

A INFERTILIDADE FEMININA E SUA RELAÇÃO COM A HIPERPROLACTINEMIA

FEMALE INFERTILITY AND IT'S RELATION WITH HYPERPROLACTINEMIA

ANDRESSA FONSECA PATRÍCIO DE LIMA¹ , GUSTAVO PROTASIO PACHECO DE JESUS¹ 

1. Centro Universitário Lusiada, UNILUS, Santos, São Paulo, Brasil.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa (RUEP), v. 22, n. 68, jul./set. 2025

RESUMO

Introdução: A infertilidade é definida como a ausência de gravidez após 12 meses de tentativas de concepção sem o uso de métodos contraceptivos. A prolactina, hormônio produzido pela hipófise, pode estar aumentada por causas fisiológicas, farmacológicas e patológicas. O aumento da prolactina, denominado hiperprolactinemia, pode causar alterações no ciclo reprodutivo, levando à fase lútea curta, anovulação e amenorreia. **Objetivo:** Alertar para o impacto do excesso de prolactina, que causa desequilíbrio no eixo hipotálamo-hipófise, no ciclo reprodutivo feminino. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica, com uso de bases de dados virtuais. **Conclusões:** O aumento da prolactina atua inibindo hormônios que estimulam o ovário e contribuem para o espessamento do endométrio, além de estar associado ao surgimento de disfunções sexuais.

Descritores: Infertilidade feminina. Hiperprolactinemia. Ciclo menstrual.

ABSTRACT

Background: Infertility is defined as the absence of pregnancy after 12 months of attempts to conceive without the use of contraceptive methods. Prolactin, a hormone produced by the pituitary gland, may be increased for physiological, pharmacological and pathological causes. Increased prolactin hyperprolactinemia can cause changes in the reproductive cycle, leading to a short luteal phase, anovulation and amenorrhea. **Objective:** To raise awareness of the impact of excess prolactin, which causes imbalance in the hypothalamic-pituitary axis, on the female reproductive cycle. **Methods:** A bibliographic review was carried out using virtual databases. **Conclusions:** the increase in prolactin acts by inhibiting hormones that stimulate the ovary and contribute to the thickening of the endometrium, in addition to being associated with the emergence of sexual dysfunctions.

Keywords: Central Nervous System. Hyperprolactinemia. Menstrual cycle.

Citation: LIMA AFP DE, JESUS GPP DE. FEMALE INFERTILITY AND IT'S RELATION WITH HYPERPROLACTINEMIA. Revista UNILUS Ensino e Pesquisa [Internet]. 2025 Dec;22(68):25–32. Available from: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/2207/u2025v22n68e2207>

Todos os autores declaram não haver nenhum conflito de interesses potencial relacionado com este artigo.

Correspondência: Andressa Fonseca Patrício de Lima. andressa.fonsecalima07@gmail.com

Artigo recebido em 06/08/2025, aprovado em 07/03/2026.



Ruep.2025;68(22):e2207

INTRODUÇÃO

Atualmente, o mundo encontra-se em constante transição demográfica que ocorre de diferentes formas, tornando o envelhecimento populacional uma pauta importante a ser discutida. Esse fenômeno tem levado a uma reorganização dos sistemas de saúde, pois, uma população longeva exige cuidados que são um desafio devido às doenças crônicas que apresentam, além de uma menor contribuição em níveis de serviços prestados para a população (1). Diferentemente do que se imagina, o processo de envelhecimento populacional está relacionado, principalmente, ao declínio da fecundidade e não ao declínio da mortalidade. Uma população torna-se mais idosa à medida que há o aumento na proporção de indivíduos idosos e diminuição na proporção de indivíduos mais jovens, ou seja, para se ter menos indivíduos jovens, é necessária uma menor taxa de fecundidade (2).

A taxa de fecundidade está diretamente ligada à fertilidade, que compreende à capacidade de uma mulher gerar um filho desde a menarca até sua menopausa (3). Até o ano de 2050, mais de três quartos dos países não terão taxas de fecundidade altas suficientes para manter a população mundial. Isso é o que mostra um estudo realizado pela revista científica britânica *The Lancet* no início de 2024 (4). Até 2100, esse número aumentará para 97% dos países. Um dos indicadores de crescimento demográfico de um país é a taxa de fecundidade, que compreende a uma estimativa na quantidade de filhos que uma mulher terá ao longo de sua vida reprodutiva. Uma taxa de 2,1 é considerada taxa de reposição, na qual uma população permanecerá estável em tamanho, na ausência de imigração e emigração (4). A taxa de fecundidade total (TFT) é calculada pela somatória das taxas específicas de fecundidade para as mulheres de 15 a aproximadamente 49 anos de idade e é estimada por ano específico, com base em informações obtidas em censos e inquéritos demográficos (5).

A TFT encontra-se em números preocupantes, caiu para mais da metade nos últimos 70 anos. Em 1950, essa taxa era de cerca de cinco filhos para cada mulher. Em 2021, passou para 2,2 filhos por mulher. A situação se agrava mais em relação à Coreia do Sul e na Sérvia, onde a taxa é inferior a 1,1 filhos. Na Arábia Subsaariana, as taxas de fecundidade permanecem elevadas, com quatro filhos por mulher no ano de 2021. A análise também prevê que a fertilidade global diminuirá ainda mais, atingindo uma taxa de fecundidade total de aproximadamente 1,8 em 2050 e 1,6 em 2100 (5).

