

Adenoma hipofisário (prolactinoma) proveniente da disfunção hormonal da prolactina: revisão de literatura

Pituitary adenoma (prolactinoma) from prolactin hormonal dysfunction: literature review

Thalita Vieira Pinto Kuraba¹

¹ Bacharelado em Biomedicina - (Biomédica). Fundação Hermínio Ometto. Araras, SP.

Resumo

Os adenomas hipofisários são, geralmente, tumores benignos com características de hipersecreção ou hipersecreção hormonal, diagnosticados conforme o crescimento tumoral, síndromes de hiperprodução, deficiência da secreção dos hormônios, alterações visuais e cefaleias. A hiperprolactinemia é a produção excessiva de prolactina (PRL), apresentando níveis elevados de prolactina sérica, o que resulta no aparecimento de adenomas lactotróficos (prolactinomas), predominante em mulheres com idade fértil. O prolactinoma é um adenoma hipofisário secretor de prolactina, classificado como adenoma hipofisário microadenoma, em mulheres, e macroadenoma, em homens. Nas mulheres, o prolactinoma apresenta indícios como galactorreia, amenorrea, disfunção sexual e infertilidade. Em homens, a sintomatologia pauta-se em ganho de peso, disfunção erétil e infertilidade. Os exames laboratoriais, como dosagem de prolactina sérica, e os exames de imagem, principalmente a ressonância magnética (RM), são importantes para confirmar o diagnóstico e a escolha da terapêutica ideal. O tratamento medicamentoso inicial dá-se por drogas agonistas dopaminérgicos (AD), sendo padrão-ouro a cabergolina (CAB), em razão da eficácia e dos efeitos colaterais reduzidos. Quando agonistas dopaminérgicos não surtem efeitos, indica-se submissão a tratamento cirúrgico. Em casos de tumores agressivos ou prolactinomas malignos, indica-se radioterapia. Sendo assim, este artigo corresponde a uma revisão bibliográfica que visa relacionar o adenoma hipofisário (prolactinoma) com a produção excessiva de prolactina (PRL).

Palavras-chave: Galactorreia; Adeno-Hipófise; Hiperprolactinemia

Abstract

Pituitary adenomas are generally benign tumors with characteristics of hypersecretion or hormonal hypersecretion, diagnosed according to tumor growth, hyperproduction syndromes, deficiency in hormone secretion, visual changes and headaches. Hyperprolactinemia is the excessive production of prolactin (PRL), with high levels of serum prolactin, resulting in the appearance of lactotrophic adenomas (prolactinomas), predominant in women of childbearing age. Prolactinoma is a prolactin-secreting pituitary adenoma, classified as pituitary adenoma microadenoma in women and macroadenoma in men. In women, prolactinoma shows signs such as galactorrhea, amenorrhea, sexual dysfunction and infertility. In men, the symptoms are based on weight gain, erectile dysfunction and infertility. Laboratory tests, such as serum prolactin levels, and imaging tests, especially magnetic resonance imaging (MRI), are important to confirm the diagnosis and choose the ideal therapy. The initial drug treatment is done by dopaminergic agonist drugs (AD), with cabergoline (CAB) being the gold standard, due to the reduced efficacy and side effects. When dopaminergic agonists have no effect, submission to surgical treatment is indicated. In cases of aggressive tumors or malignant prolactinomas, radiotherapy is indicated. Thus, this article corresponds to a bibliographic review that aims to relate pituitary adenoma (prolactinoma) with excessive prolactin production (PRL).

Keywords: Galactorrhea; Pituitary Gland, Anterior; Hyperprolactinemia

Correspondência

Thalita Vieira Pinto Kuraba

Fundação Hermínio Ometto

Av. Dr. Maximiliano Baruto, 500 - Jardim Universitário

Araras - São Paulo, CEP: 13607-339

E-mail: thalitavieirap@gmail.com

Recebido em 01/07/2020 | Aprovado em 23/09/2021 | DOI: 10.21877/2448-3877.202102028

1. INTRODUÇÃO

A hipófise, ou pituitária, é a principal glândula endócrina do corpo humano. Situada na base do encéfalo, possui, aproximadamente, o tamanho de um grão de ervilha, e é controlada pelo hipotálamo, que apresenta duas conexões: o sistema porta-hipofisário, que une o hipotálamo à adeno-hipófise (lobo anterior), derivada da bolsa de Rathke, e o trato hipotálamo-hipofisário, que une o hipotálamo à neuro-hipófise (lobo posterior), que se deriva de uma extensão caudal do hipotálamo embrionário.⁽¹⁾

