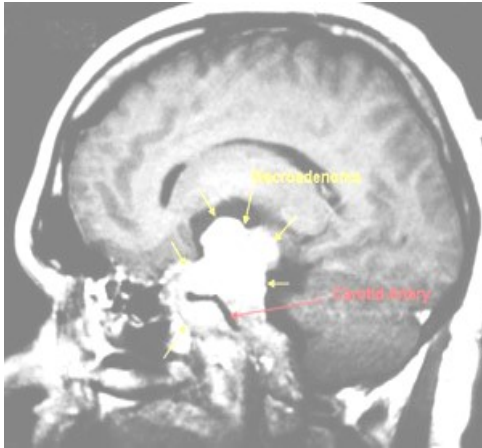


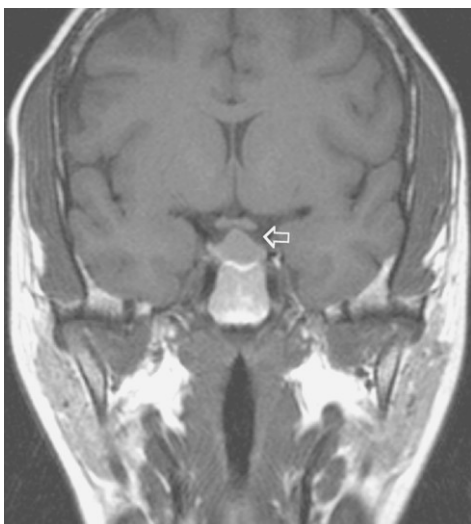
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA



MARCELA NOGUEIRA CAMILO  
RAFAELLA DE BRITO LADEIA



EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM PROLACTINOMA TRATADOS COM  
CABERGOLINA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO NO  
PERÍODO DE 2003 A 2007



Belém  
2009

MARCELA NOGUEIRA CAMILO  
RAFAELLA DE BRITO LADEIA

EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM PROLACTINOMA TRATADOS COM  
CABERGOLINA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO NO  
PERÍODO DE 2003 A 2007

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para  
obtenção de grau no curso de Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.  
Orientador: Prof. Ms. Teiichi Oikawa.

Belém  
2009

MARCELA NOGUEIRA CAMILO  
RAFAELLA DE BRITO LADEIA

EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM PROLACTINOMA TRATADOS COM  
CABERGOLINA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO NO  
PERÍODO DE 2003 A 2007

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção de grau no curso de Medicina  
pela Universidade Federal do Pará.

BANCA EXAMINADORA

---

Orientador

---

Nome/Instituição

---

Nome/Instituição

Aprovado em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Conceito \_\_\_\_\_

Belém  
2009

A Deus, não só pela realização desse trabalho, mas também por todas as graças concedidas em minha vida.

À minha maravilhosa família, que mesmo distante sempre esteve presente em todos os momentos, e que mesmo não tendo a oportunidade de acompanhar de perto essa jornada, contribuiu com apoio moral e financeiro.

Ao meu namorado, Rodrigo Rocha, pelo seu companheirismo durante todo esse tempo.

À minha parceira de TCC, Rafaella Ladeia, com quem compartilhei horas e horas de muito trabalho e estudo, agradeço pela amizade, companheirismo e dedicação na realização desse projeto.

Aos amigos e a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram de alguma forma para a concretização desse trabalho.

**Marcela Nogueira Camilo.**

A Deus, o meu senhor e mestre, guiador dos meus passos e iluminador da minha vida. Aos meus pais Neto e Magda, pela dedicação e amor incondicional. Aos meus irmãos Cláudio e Lucas pela amizade e companheirismo. Aos meus avós, base de toda essa linda família. Ao meu companheiro Daniel, pela cumplicidade, amor e paciência. Aos meus amigos e familiares pela força e apoio. Aos amigos da faculdade, em especial à amiga e parceira de TCC Marcela, pelo carinho e companhia durante toda essa longa jornada. A todos vocês dedico essa vitória! Obrigada!

**Rafaella de Brito Ladeia.**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Teiichi Oikawa, pelo auxílio na orientação deste trabalho;

À Dra. Simone Conde, por sua paciência e disponibilidade em nos prestar sua valiosa ajuda na correção do TCC;

À Professora Silvia Bahia pelo apoio e valiosos conselhos;

Aos funcionários do DAME do Hospital Universitário João de Barros Barreto, por ter facilitado o acesso aos prontuários;

A todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho.

“O futuro tem muitos nomes: para os fracos, é o inalcançável;  
para os temerosos, o desconhecido; para os valentes, é oportunidade.”