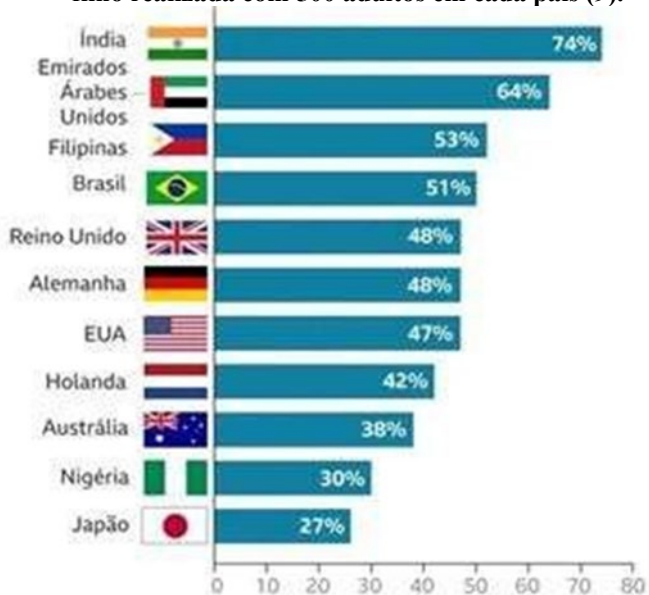
A transição demográfica originou-se na Europa e seu primeiro fenômeno foi a diminuição da fecundidade, aumentando anos depois do aparecimento e difusão da pílula anticoncepcional pelo mundo. Em países da América Latina, principalmente os que estão em desenvolvimento, observa-se hoje um fenômeno semelhante ao que ocorreu na Europa, mas com implicações diferentes. A primeira diferença encontrada é o momento histórico em que ocorreram. Na Europa, a queda na taxa de fecundidade iniciou-se no final do século 19, cem anos após a queda na taxa de mortalidade, enquanto no Brasil, por exemplo, a taxa de mortalidade começou a diminuir nos anos de 1940. Entretanto, a taxa de fecundidade iniciou sua queda cerca de 30 anos depois e após 30 anos do início de sua queda, chegou a seu nível mais baixo. No modelo europeu aconteceram mudanças significativas no desenvolvimento social e aumento de renda, enquanto na América Latina o processo de urbanização ocorreu sem a alteração significativa da distribuição de renda (6).

O nível socioeconômico, usado como critério para interpretar a diferença entre as taxas de natalidade e de mortalidade, pouco explica sobre a mortalidade entre os idosos. A expectativa de vida

de um idoso após os 60 anos não varia de modo muito significativo em comparação aos países desenvolvidos e países em desenvolvimento. O que difere um país desenvolvido de um país em desenvolvimento como o Brasil é a quantidade de indivíduos que irá chegar aos 60 anos, pois, após esse período, não é notada diferença muito significativa entre os países nos 20 anos de vida seguintes. Outro fator influenciador dessa queda no decorrer dos anos é a mudança no “papel feminino” que a mulher tem exercido nas últimas décadas. Com a conquista dos direitos femininos, a presença da mulher no mercado de trabalho cresceu em grandes proporções, o que demandou maior tempo e dedicação da mulher na carreira profissional e acadêmica, fazendo com que muitas optassem por ter uma gravidez tardia ou mesmo por não engravidar (7).

A maioria dos países ocidentais têm um declínio nas taxas de fecundidade, e consequentemente na taxa de fecundidade total, marcada principalmente pelo casamento tardio, postergação da gravidez e uma alta taxa de infertilidade primária. Em contraste, nos países em desenvolvimento, o casamento mais cedo é comum, porém, há um esforço voluntário para postergar a gravidez. Além disso, existe uma alta prevalência de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), adquiridas devido à falta de cuidados e precauções durante as relações sexuais, resultando em taxas aumentadas de infertilidade secundária. A África possui a maior taxa geral de fecundidade (5,4), seguida pelo Oriente Médio (4,4), América Latina e Caribe (2,8), Ásia (2,7), Oceania (2,4), América do Norte (2,0) e Europa (1,5) (8). Outro motivo que leva homens e mulheres a repensarem na ideia de uma gravidez é o alto custo de vida de um filho, além das mudanças climáticas e catástrofes naturais que o mundo enfrenta. Em um estudo realizado no Japão em 2022 pela equipe da Universidade de Nottingham (9), 27% dos adultos entrevistados afirmaram que repensariam ou se arrependiam de ter filhos, enquanto a mesma resposta subiu para 74% na Índia. A figura 1 mostra os resultados obtidos pelo estudo da Universidade de Nottingham:

Figura 1: Pesquisa online sobre expectativas para se ter um filho realizada com 500 adultos em cada país (9).



A infertilidade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a ausência de gravidez após 12 meses de tentativas com relação sexual sem métodos contraceptivos. De acordo com o recente relatório publicado pela OMS em 4 de abril de 2023, em Genebra, aproximadamente 17,5% da população adulta, 1 em cada 6 em todo o mundo, sofre de infertilidade. A infertilidade é

classificada de acordo com suas causas, sendo elas: primária e secundária. A causa primária é definida como a falha de um casal sexualmente ativo em conceder no período de um ano sem o uso de métodos contraceptivos. Enquanto a secundária se manifesta em problemas para conseguir uma nova gravidez após uma gestação e partos normais, ou então a mulher consegue engravidar, mas a gravidez termina em um aborto espontâneo (10).

Um dos fatores que podem gerar a infertilidade feminina é a hiperprolactinemia, que compreende níveis elevados de prolactina no sangue. Deve-se investigar a causa para iniciar tratamento, pois, o aumento da prolactina inibe os hormônios que estimulam o ovário e espessamento do endométrio, além de contribuir para o aparecimento de disfunções sexuais. Tornando-se extremamente importante, alertar sobre o impacto do desequilíbrio no eixo hipotálamo-hipófise causado pelo excesso da prolactina no ciclo reprodutivo feminino (11).

O presente trabalho tem como objetivo investigar os principais papéis da prolactina no ciclo menstrual, discutir possíveis causas para as alterações de sua secreção e correlacionar seus níveis séricos elevados com a interação no eixo hipotálamo-hipófise, destacando sua influência na infertilidade feminina.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica baseada em estudos sobre alterações nos níveis séricos de prolactina na mulher e seu impacto na infertilidade feminina. A busca foi feita por livros com cunho científico e de artigos extraídos de bases de dados, tais quais: PubMed, Scielo, Google Acadêmico, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Science Gov.