A adeno-hipófise (lobo anterior) controla a liberação e inibição de hormônios, como: PRL (hormônio prolactina), LH (hormônio luteinizante), FSH (hormônio foliculoestimulante), TSH (hormônio estimulador da tireoide), GH (hormônio do crescimento), ACTH (hormônio adreno-cortical) etc.⁽¹⁾

Esses hormônios estimulam outros órgãos, como por exemplo, os ovários, a adrenal, os testículos, dentre outros, auxiliando na regularização das funções importantes do corpo humano, como no caso da produção de leite no período gestacional, crescimento, manutenção da pressão arterial, proporcionando um equilíbrio metabólico nos processos fisiológico e reprodutivo.⁽²⁾

Pode-se dividir a adeno-hipófise em três partes: *pars tuberalis*, *pars intermedia* e *pars distalis*. A *pars tuberalis*, embora não tenha a função endócrina, pode servir de tecido hipofisário funcionante de reserva nos casos de hipofisectomia, e até mesmo servir de local para originar os adenomas hipofisários.⁽¹⁾ A liberação excessiva de hormônios pela hipófise ocasiona uma proliferação anormal celular, conhecida como tumor pituitário ou adenoma hipofisário (AH).⁽³⁾

Inicialmente, o diagnóstico do adenoma hipofisário é determinado conforme o crescimento do tumor, síndromes de hiperprodução, deficiência da secreção dos hormônios, alterações visuais e cefaleias. A síndrome de hiperprodução de prolactina (PRL) é denominada hiperprolactinemia, e é considerada uma alteração do eixo hipotálamo-hipofisário, apresentando diferentes etiologias: patológica (adenoma hipofisário), fisiológica (gestação, amamentação e estresse) e farmacológica (medicações com estrogênio, fármacos de ação central).^(4,5)

Ressalta-se, contudo, que o adenoma hipofisário proveniente de hiperprolactinemia acomete com maior frequência, geralmente, mulheres entre 20 a 50 anos, havendo ou não a sintomatologia.^(5,6)

Sendo assim, o presente artigo tem como foco relacionar o adenoma hipofisário (prolactinoma) com a produção excessiva de prolactina.

2. ADENOMA HIPOFISÁRIO

Os adenomas hipofisários (AH) são tumores benignos, localizados na adeno-hipófise (lobo anterior), decorrente da secreção excessiva de hormônios hipofisários. Estes adenomas estão confinados a uma sela túrcica e ao redor dos vasos sanguíneos, nervos e revestimentos do cérebro, não se disseminam para outras partes do corpo, porém há casos de adenomas invasivos com crescimento acelerado, prejudicando os tecidos adjacentes. Ambos os sexos podem apresentar essa patologia, indiferente da idade, sendo, contudo, mais comum na faixa etária de 20 a 50 anos.^(3,5,6)

A patogenia dos adenomas hipofisários segue desconhecida, constituindo o percentual de apenas 5% dos patógenos definidos pelas mutações genéticas. Portanto, a avaliação genética não é necessária para os pacientes com adenomas, com exceção daqueles que apresentam na família o histórico favorável ao surgimento da doença.⁽⁷⁾

A classificação dos adenomas respeita alguns critérios, sendo diversificado em pequenas lesões que não modificam o tamanho da glândula pituitária até tumores que invadem tecidos adjacentes. Basicamente, os critérios da classificação são: produção hormonal (funcionantes, não funcionantes), padrões moleculares, grau de invasão do tumor (microadenoma, macroadenoma), imuno-histoquímica.^(5,6)

A produção hormonal classifica o tumor de acordo com sua atividade de secreção hormonal, ou seja, clinicamente o tumor pode corresponder a tumor funcionante (apresenta a atividade hormonal) ou tumor não funcionante (apresenta a atividade hormonal reduzida). Os tumores funcionantes definem as síndromes de hipersecreção hipofisária, que condizem com a acromegalia, hiperprolactinemia, doença de Cushing e outros tumores raros, secretores de TSH e de gonadotrofinas.⁽⁸⁾

Já a classificação por grau de invasão do tumor, ou anatomorradiológica, define como sendo um microadenoma o tumor com diâmetro $\leq 10\text{mm}$, ao passo que o macroadenoma corresponde ao tumor com diâmetro $>10\text{mm}$ a $\leq 40\text{mm}$, e, por fim, o adenoma gigante, que é o tumor com diâmetro $>40\text{mm}$.^(4,9,10)

A classificação imuno-histoquímica identifica a produção hormonal realizada no citoplasma das células tumorais, esclarecendo a atividade funcional da maior parte dos adenomas.⁽⁶⁾

