freeman B, Levy W, Gorman JM. Successful monotherapy treatment with aripiprazole in a patient with schizophrenia and prolactinoma. *J Psychiatr Pract*. 2007;13(2):120-4.
25. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med*. 1994;120(10):817-20.
26. Kane JM, Correll CU, Goff DC, Kirkpatrick B, Marder SR, Vester-Blokland, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(10):1348-57.