As palavras-chaves utilizadas foram: Hiperprolactinemia; infertilidade feminina; ciclo menstrual. A seleção dos artigos foi baseada na conformidade dos assuntos do objetivo deste trabalho. Como critério de inclusão, foram considerados artigos no idioma português, inglês e artigos publicados nos últimos doze anos. Como critérios de exclusão, artigos que fugiam dos seguintes assuntos: Infertilidade, prolactina e hormônios hipofisários.

DISCUSSÃO

Investigação da infertilidade e hormônios atuantes no ciclo menstrual

Diferentemente dos homens, as mulheres já nascem com a quantidade exata de oócitos, com início de produção durante o desenvolvimento embrionário, por volta da sexta semana, e reinicia na puberdade. Até que haja sua maturação e liberação, os oócitos permanecem armazenados e estocados durante anos nos ovários, o que ganha o nome de reserva ovariana. A partir da puberdade, esses oócitos sofrerão maturação e serão liberados mensalmente para possível fecundação (12). Quando uma criança do sexo feminino nasce, ela possui entre 1 e 2 milhões de oócitos. Na puberdade, restam apenas 300 mil, e durante o período reprodutivo da mulher, geralmente dos 12 até próximo dos 45 anos, aproximadamente 390 oócitos serão liberados no total, correspondendo a uma taxa de um oócito por mês. Estima-se que um casal em idade fértil tenha de 15 a 25% de chance de engravidar por mês, após 1 ano essa taxa subirá para 80% (13).

A investigação da reserva ovariana é essencial para casais que buscam engravidar. O insucesso pela gravidez após diversas tentativas pode gerar muitas frustrações e discórdias ao casal e, portanto, é necessária a procura por profissionais como médicos e biomédicos que irão investigar através da solicitação e/ou análise de exames para poder fechar ou não o diagnóstico de infertilidade, e a partir disso, tomar as devidas condutas para a saúde e o bem-

estar do casal (14). O quadro 1 mostra algumas das principais áreas que serão analisadas para fechar o diagnóstico de infertilidade.

Quadro 1: Áreas analisadas no diagnóstico de infertilidade (14).

Área analisada	O que será investigado
Histórica clínica do casal	Será realizada uma anamnese do casal, levando em conta: a duração de infertilidade, histórico sexual, antecedentes familiares e hábitos de vida.
Cirurgias prévias	Deve-se investigar a realização prévia de cirurgias que possam promover infertilidade como laqueadura tubária bilateral, salpingectomia bilateral e outras cirurgias que possam comprometer a integridade morfofuncional do trato genital.
Antecedentes de ISTs e infecções recorrentes do trato urinário	Caracterizar o tipo de infecção, os critérios diagnósticos empregados, a presença de tratamento prévio, avaliação ou não da cura, anexites prévias.
Atividade profissional	Entre os fatores que comprometem a qualidade seminal, destacam-se: calor excessivo, metais pesados, solventes orgânicos (presentes em tintas), radiação, atividade física em excesso e estresse.
Uso de medicamentos	Uso contínuo ou intermitente de medicações que possam promover anovulação crônica e/ou comprometer a oogênese.
Antecedentes familiares	Outros casos de infertilidade na família, assim como a presença de doenças de incidência múltipla potencialmente associadas a infertilidade.
Caracterização dos ciclos menstruais	Alguns fatores que podem causar irregularidades no ciclo menstrual são: Síndrome dos ovários policísticos, problemas na tireoide, estresse e disfunções hormonais.
Doenças crônicas	Diabetes, hipertensão arterial, AIDS, fibromialgia, artrite, Lúpus, entre outras.

Dentre os exames mais comumente solicitados está a ultrassonografia transvaginal. Que consiste na realização de ultrassom transvaginal não invasivo, permitindo analisar o canal vaginal, colo do útero, útero, tubas uterinas e ovários. Este exame é capaz de identificar possíveis cistos, infecções, gravidezes ectópicas, miomas e neoplasias (15). Outro exame de imagem realizado em pacientes que apresentam distúrbios na ovulação com suspeitas de endometriose ou anomalias no útero é a histerossalpingografia (HSG). Este exame é realizado por um médico radiologista sem o uso de sedação. A paciente deve deitar-se em posição ginecológica, e, então, um fino cateter flexível é introduzido no orifício externo do colo uterino, onde é injetado o meio de contraste, sendo possível delinear a cavidade endometrial e as tubas uterinas. O contraste permitirá a visualização da anatomia das tubas, além de remover micro aderências ou rolhas de muco que eventualmente possam atrapalhar o caminho do espermatozoide na fecundação. A videolaparoscopia consiste em outro exame de imagem para diagnóstico e tratamento da endometriose, miomas, laqueadura das tubas, gravidez ectópica ou para investigar causas da infertilidade (16).

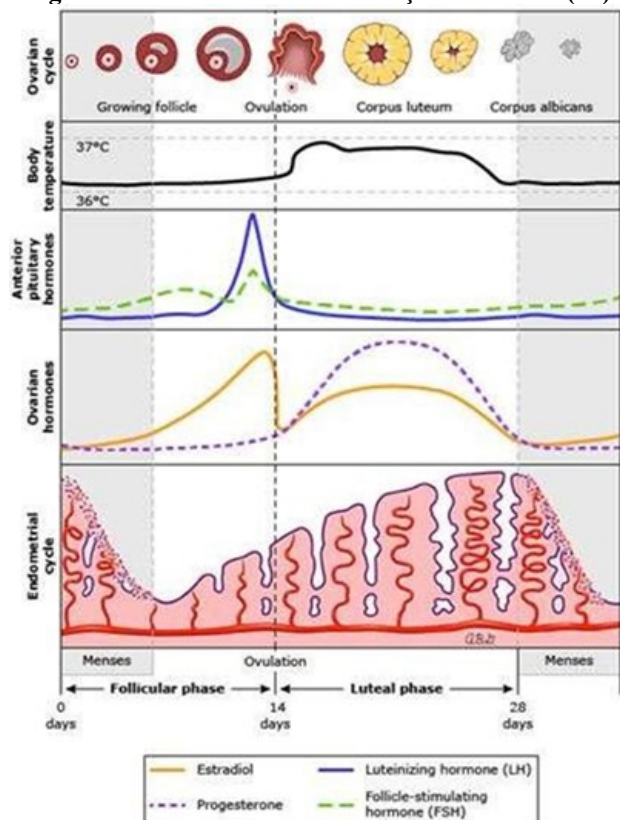
Para a identificação de células epiteliais anormais, é realizada uma biópsia do endométrio. O procedimento consiste na sucção de uma pequena quantidade de endométrio feito por um médico