2.1. Prolactinoma

Os prolactinomas são adenomas hipofisários (AH) ou adenomas lactotróficos secretores de prolactina (PRL). São predominantes no sexo feminino, geralmente na idade fértil. Cerca de 95% dos casos classificados como adenomas hipofisários são microadenomas, que ocorrem em mulheres. No entanto, homens também podem apresentar tais adenomas hipofisários, porém, no sexo masculino, a predominância de adenomas hipofisários são macroadenomas, o que corresponde, aproximadamente, de 80% a 90% dos casos.^(5,11)

A síndrome de hiperprodução de prolactina, ou a hiperprolactinemia, é classificada em três categorias: fisiológica (gravidez, amamentação), farmacológica (uso de medicamentos) e patológica (prolactinoma).^(4,5,10,12)

Considerado a principal causa de hiperprolactinemia persistente, os prolactinomas se manifestam clinicamente nas mulheres com os sintomas e sinais de galactorreia, irregularidade menstrual, amenorreia, infertilidade, disfunção sexual, ganho de peso e osteoporose. Nos homens, a manifestação clínica se apresenta mediante ganho de peso, disfunção erétil, disfunção sexual, infertilidade, galactorreia e osteoporose.^(4,6,11-13)

O tamanho do adenoma lactotrófico está diretamente ligado à quantidade de prolactina secretada, ou seja, quanto maior o adenoma, maior a quantidade de prolactina secretada.

A prolactina é uma hormona com características moleculares e fisiológicas únicas, composta por 199 aminoácidos e peso molecular de 23-kDa.⁽³⁾ Pertence à família da somatotropina, e devido sua localização e estrutura de seus receptores executa uma determinada função biológica.⁽²⁾

A função primária da prolactina, em humanos, contribui para o desenvolvimento e maturação da mama durante a gravidez e prossegue com a produção de leite durante a lactação.^(3,12,14)

A secreção da prolactina é controlada pelo tônus inibitório de dopamina hipotalâmica por meio da ligação dos receptores tipo 2 aos neurônios túbero-hipofisário. A dopamina atua inibindo a transcrição e secreção da prolactina, expressão do gene da prolactina, e a proliferação dos lactotróficos. No entanto, pode ser estimulada a secreção de prolactina na inibição da dopamina hipotalâmica (bombesina, colecistocinina, neuropeptídeo, neurotensina, opioides), amamentação e peptídeo intestinal vasoativo.⁽²⁾

O receptor da prolactina é denominado receptor de citocinas de classe 1, e através das proteínas transmembranares, de passagem simples, traduzem sinais após a fosforilação por meio das quinases citoplasmáticas. O gene receptor da

prolactina situa-se no cromossomo 5p14.3 5p13.2, e integra em 8-9 éxons codificantes e 2 éxons não codificantes.⁽²⁾

Para permanecer com os níveis constantes de prolactina, é necessário um fluxo contínuo de dopamina, pois a prolactina atua na síntese, no metabolismo e na secreção da dopamina, que por sua vez age diretamente nos neurônios neuroendócrinos dopaminérgicos, fazendo com que haja, assim, a expressão dos receptores de prolactina. Estes neurônios permitem que a dopamina seja liberada na região perivascular da região eminente média, adentrando, deste modo, nos vasos mais longos e afetados da adeno-hipófise.⁽³⁾

Caso os níveis não permaneçam constantes, é possível verificar um aumento na prolactina, resultando na atividade dos neurônios TIDA, ou então a diminuição dos níveis circulantes de prolactina, que resulta no aparecimento da prolactinemia, exceto nos casos de gravidez, lactação ou na presença do prolactinoma.⁽²⁾

No ciclo menstrual, a secreção de prolactina permanece estável, com o discreto aumento na fase lútea; já no ritmo circadiano, a prolactina aumenta durante o período de sono noturno e diminui após o despertar.⁽¹¹⁾

2.2. Prolactinoma e gravidez

Na gravidez, uma das principais preocupações em relação ao uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos (AD) corresponde aos efeitos teratogênicos durante a vida embrionária. Para que não haja nenhuma alteração na estrutura ou função do conceito, indica-se o uso da cabergolina (CAB) em gestantes, sendo o mesmo classificado, por sua vez, na classe B pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Podem ocorrer também casos de crescimento tumoral durante a gravidez, porém 2,4% dos microadenomas possuem um aumento significativo que justifica uma intervenção na gravidez. Já para a gestante com macroprolactinoma clinicamente significativo, em torno de 21%, é sugerida a individualização do tratamento.⁽³⁾

No caso de as mulheres com prolactinoma que fazem tratamento com medicamentos agonistas dopaminérgicos vierem a engravidar, é feita, geralmente, a interrupção do uso da medicação, porém a paciente deve ser monitorada a cada trimestre da gravidez.^(4,8) Quando houver o crescimento do tumor após a interrupção da medicação, o tratamento deve ser retomado.^(4,8)

Para as mulheres com macroprolactinoma expansivo é indicado o uso de agonista dopaminérgico no período de um ano, para que ocorra a redução do tumor e que permaneça nos limites da sela túrcica antes de engravidar, sendo indicado o

tratamento cirúrgico quando o tratamento medicamentoso não está sendo eficaz.^(4,11)

2.3. Prolactinoma e contracepção

As mulheres com prolactinoma que não desejam engravidar podem fazer o uso de contraceptivos à base de estrogênio ou esquemas de estrogênio e progestina. Contudo, tais medidas contraceptivas são contraindicadas nos quadros clínicos de mulheres com macroprolactinoma apresentando a sintomatologia dos efeitos dos tumores capilares em massa, e nesses casos é indicado que a paciente seja submetida a exames de imagens para a confirmação do tumor.^(3,7)

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico para um possível prolactinoma deve consistir em história clínica, causas fisiológicas e patológicas, em que a paciente é submetida a uma triagem de exames, visando descartar outras possibilidades, como, por exemplo: insuficiência renal, insuficiência hepática crônica, gravidez, hipotireoidismo primário, convulsões e síndrome dos ovários policísticos. Após a confirmação dos resultados dos exames para prolactinoma, a paciente é direcionada para o tratamento correto.^(3,10)

De acordo com o protocolo do exame, é preconizada uma única coleta de prolactina sérica, com o objetivo de verificar os níveis de prolactina (PRL).⁽³⁾

No surgimento de possíveis dúvidas quanto ao diagnóstico, é necessário que haja a repetição do exame de dosagem de prolactina sérica em outro dia, fazendo, assim, duas coletas com intervalos entre 15 a 20 minutos, de tal forma que evite erros e estresse à secreção pulsátil da prolactina.^(10,15)

Podemos encontrar uma possível divergência entre o diagnóstico clínico e o diagnóstico bioquímico, cuja hiperprolactinemia assintomática pode ocorrer devido às altas concentrações de dímeros e polímeros de prolactina, que apresentam baixa bioatividade, fato que corresponde à macroprolactinemia.⁽⁸⁾

Os macroprolactinomas geralmente retratam uma prolactina sérica >400ng/mL, idem apresenta o diagnóstico clínico de déficit visual, dor de cabeça e imagens de crânio hipertensivo.⁽¹⁶⁾

Pode ocorrer também uma divergência entre o tamanho do tumor e as concentrações de prolactina, havendo uma dissolução secundária ao efeito “Hook” (efeito “gancho”), ou seja, a alta concentração de prolactina permite a capacidade de saturação dos anticorpos nos ensaios imunométricos, nos

quais são utilizados métodos que manuseiam duplo anticorpo para a realização da dosagem da prolactina. Desta forma, os níveis de hormônio fornecem o resultado extremamente elevado, podendo ocorrer a perda do segundo anticorpo a qual está vinculada ao excesso de antígeno, gerando um resultado erroneamente baixo (<100ng/mL). Contudo, o efeito “gancho” é solucionado com a pré-diluição do soro ou lavagem depois da incubação com o primeiro anticorpo.^(8,15)

Um efeito “gancho” não detectado pode gerar sérias consequências, como, por exemplo, resultar no diagnóstico errado e submeter, desta forma, o paciente com prolactinoma a intervenção cirúrgica desnecessária.^(10,12,14)

Existe, também, outro diagnóstico que necessita de atenção especial, pois é considerado como uma armadilha diagnóstica, conhecida no meio de análises clínicas como pseudoprolactinomas.⁽⁸⁾

Os pseudoprolactinomas são tumores não secretores que ocasionam o aumento discreto da secreção de prolactina pela hipófise normal residual pela pressão exercida da haste hipofisária, ou seja, os níveis de prolactina são pouco elevados (<100ng/mL) e diminuem drasticamente depois das doses baixas de medicamentos agonistas dopaminérgicos (AD).⁽⁸⁾

3.1. Diagnóstico clínico

A hipótese diagnóstica deve abranger qualquer paciente que apresente sinais e sintomas provenientes do surgimento de massa na região selar, como anormalidades no campo visual e diminuição da secreção de um ou mais hormônios produzidos pela glândula pituitária.^(4,10)