especialista. Essa peça será levada a um laboratório para análise, sendo possível avaliar a presença de sangramento que comprometa a fertilidade feminina. A dosagem sérica de hormônios, também chamada de avaliação hormonal, é comumente solicitada. Feita a partir da coleta do sangue total da paciente, são dosados os níveis séricos basais de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Ambos os hormônios são glicoproteínas secretadas pelas células gonadotróficas da hipófise anterior. O FSH e o LH estimulam a secreção de estrogênio, responsável pelo desenvolvimento e maturação dos folículos ovarianos, auxiliando na liberação do óvulo durante o ciclo menstrual (17).

O ciclo menstrual é um processo decorrente da ação de 4 principais hormônios, FSH, LH, estrogênio e progesterona. Em condições normais, o ciclo menstrual tem duração de 28 dias com início no primeiro dia da menstruação, marcado pela liberação hipofisária de pequenas quantidades de FSH e LH que estimularão o crescimento e amadurecimento dos folículos ovarianos. O crescimento destes folículos estimulará um aumento na produção de estrogênio pelos ovários, estimulando a proliferação da parede endometrial, que atinge seu pico aproximadamente na metade do ciclo, no 14º dia (18).

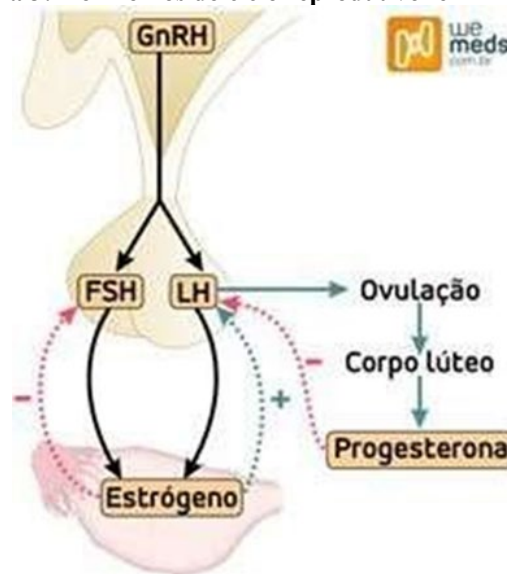
A princípio, altas concentrações de estrogênio reduzem o pulso de FSH e LH e, em seguida, provocam um aumento súbito (surto pré-ovulatório) destes dois hormônios, estimulando a ovulação (liberação do óocito para possível fecundação). Após a ovulação, os resíduos do folículo ovariano rompido formam o corpo lúteo que secreta estrogênio e altas concentrações de progesterona com o objetivo de manter o endométrio espesso para a gestação. Quando não há fecundação, os níveis de progesterona e de estrogênio diminuem, reduzindo consequentemente a produção de LH e FSH, de modo que o corpo lúteo regrida, iniciando a fase luteínica. Há redução na produção de progesterona e de estrogênio, fazendo com que o endométrio descame. Período marcado pela chegada da menstruação, dando início a um novo ciclo menstrual (19), conforme mostra a figura 2:

Figura 2: Ciclo menstrual e variação hormonal (19).



O FSH e o LH são recolhidos no terceiro dia do fluxo menstrual natural, isoladamente. Valores baixos de FSH e LH associados a baixos valores de estradiol (menor que 40 pg/mL) suspeita-se de hipogonadismo hipogonatrófico que pode estar relacionado a problemas hipotalâmicos-hipofisários. Quando a relação LH/FSH for maior que 2, há grandes chances de a paciente ser portadora da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). A SOP pode também estar presente na relação normal de LH/FSH, constituindo a anovulação normogonadotrófica e, com frequência, associa-se a um aumento da resistência periférica à insulina. Se os níveis de FSH e LH apresentam-se persistentemente elevados em associação a níveis baixos de estradiol sérico, caracteriza-se um hipogonadismo hipergonadotrófico em mulheres abaixo de 40 anos, suspeita-se de falência prematura ovariana, da síndrome do ovário resistente e disgenesia gonadal, sendo necessária uma análise do cariótipo da paciente. A figura 3 mostra os hormônios envolvidos no ciclo reprodutivo feminino (17).

Figura 3: Hormônios do ciclo reprodutivo feminino (20).



Prolactina

A prolactina (PRL) é um hormônio proteico secretado pelas células lactotróficas da hipófise anterior. O gene que codifica a prolactina localiza-se no cromossomo 6 p22.2-p21.3 e consiste em 5 éxons codificantes, um éxon não codificante e 4 introns. Ela está presente na circulação nas formas de um monômero com 199 aminoácidos e peso molecular de 23 kDa, um dímero com peso molecular em torno de 45 kDa (*big prolactin*) e a forma de alto peso molecular, com 150 a 170 KDa (*big big prolactin*), ligada a uma imunoglobulina ou em forma agregada. Corresponde a menos de 5% da prolactina circulante, que também pode ser conhecida como macroprolactina (21).

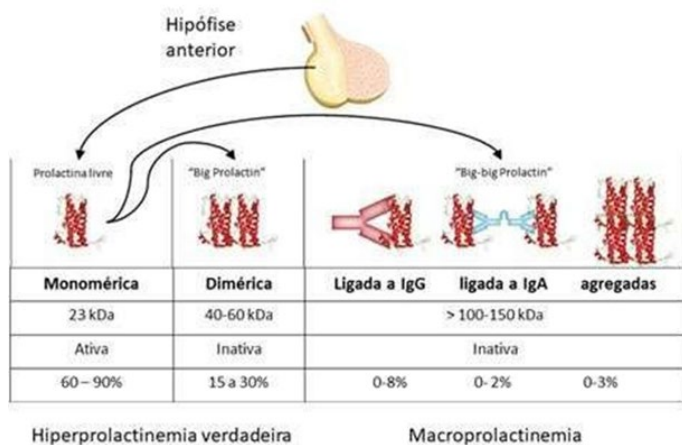
A PRL está sob a regulação de hormônios hipotalâmicos liberados por meio da circulação portal hipotalâmica hipofisária. O receptor clássico de prolactina é membro da família dos receptores das citocinas classe 1 e seu gene localiza-se no cromossomo 5 p14- p13.2, e consiste em 8-9 éxons codificantes e 2 éxons não codificantes. Existem diferentes isoformas do receptor de prolactina: longas, intermédias e curtas (22).

Na maioria das vezes, a dopamina fornece um sinal que inibe a liberação da PRL. Por outro lado, sua estimulação é mediada pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH), produzido no hipotálamo (23). Entre os diversos reguladores dopaminérgicos cerebrais, aquele que desempenha um papel mais determinante na

regulação hipotalâmica da liberação da prolactina inclui os neurônios túbero-infundibulares (TIDA), localizados no núcleo arqueado dorso-medial do hipotálamo médio-basal. Estes neurônios possuem terminais no sistema porta-hipofisário, que liberam dopamina na eminência mediana. Através de sua ligação a receptores próprios, que constituem em membros da família de receptores acoplados à proteína G, a dopamina atua inibindo a liberação de prolactina, a expressão do gene da prolactina e a proliferação dos lactotrofos. O equilíbrio entre o hormônio inibitório e o hormônio estimulante é que determina o nível de PRL liberado pela hipófise anterior, paralelo a isso, os hormônios tróficos hipofisários alteram a síntese ou liberação de fatores estimulantes ou inibidores hipotalâmicos seguindo uma via retrógrada no sistema porta, designada retrocontrole de ansa curta, responsável pela manutenção da homeostasia da prolactina (21).

Nos seres humanos, a prolactina desempenha um importante papel no desenvolvimento final mamário, sendo também um dos precursores da galactopoiese. Além disso, a secreção de PRL é regulada por citocinas inflamatórias como a interleucina (IL)-1, IL-2 e IL-6, estimuladoras da secreção ao mesmo tempo em que a endotelina-3 e o interferon (IFN)- γ desempenham um papel inibitório. O receptor da PRL pertence à superfamília de receptores de citocinas de classe I hematopoiético, sendo amplamente expresso em células do sistema imunológico como linfócitos, monócitos, células natural killer, macrófagos, granulócitos e células epiteliais do timo. Devido a essa relação com o sistema imunológico, a ligação da prolactina com seu receptor ativa vias de sinalização que influenciam a proliferação, diferenciação, secreção e sobrevivência de células imunes. Essa molécula faz parte de uma rede imuno-neuro-endócrina, sendo facilmente associada a doenças autoimunes, bem como tireoidite de Hashimoto, esclerose múltipla e artrite reumatoide. A Prolactina possui um papel nas respostas imunes inatas como na maturação dos tímócitos CD4 (-) e CD8 (-), nas células T CD4 (+) e CD8 (+) através da modulação da expressão do receptor de IL-2 (24). A figura 4 ilustra as formas da prolactina encontradas no sangue.

Figura 4: Isoformas da prolactina (25).



Embora haja mecanismos para manter a homeostase do hormônio, a prolactina pode apresentar-se em altos níveis circulantes. Esse quadro é chamado de hiperprolactinemia (HPRL). A hiperprolactinemia é a endocrinopatia mais comum do eixo hipotálamo-hipofisário. A prevalência varia entre 0,4% em uma população de adultos não selecionados e 5% em uma clínica de planejamento familiar. Nas mulheres que apresentam amenorreia, essa taxa aumenta para 9% e 25% das mulheres que apresentam galactorreia. Esse número sobe ainda mais quando se trata do grupo de mulheres que apresentam amenorreia e

galactorreia concomitantes, 70% delas são hiperprolactinêmicas (26). A dosagem de PRL sérica tem indicações cada vez mais abrangentes que incluem alterações menstruais, infertilidade, amenorreia e galactorreia em mulheres e disfunção erétil ou infertilidade nos homens. Nos homens, são considerados valores normais até 20 ng/mL, de 2,8 a 29,2 ng/mL em mulheres não grávidas e fora do período de amamentação e em mulheres grávidas entre 9,7 e 208,5 ng/mL (27). Existem diversas causas em que a prolactina pode se expressar em níveis superiores ao de seu valor de referência. Elas são categorizadas em: causas fisiológicas, farmacológicas e patológicas. Além de poder surgir quando há predomínio no soro da macroprolactinemia, isoforma de alto peso molecular da prolactina que pode interferir em sua dosagem hormonal (28).