As mulheres apresentam uma queda na produção de estrogênio e progesterona no ovário, resultando na irregularidade menstrual (amenorreia/oligomenorreia), infertilidade, diminuição da libido, dispareunia, osteoporose, acne/hirsutismo e a galactorreia, sendo mais frequente em mulheres na pré-menopausa.^(4,10,16)

Os homens apresentam hipogonadismo hipogonadotrófico, manifestado pela diminuição da libido, disfunção erétil, infertilidade.^(10,16)

Tanto a ginecomastia (secundária ao hipogonadismo) quanto a galactorreia ocorrem raramente. A osteoporose, anemia e a perda da massa muscular, no entanto, podem aparecer manifestadas como causas secundárias do hipogonadismo.⁽¹⁶⁾

A testosterona e a dopamina são estimuladores para a interação sexual e dispõem de inibidores de prolactina, compondo-se de seis receptores no cérebro, medula espinhal e pênis. Quando o homem apresenta um quadro de

hipogonadismo hipogonadotrófico ocasionado pela hiperprolactinemia persistente, significa que as respostas sexuais estão sendo inibidas devido ao desequilíbrio da dopamina/serotonina, conhecido como efeito dopaminérgico, o que justifica a inibição do estímulo da testosterona.^(10,17)

3.2. Diagnóstico laboratorial

O exame de dosagem de prolactina sérica (PRL) estabelece que a coleta ideal seja feita pelo menos 1 hora após a alimentação e o despertar. O paciente não deverá realizar esforço físico nem manter relações sexuais durante as 24 horas que antecedem o exame, aguardando por 30 minutos antes de realizar a coleta. A coleta deverá ser realizada sem provocar estresse excessivo na punção venosa.^(4,16)

O diagnóstico de prolactinoma é fundamentado na presença de prolactina acima de 200ng/mL, considerando macroprolactinomas valores acima de 250ng/mL.⁽⁵⁾

O exame realizado no laboratório verifica a dosagem dos níveis séricos de prolactina, cujo nível sérico normal é inferior a 20ng/mL em homens e a 25ng/mL em mulheres. Os níveis de hiperprolactinemia estão relacionados com sua origem: de origem medicamentosa (estrógenos, medicamentos psicoativos) apresentando nível sérico até 100ng/mL, idiopática e microprolactinomas associados com prolactinoma apresentando nível sérico acima de 200ng/mL.⁽⁵⁾

O resultado de dosagem de prolactina sérica pouco elevada, de 20 ng/mL a 60ng/mL, exige uma confirmação, principalmente quando, clinicamente, não existe uma associação com a hiperprolactinemia laboratorial.⁽⁴⁾

Recomenda-se repetir o exame da dosagem da prolactina sérica após uma diluição de 1:100 em casos de tumores grandes com a hiperprolactinemia leve, e assim pode ser descartado um possível efeito “gancho”, bem como a distinção de prolactinomas grandes e adenomas não funcionantes.⁽¹⁵⁾

3.3. Diagnóstico etiológico

Após a confirmação do paciente com hiperprolactinemia, excluindo as causas secundárias (gestação, amamentação, insuficiência hepática e renal, hipotireoidismo primário, uso de medicamentos), o paciente é submetido a uma ressonância magnética (RM) da hipófise na região selar indicada. Tal exame é solicitado por possuir a capacidade de verificar estruturas no cérebro, devido a sua técnica altamente sensível, apresentando mínimas alterações nas doenças do sistema nervoso central (SNC).⁽⁶⁾

O critério de avaliação do diagnóstico na ressonância magnética se dá através de imagens, de modo a verificar a

morfologia das lesões, e o tamanho do tumor e visualizar o quiasma óptico. A ressonância pode detectar uma lesão menor que 1cm, denominada como microprolactinoma, e até mesmo uma lesão maior que 1cm, denominada macroprolactinoma.^(6,11)

Existe um questionamento na abordagem diagnóstica com relação à necessidade de uma ressonância magnética contrastante (MRI) com o grau da elevação da prolactina sérica, em que alguns pesquisadores recomendam a avaliação por ressonância magnética apenas quando o nível de prolactina sérica for >100ng/mL, e outros, por sua vez, indicam que seja realizada a ressonância para todos os pacientes com o nível persistentemente elevado de prolactina quando não existir a causa de hiperprolactinemia secundária indetectável.⁽¹³⁾

4. TRATAMENTO

O tratamento nos pacientes com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática tem o objetivo de restabelecer os valores normais de prolactina, a fertilidade, reestruturar o trato genital, interromper a galactorreia, controlar e reduzir a massa tumoral.⁽¹⁸⁾