- Causas fisiológicas: As principais causas da hiperprolactinemia ocorrem durante a gravidez e a amamentação. Além dessas duas situações, em momentos de estresse, exercício e sono ocorre liberação de um ou mais fatores liberadores da PRL, resultando na elevação dos níveis séricos do hormônio.
- Causas farmacológicas: A causa mais comum de hiperprolactinemia não fisiológica é o uso de medicações que atuam no sistema nervoso central e pode ocorrer por meio de diferentes mecanismos, tais quais:

1. Inibição da recaptação de dopamina como na cocaína, antidepressivos tricíclicos, anfetamina e inibidores da monoaminoxidase. Drogas como verapamil, heroína e morfina inibem a produção central dos estoques de dopamina. Na classe dos neurolépticos, a metoclopramida e a sulpirida bloqueiam a ligação da dopamina com seu receptor, diminuindo suas concentrações dentro das células. Com menores concentrações de dopamina, não haverá inibição da produção e liberação da prolactina, aumentando seus níveis.
2. Inibição da recaptação de serotonina como na fluoxetina, fenfluramina e opiáceos. A hiperprolactinemia causada por medicamentos é frequentemente sintomática, originando galactorreia, distúrbios menstruais e disfunção sexual, ocorrendo de 30% a 40% dos casos.

- Causas patológicas: O aumento da prolactina tem como principais causadores os prolactinomas, que representam o adenoma hipofisário funcional mais comum correspondendo de 40 a 60% dos casos. Outros tumores da região hipotalâmico-hipofisário podem causar a hiperprolactinemia, seja por adenomas hipofisários mistos produtores de PRL e Hormônio do Crescimento (GH) ou de PRL e do Hormônio Adenocorticotrófico (ACTH). A hiperprolactinemia pode vir também por produção hipotalâmica inadequada de dopamina ou pelo comprometimento da haste hipotálamo-hipofisária através de lesões infiltrativas vasculares, pós radioterapia e sela vazia, condição em que a sela túrcica é preenchida pelo líquido cefalorraquidiano, fazendo com que haja uma compressão parcial ou total da sela, resultando em seu aumento e uma possível diminuição da hipófise. O aumento da PRL também pode estar relacionado às doenças sistêmicas. Cerca de 40% dos pacientes com hipotireoidismo primário possuem hiperprolactinemia e 30% nos casos de SOP. Pode também ser uma manifestação ocasional da doença de Addison, reversível após a reposição de glicocorticoides, como também um achado comum em pacientes com cirrose

hepática, correspondendo a 20% dos casos ou insuficiência renal.

Manifestações clínicas da hiperprolactinemia

Os sintomas da hiperprolactinemia resultam em três principais mecanismos, sendo eles: efeitos diretos do excesso de prolactina sobre os tecidos alvos (galactorréia); manifestações resultantes do hipogonadismo causado pela hiperprolactinemia e efeito-massa decorrente de tumores como o prolactinoma (28).

- No sistema nervoso: Os sintomas clínicos da hiperprolactinemia podem incluir riscos aumentados de ansiedade e depressão, pois, a PRL possui a capacidade de atravessar a Barreira Hematoencefálica (BHE) e tem fortes efeitos modulatórios sobre o crescimento hipotalâmico e em muitas outras regiões cerebrais. Além disso, vários relatos indicam que a PRL no SNC influencia a neurodegeneração. Entretanto, há a necessidade de maior número de pesquisas que investiguem as bases dessa inter-relação.
- Metabolismo glico-insulinêmico: Níveis fisiologicamente elevados de PRL podem promover aumentos adaptativos normais na produção de insulina estimulada por glicose. Durante a gravidez foi observado um aumento concomitante nos níveis de PRL, massa de células Beta e hipersecreção de insulina induzida por glicose que ocorre em ilhotas de Langerhans em adaptação à gestação.
- Na matriz óssea: A PRL exerce um efeito adverso direto sobre a função osteoblástica, com consequente redução da formação óssea, levando a uma redução da densidade mineral óssea, desenvolvimento de osteoporose e posteriormente, aparecimento de fraturas.

Influência da hiperprolactinemia no ciclo reprodutivo

O Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH) é um iniciador central da cascata hormonal reprodutiva. É produzido através de neurônios hipotalâmicos a partir de um polipeptídeo precursor por processamento enzimático e liberado de forma pulsátil na circulação para estimular a biossíntese e secreção do LH e do FSH pela hipófise (29). Em pacientes com hiperprolactinemia, há inibição da secreção do GnRH, resultando na falta de estimulação pulsátil das células gonadotróficas e na perda da liberação de FSH e LH pela hipófise anterior, causando diminuição da secreção de estrogênio e progesterona e, consequentemente, diminuição na produção estrogênica ovariana (hipoestrogenismo). Nas mulheres em idade reprodutiva, essa falta de estimulação se manifesta como hipogonadismo com:

- Fase lútea curta: O corpo lúteo é uma glândula endócrina temporária formada nos ovários logo após a ovulação. Tem início no dia seguinte à ovulação e dura cerca de 11 a 16 dias. Sua principal função é de liberar estrogênio e progesterona, que irá espessar o endométrio e dilatar os vasos sanguíneos para melhor suprir o tecido, favorecendo a implantação do embrião. Valores séricos de prolactina de 25-50 ng/mL causam liberação insuficiente de progesterona do corpo lúteo, encurtando a fase lútea. A fase lútea curta terá duração de em média 8 dias e a mulher não conseguirá produzir a quantidade necessária de progesterona, tendo consequentemente, menor preparação do endométrio para a concepção, pois, por mais que o oócito tenha fertilizado, o endométrio com sua parede fina será dificultoso para a nidificação do embrião, aumentando as chances de um aborto espontâneo (29).