O grupo de pacientes com microprolactinoma assintomático, ou pós-menopausa, não necessita de tratamento, pois raramente a microprolactina aumenta de tamanho, conforme sugerido pela própria Sociedade Brasileira de Endocrinologia. Porém, alguns autores defendem que o tratamento seja realizado nas mulheres na pós-menopausa, devido ao comprometimento dos ossos, ganhos de peso e a resistência à insulina.^(5,11)

Quando o tratamento se refere aos pacientes com macroprolactinoma, o objetivo fundamental consiste em reduzir e controlar o tamanho do tumor.⁽¹⁸⁾

É possível outro tipo de complicação no tratamento médico, decorrente da sela túrcica vazia, podendo vir a agravar os distúrbios visuais preexistentes, de tal modo que a deficiência visual é ocasionada pela tração do quiasma óptico em direção ao assoalho da sela pela haste hipofisária. A sela túrcica vazia secundária se desenvolve após o tratamento de radioterapia, ou durante o tratamento medicamentoso com agonistas dopaminérgicos.⁽¹⁹⁾

A diminuição gradual da dose medicamentosa de agonistas dopaminérgicos (AD), junto com a avaliação sistemática do campo visual, é considerada uma tentativa de tratamento médico, cujo objetivo é de recuperar a visão do paciente.⁽¹⁹⁾

Existem três modelos terapêuticos: medicamentoso, cirúrgico e radioterápico.⁽¹⁵⁾

4.1. Tratamento medicamentoso

O uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos (AD) é considerado padrão-ouro dos prolactinomas, atuando de modo a normalizar os níveis de prolactina (PRL) e reduzindo a massa tumoral em grande número de pacientes⁽²⁾. Dentre esses medicamentos, os que se apresentam como sendo os mais eficazes são, por sua vez, a cabergolina (CAB) e a bromocriptina (BRC).^(4,11)

A cabergolina, um agonista específico do receptor D2 da dopamina, é o fármaco de primeira escolha em razão de sua maior eficácia e efeito colateral menos frequente. Dispõe do período de meia-vida longa, sendo administrada, semanalmente, com a dosagem de 1mg a 2mg, porém a dosagem na primeira semana de tratamento equivale a 0,25mg. Há casos, no entanto, em que a dosagem ingerida apresenta-se acima de 3mg/semana.⁽⁴⁾

A bromocriptina dispõe do período de meia-vida curto, sendo administrada 2 a 3 vezes ao dia, com a dosagem de 2,5mg a 15mg, não excedendo 7,5mg/dia. Para minimizar os efeitos colaterais, o paciente inicia o tratamento com a dosagem de 1,25mg na primeira semana.⁽⁴⁾

O uso da cabergolina normaliza em 85% dos casos os níveis de prolactina, reduzindo a massa tumoral em 80% dos casos, ao passo que o uso da bromocriptina normaliza em 80% dos casos os níveis de prolactina, em 80% dos casos de microprolactinomas e 70% dos casos de macroprolactinomas.⁽¹¹⁾

Os efeitos colaterais são similares entre os medicamentos, porém os sintomas apresentam-se mais frequentes quando utilizada a bromocriptina, fato este que justifica a superioridade de escolha da cabergolina para atuar no tratamento da hiperprolactinemia. Dentre os possíveis sintomas ocasionados pela utilização do medicamento, pode-se citar que o paciente pode vir a apresentar o quadro clínico de cefaleia, náusea, fadiga, vômitos e hipotensão postural.⁽¹¹⁾

Ainda é discutido se a cabergolina está associada ao risco de valvulopatia clinicamente significativa em pacientes com prolactinoma. Contudo, de acordo com estudos recentes, o uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos indica que o risco é significativo em pessoas com a doença de Parkinson, e não apresenta risco significativo em pessoas com hiperprolactinemia.⁽¹²⁾

A maioria dos pacientes com prolactinoma responde positivamente à dosagem semanal de 2mg de cabergolina, e apenas uma porcentagem de 15% a 20% dos pacientes exige uma dosagem mais elevada da medicação para atingir a normalidade.⁽¹²⁾

Para verificar se há anormalidades valvulares, é necessária a realização do exame ecocardiograma anual para os pacientes submetidos a doses elevadas do medicamento.⁽¹²⁾

Portanto, a cabergolina, é o medicamento inicial para causa tumoral microprolactinoma e macroprolactinoma e causa idiopática, indicando-se o uso da bromocriptina apenas para mulheres hiperprolactinêmicas com infertilidade e que desejem engravidar.⁽¹¹⁾

Embora os medicamentos agonistas dopaminérgicos apresentem um resultado de aceitação favorável, há um grupo de pacientes, de 5% a 10%, que se apresenta resistente a qualquer um desses medicamentos agonistas dopaminérgicos. Assim, os prolactinomas resistentes são aqueles que não atingem concentrações normais de prolactina e que não reduzem de 30% a 50% no tamanho do tumor, mesmo fazendo o uso da medicação em doses máximas toleradas.⁽¹⁵⁾

4.2. Tratamento cirúrgico

A cirurgia é indicada para pacientes sem normalização dos níveis de prolactina, mesmo fazendo uso de agonistas dopaminérgicos (AD), bem como para pacientes com macroprolactinomas que apresentam deficiência visual e compressão quiasmática sem melhora rápida após o início do tratamento clínico. Desta forma, a cirurgia visa realizar a retirada parcial da massa tumoral, o que pode provocar, posteriormente, uma resposta eficaz no tratamento com fármacos agonistas dopaminérgicos.^(4,10,11)

As complicações cirúrgicas mais comuns são, respectivamente, meningite, deficiências hormonais e vazamento de líquido cefalorraquidiano.⁽⁹⁾

4.3. Tratamento radioterápico

A radioterapia é indicada para controlar o crescimento de tumores agressivos ou prolactinomas malignos, que, por sua vez, não responderam de forma positiva à terapêutica dos agonistas dopaminérgicos (AD) e à cirurgia. Os níveis normais de prolactina sérica são atingidos em uma parcela de 31,4% dos casos clínicos.⁽¹⁰⁾

O tratamento radiológico submete o paciente à radiação, podendo culminar em efeitos colaterais adversos, como, por exemplo, o hipopituitarismo, disfunção neurológica, lesão do nervo óptico, isquemia cerebral e neoplasias secundárias.^(10,11)

4.4. Interrupção do tratamento

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia recomenda que os pacientes com prolactinoma tratados com medicamentos

agonistas dopaminérgicos (AD), no período menor que dois anos, apresentando níveis normais de prolactina sérica e ausência de um remanescente tumor, podem ter a suspensão do tratamento.⁽³⁾

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipófise, ou glândula pituitária, é a principal glândula do corpo humano, podendo ser dividida em lobo anterior, ou adeno-hipófise, e lobo posterior, ou neuro-hipófise.

A adeno-hipófise controla a liberação e inibição de vários hormônios, como a prolactina (PRL), que, por sua vez, quando secretada em excesso, causa a hiperprolactinemia de diferentes etiologias, como, por exemplo: patológica (adenomas hipofisários), farmacológica (uso de medicamento com estrogênios) e fisiológica (gestação, amamentação).

O adenoma hipofisário (AH) proveniente da hiperprolactinemia, e denominado prolactinoma, é encontrado, predominantemente, em pacientes do sexo feminino em idade fértil. Dentre os sintomas e sinais apresentados, pode-se citar galactorreia, irregularidade menstrual, amenorreia, infertilidade, disfunção sexual, ganho de peso e osteoporose.

A secreção da prolactina é controlada pelo tônus inibitório de dopamina hipotalâmica, que atua inibindo a transcrição e secreção da prolactina.

O prolactinoma apresenta um crescimento lento, com manifestações tardias e diversificadas, dificultando o diagnóstico da doença. Os exames laboratoriais, que consistem na dosagem do hormônio, e os exames de imagem, como ressonância magnética e tomografia computadorizada, bem como as condições clínicas apresentadas pelo paciente, são fundamentais para confirmação do diagnóstico de prolactinoma.

O modelo terapêutico para prolactinoma tem o objetivo de restabelecer a fertilidade, reestruturar o trato genital, interromper a galactorreia, controlar e reduzir a massa tumoral.

Os tratamentos podem ser medicamentosos, cirúrgicos e radioterápicos, sendo escolhido o meio mais eficaz, de acordo com o quadro clínico da paciente em questão.

O tratamento medicamentoso é realizado à base de agonista dopaminérgico, tendo como padrão-ouro a cabergolina (CAB), visto que corresponde a um medicamento eficaz para tratar esse tipo de tumor, além de apresentar efeitos colaterais reduzidos ao paciente.

Para os pacientes que, por algum motivo, não apresentam normalização dos níveis de prolactina, mesmo fazendo uso de agonista dopaminérgico, o tratamento indicado é que se recorra à cirurgia para a retirada parcial da massa tumoral.