- Anovulação: Anovulação é o termo usado para se referir à ausência de ovulação. A supressão do GnRH leva à uma inibição de FSH e LH, que acarretará a falta de ativação da enzima aromatase, responsável pela conversão de andrógenos em estrogênios nas células granulosas ovarianas que circundam os oócitos em desenvolvimento. Além disso, os baixos níveis de LH não serão suficientes para a maturação e liberação do oócito dominante e formação do corpo lúteo, que produz progesterona. A ausência de progesterona pode levar à infertilidade por falhas na implantação embrionária, preparo endometrial inadequado e até mesmo perdas gestacionais e abortos de repetição. Com níveis baixos ou até então ausentes desses dois hormônios estimuladores, o folículo ovariano não será capaz de liberar oócitos durante a ovulação e não estimulará outros folículos a se desenvolverem (30).
- Amenorreia: Amenorreia, também conhecido como ausência da menstruação, está diretamente ligada à anovulação, onde valores de prolactina de 50-100 ng/mL causam feedback anormal no eixo hipotálamo-hipófise ovariano. A hiperprolactinemia é responsável por 20% a 25% dos casos de amenorreia secundária. Sem a formação do corpo lúteo, os níveis de progesterona diminuirão, gerando impacto na decidualização endometrial, processo que prepara o útero para a implantação do embrião. A decidualização é relacionada à menstruação e à gravidez. Quando o óvulo desce das tubas uterinas, ocorre a reação decidual, quando as células do estroma endometrial se tornam grandes, pálida e com grande quantidade de lipídeos. Há diferenciação de fibroblastos, remodelação da matriz extracelular do tecido conjuntivo endometrial, aumento da proliferação e diferenciação do estroma endometrial e aumento da permeabilidade vascular (31).
- Diminuição da libido e dispaurenia por menor lubrificação vaginal: A hiperprolactinemia leva a uma queda no estrogênio, e na progesterona. O estrogênio aumenta a sensibilidade e a lubrificação vaginal, enquanto a progesterona age no impulso mensal do desejo sexual. Seus baixos níveis podem causar diminuição da libido (32). Kadioglu et al., em um estudo piloto, investigaram a função sexual de 25 mulheres com valores elevados de prolactina e 16 voluntárias saudáveis (controle). Constaram que significativa porcentagem das mulheres com hiperprolactinemia (88% contra 25% do controle) apresentava disfunção sexual. Desejo, prazer, orgasmo, satisfação e lubrificação foram os escores significativamente menores (33).

CONCLUSÃO

A compreensão do papel fundamental da prolactina e de outros hormônios na reprodução feminina é essencial para abordar questões relacionadas à fertilidade e infertilidade. As mulheres nascem com número limitado de oócitos, e a diminuição gradual dessa reserva ao longo da vida reprodutiva destaca a importância de monitorar a saúde reprodutiva desde a puberdade. Exames diagnósticos, como a ultrassonografia transvaginal, histerossalpingografia e biópsia do endométrio, desempenham papéis cruciais na identificação de possíveis causas de infertilidade, permitindo intervenções adequadas.

Além disso, a prolactina, um hormônio que influencia não apenas a lactação, mas também a regulação do ciclo menstrual e a saúde reprodutiva, é central na discussão da infertilidade. A hiperprolactinemia, que pode resultar de várias causas, incluindo fatores fisiológicos, farmacológicos e patológicos, apresenta manifestações clínicas que podem impactar a fertilidade, levando à necessidade de avaliação cuidadosa dos níveis hormonais. A

relação entre prolactina e outros hormônios, como o FSH e LH, é vital para a compreensão do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, sendo a sua desregulação um fator crítico em distúrbios da ovulação.

Portanto, é evidente que um diagnóstico preciso e um tratamento eficaz são essenciais para casais que enfrentam dificuldades para engravidar. A colaboração entre profissionais de saúde, como médicos e biomédicos, é crucial para otimizar o manejo da infertilidade, visando a promoção da saúde reprodutiva e o bem-estar dos casais.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Andressa Fonseca Patrício de Lima: Coleta, separação e escolhas dos materiais e conteúdos usados, redação e formatação do artigo. Gustavo Protasio Pacheco de Jesus: Supervisão, orientação e revisão do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Silva JAB, Fontana RLM, Costa SS, Rodrigues AJ. Teorias demográficas e o crescimento populacional no mundo. Caderno de Graduação - Ciências Humanas e Sociais - UNIT - SERGIPE [Internet]. 2015 Mar 25;2(3):113–24. Available from: <https://periodicos.set.edu.br/cadernohumanas/article/view/1951>
2. Alves J. Envelhecimento populacional no Brasil e no mundo. Novas projeções da ONU. Revista Longevidade. 2019.
3. FECUNDIDADE E DINÂMICA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA ©UNFPA Brasil/Erick Dau ©UNFPA Brasil/Fernando Ribeiro [Internet]. Available from: https://brazil.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/sumario_executivo_br_1.pdf
4. Institute for Health Metrics and Evaluation. The Lancet: Dramatic declines in global fertility rates set to transform global population patterns by 2100 | Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. www.healthdata.org. 2024. Available from: <https://www.healthdata.org/news-events/newsroom/news-releases/lancet-dramatic-declines-global-fertility-rates-set-transform>
5. Maraccini G. 97% dos países terão queda na taxa de fertilidade até 2100, diz estudo [Internet]. CNN Brasil. Available from: <https://www.cnnbrasil.com.br/internacional/97-dos-paises-terao-queda-na-taxa-de-fertilidade-ate-2100-diz-estudo/>
6. Gonçalves GQ, Carvalho JAM de, Wong LLR, Turra CM. A transição da fecundidade no Brasil ao longo do século XX – uma perspectiva regional. Revista Brasileira de Estudos de População [Internet]. 2019 Mar 2;36. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbepop/a/ZcHzyKQDKBtkSrmPzhpFqn/?lang=pt>
7. Berté A, Rêgo G, Dall'Onder G, Lucca G, Barreto H, Hugendobler I, et al. Fertilidade e seu declínio no mundo: uma questão de saúde pública. Promoção e Proteção da Saúde da Mulher . 2025.
8. Medicina Reprodutiva | Dr. Gilberto Freitas – Realize o sonho da Maternidade. [Internet]. Clinicadereproducaohumana.com.br. 2025 [cited 2025 Nov 7]. Available from: <https://clinicadereproducaohumana.com.br/>
9. As mulheres que desistiram de ter filhos por temor sobre mudanças climáticas [Internet]. BBC News Brasil. 2023. Available from: <https://www.bbc.com/portuguese/articles/c89q4w19wyqo>
10. OMS alerta que 1 em cada 6 pessoas é afetada pela infertilidade em todo o mundo - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. Available from: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-4-2023-oms-alerta-que-1-em-cada-6-pessoas-e-afetada-pela-infertilidade-em-todo-mundo>
11. Instituto Gera [Internet]. Institutogera.com.br. 2019. Available from: <https://www.institutogera.com.br/artigo/hiperprolactinemia-e-infertilidade>
12. Gerarinvitro. Você sabia que a mulher já nasce com todos os óvulos que terá ao longo da vida? - Gerar In Vitro [Internet]. Gerar In Vitro. 2025 [cited 2025 Nov 10]. Available from: <https://gerarinvitro.com.br/blog/voce-sabia-que-a-mulher-janace-com-todos-os-ovulos-que-tera-ao-longo-da-vida/>
13. Joya. Quantos óvulos tem uma mulher? - Nace Igenomix [Internet]. Nace Igenomix. 2023. Available from: <https://nace.igenomix.com.br/blog/quantos-ovulos-a-mulher-tem/>
14. Fertilivita. Conheça 3 exames que ajudam na avaliação da fertilidade - Fertilivita Reprodução Humana [Internet]. Fertilivita Reprodução Humana. 2019. Available from: <https://fertilivita.com.br/exames-que-ajudam-na-avaliacao/>. Quadro 1, Áreas analisadas no diagnóstico de infertilidade.
15. Ultrassom transvaginal: exame é fundamental no diagnóstico de várias condições | Delboni Auriemo [Internet]. Delboni Auriemo. 2024 [cited 2025 Nov 18]. Available from: <https://delboniauriemo.com.br/saude/ultrassom-transvaginal>
16. Videolaparoscopia. Videolaparoscopia [Internet]. Instituto Crispi. 2020 [cited 2025 Nov 18]. Available from: <https://institutocrispi.com.br/consulta/videolaparoscopia/>
17. Lamaita R, Magalhães M, Amaral S, Márcia De Miranda Cota A, Cristina M, Ferreira F. Propedêutica básica da infertilidade conjugal. 48(5):311–6. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1099674/femina-2020-485-311-315.pdf>
18. Reed BG, Carr BR. The normal menstrual cycle and the control of ovulation [Internet]. Nih.gov. MDText.com, Inc.; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>
19. Sanar AC. Resumo sobre ciclo menstrual: entenda as fases | Colunistas [Internet]. Sanarmed. 2021. Available from: <https://sanarmed.com/resumo-fisiologia-do-ciclo-menstrual-colunistas/>. Figura 2, Ciclo menstrual e variação hormonal.
20. Müller ACG. Ciclo menstrual: como funciona e qual a importância para as provas de residência médica | Portal