E, por fim, o tratamento radioativo, ou a radioterapia, é indicado para os pacientes que apresentam tumores agressivos ou prolactinomas malignos. É válido ressaltar que esse tipo de tratamento, por sua vez, culmina na exposição do paciente a possíveis efeitos colaterais adversos, como, por exemplo, o hipopituitarismo e a isquemia cerebral.

6. REFERÊNCIAS

1. Drummond JB, Martins JCT, Soares MMS, Pimentel Dias EP. Alterações da haste hipofisária e suas implicações clínicas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003 Aug;47(4):458-66. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abem/v47n4/a18v47n4.pdf>
2. Guelho D, Gomes L, Paiva I, Carrilho F. Prolactina e metabolismo – uma perspectiva diferente de uma hormona multifuncional. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2016 May;11(2):268–76. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646343916000195>
3. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, et al. Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(1):110-21. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im161w.pdf>
4. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria no. 1160, de 18 de novembro de 2015. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da hiperprolactinemia. *Diário Oficial da União* 26 abril 2010; seção 1. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/Hipeprolactinemia---PCDT-Formatado-.pdf>
5. Santos HF, Lourenço IA, Safad GMVV, Nogueira LR. Disfunção do hormônio hipofisário prolactina, que leva ao desenvolvimento do adenoma hipofisário (prolactinoma) e peculiaridades do tratamento. *Infarma.* 2008;20(3,4):7-9. Disponível em: [http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=viewFile&path\[\]=387&path\[\]=376](http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=viewFile&path[]=387&path[]=376)
6. Mendes BB, Bastos LG, Carneiro CC. Adenoma hipofisário: correlação clínica, laboratorial e radiológica. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações.* 2015 Jul;13(1):256-69. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5106752>
7. Mark E, Molitch MD. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *The Journal of the American Medical Association.* 2017 Feb;7;317(5):516-24. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28170483/>
8. Freire DS. Tumores e nódulos hipofisários. *Medicinanet*, 2009. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1889/tumores_e_nodulos_hipofisarios.htm
9. Song SH, Lee J, Kim DS. Macroprolactinoma in a young man presenting with erectile dysfunction. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine.* 2019 Dec;46(4):202–5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6919204/>
10. Gil MSM, Manavela M, Alfieri A, Ballarino MC, Chervin A, Danilowicz K, et al. Prolactinomas: evolution after menopause. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(1):42-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/aem/v60n1/0004-2730-aem-60-1-0042.pdf>
11. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014 Mar;58(2):118-23. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abem/v58n2/0004-2730-abem-58-2-0118.pdf>
12. Gonzaga MFM. Prolactinomas resistentes aos agonistas da dopamina: estudo de série de casos. Brasília. Tese [Mestre em Ciências da Saúde] – Universidade de Brasília UnB; 2016. Disponível em: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/22194/1/2016_MariadeF%c3%a1timadeMagalh%c3%a3esGonzaga.pdf

13. Clavijo CAL, Maya JEG, Flórez REH, Gutiérrez DLP. Características clínicas y presencia de prolactinoma en mujeres con hiperprolactinemia. *latreia*. 2016 Jul;29(3):292-300. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v29n3/0121-0793-iat-29-03-00292.pdf>
14. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(1):9-22. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abem/v58n1/0004-2730-abem-58-1-0009.pdf>
15. Aguirre MA, Luna M, Reyes Y, Zerpa Y, Vielma M. Diagnóstico e tratamento da hiperprolactinemia. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2013 Feb;11(1):26-38. Disponível em: <http://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v11n1/art05.pdf>
16. Samperi I, Lithgow K, Karavitak N. Hyperprolactinaemia. *Jornal Clinical Medicine*. 2019 Dec;8(12):2203. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947286/>
17. Devoto EC, Aravena LC. Hiperprolactinemia y disfunción sexual en el varón. *Rev. Chil. Endocrinol. Diabetes* 2015;8(1):25-31. Disponível em: http://www.revistasoched.cl/1_2015/4.pdf
18. Nunes VS, Vicentini HC, Padovani CR, Nogueira CR, Vilar L. Electronic survey of management of hyperprolactinemia in Brazil: Endocrinologists versus gynecologists. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2017 Jul;54(3):124-9. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v54n3/v54n3a03.pdf>
19. Berriel MRS, Lima GAB, Melo ASA, Santos MLV, Rahhal H, Taboada GF. Prolactinomas may have unusual presentations resulting from massive extrasellar tumor extension. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 May;74(7):544-8. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/anp/v74n7/0004-282X-anp-74-07-0544.pdf>
20. Prabhu S. Pituitary adenomas: what are the key features? What are the current treatments? Where is the future taking us?. *World Neurosurg*. 2019 Jul;127:695-709. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875019306813>