- WeMEDS [Internet]. 2023. Available from: <https://portal.wemeds.com.br/ciclo-menstrual-como-funciona/> Figura 3, Hormônios do ciclo reprodutivo feminino.
21. PMC E. Europe PMC [Internet]. europepmc.org. Available from: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk507829>
 22. Guelho D, Gomes L, Paiva I, Carrilho F. Prolactina e metabolismo – uma perspectiva diferente de uma hormona multifuncional. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2016 Jul;11(2):268–76.
 23. Stefano Mariotti, Paolo Beck-Peccoz. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis [Internet]. Nih.gov. MDText.com, Inc.; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278958/>
 24. Medeiros,. Influência da prolactina nos compartimentos linfóide e estromal do microambiente tímico. Ufalbr [Internet]. 2020 [cited 2025 Nov 25]; Available from: <https://www.repositorio.ufal.br/handle/riufal/7282>
 25. Vieira DS. Hiperprolactinemia, macroprolactina e prolactinoma - prolactina alta [Internet]. Dra. Suzana Vieira. 2018. Available from: <https://drasuzanavieira.med.br/2018/05/07/hiperprolactinemia-macroprolactina-e-prolactinoma-prolactina-alta/> Figura 4, Isoformas da prolactina.
 26. Majumdar A, Mangal N. Hyperprolactinemia. *Journal of Human Reproductive Sciences* [Internet]. 2013;6(3):168. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853872/>
 27. O que é o exame de prolactina? - Laboratório Vicentino [Internet]. Laboratório Vicentino. 2023. Available from: <https://labvicentino.com.br/2023/03/24/exame-de-prolactina/>
 28. Silva, Maria A, Silva, Vitoria S, Costa S, José B, et al. CAUSAS E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA HIPERPROLACTINEMIA: UMA REVISÃO NARRATIVA. *Revista Contemporânea*. 2024 Oct 18;4(10):e6213–3.
 29. VidalCorpo lúteo: existe relação com a gravidez? Entenda! [Internet]. CEFERP. 2021. Available from: <https://ceferp.com.br/blog/entenda-a-relacao-entre-corpo-luteo-e-gravidez/>
 30. Giviziez CR, Sanchez EG de M, Lima YAR de, Approbato MS. Association of Overweight and Consistent Anovulation among Infertile Women with Regular Menstrual Cycle: A Case-control Study. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Sep 13];43(11):834–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/kPjrLzqCVV7GRccfzVDVmKx/?format=pdf&lang=en>
 31. Zhang Y, Zhang Z, Kang N, Sheng X. Generation of a Mouse Artificial Decidualization Model with Ovariectomy for Endometrial Decidualization Research. *Journal of Visualized Experiments*. 2022 Jul 27;(185).
 32. Perda de libido na mulher: quais os hormônios mais relacionados? [Internet]. Maria Amélia Boguea. 2023. Available from: <https://www.boguea.com.br/post/perda-de-libido-na-mulher-quais-os-horm%C3%B4nios-mais-relacionados>
 33. Aguiar E, Nahas-Neto J, Pontes A, Dias R, César Eduardo Fernandes. Estados hiperprolactinêmicos: inter-relações com o psiquismo. 2006 Jan 1;33(2):68–73.