Victor Hugo

## RESUMO

Os prolactinomas são adenomas lactotróficos constituindo o tipo mais freqüente de adenoma hipofisário hiperfuncionante. O tratamento do prolactinoma é feito principalmente com os agonistas dopaminérgicos. A cabergolina (CAB) é um agonista dopaminérgico derivado do ergot com longa ação após administração oral, que já tem demonstrado ser de utilidade para o tratamento da hiperprolactinemia. Objetivos: analisar a evolução clínica de pacientes com prolactinoma tratados com CAB no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), em Belém-PA. Trata-se de um estudo transversal, observacional realizado através da análise de 56 prontuários de pacientes matriculados no HUIBB, no período de 2003 a 2007. As variáveis estudadas foram: idade, sexo, período ocorrido entre o aparecimento do primeiro sintoma e o diagnóstico de prolactinoma, os sinais e os sintomas apresentados, dados laboratoriais sobre a hiperprolactinemia e a evolução dos mesmos, tamanho do prolactinoma, tempo de tratamento com a CAB e os efeitos clínicos, laboratoriais e radiológicos relacionados à administração da droga, assim como alguns aspectos relacionados à farmacologia (dose, efeitos colaterais, tempo de tratamento, adesão ao tratamento). O presente estudo obteve aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do referido hospital. Resultados: houve maior prevalência do sexo feminino numa proporção de 7:1. Os sinais e sintomas mais frequentes ao diagnóstico foram a galactorréia (80,3%), a cefaléia (73,21%), a amenorréia (69,64%) e outras alterações sexuais (48,21%). Todos os pacientes fizeram dosagem de prolactina e realizaram algum exame de imagem (Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética). A dose de CAB variou de 0,25 a 1,0 mg/semanal em 55,36% dos casos, por um tempo de tratamento de 1 a 2 anos em 42,86% e mais de 2 anos em 33,93% dos pacientes. 17,86% apresentaram efeitos colaterais com o uso da droga. Houve normalização da prolactinemia em 60,71% e constatou-se redução da prolactinemia em todos os pacientes. Observou-se ainda, melhora da galactorréia (84,44%), sintomas sexuais (81,82%), amenorréia (69,23%) e outros sintomas (80,36%). Conclui-se, portanto, que os pacientes apresentaram uma boa evolução clínica e laboratorial e que a CAB vem surgindo como importante alternativa no tratamento clínico dos prolactinomas.

Palavras-chave: Prolactinoma, Prolactinemia, Cabergolina, Bromocriptina.

## ABSTRACT

Prolactinomas are the most frequent pituitary tumors. The prolactinoma's treatment is mainly done with the dopaminergic agonist. Cabergoline (CAB) is a long-acting ergoline dopaminergic agonist for oral administration, already described as a useful drug for hyperprolactinemia therapy. This study aims to analyze the clinical's evolution about patients with prolactinoma treatise with cabergoline in the Hospital's University João of Barros Barreto (HUJBB), in Belém-PA. It's a transversal and observational study realized through the analysis of 56 patient's registers matriculated in HUJBB, at the period of 2003 to 2007, across of register's research. The variables studied were: age, sex, time between the first symptom and diagnostic, symptoms and signals presented, laboratorial's data about hyperprolactinemia and its evolution, size of prolactinoma,, time of treatment with CAB and the clinicals, laboratorials and radiologic's effects related to the administration of CAB, as well as some aspects of the drugs' pharmacology. This study passed the CEP of HUJBB. Results: Prevalence of feminine sex at the proportion of 7:1; symptoms most frequent in diagnostic were: galactorrhea (80.3%), head-ache (73,21%), amenorrhea (69,64%), and others sexual's symptoms (48,21%). All of the patients makes dosage of prolactine and realized too a test of image (RNM or/and TC); The dosage of Cabergoline varied of 0,25 to 1,0 mg/week in 55,36% of the cases, on the time of treatment of one to two years in 42,86% of the cases, and more two years on 33,93%. 17,83% of the patients presented collateral's effects with the treatment of the drug. Serum prolactin's levels normalized in 60,71% of the cases and reduced the prolactnemia in all of patients. Observed yet betterment of galactorrhea (84,44%), sexual symptoms (81,82%), amenorrhea (69,23%) and other symptoms (80,36%). Concluded that the patients presented a good clinical and laboratorial evolution, and that the CAB is emerging as the important alternative in the treatment of prolactinomas.

Key-Words: Prolactinoma, Prolactinemia, Cabergoline, Bromocriptine

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
3. OBJETIVOS.....	32
4. METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODO).....	33
5. RESULTADOS.....	35
6. DISCUSSÃO.....	49
7. CONCLUSÃO.....	56

REFERÊNCIAS

APÊNDICES

ANEXOS

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- GRÁFICO 1-** Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com o sexo. ....36
- GRÁFICO 2-** Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com o tempo decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico.....37
- GRÁFICO 3** - Distribuição dos indivíduos de acordo com os exames utilizados para diagnóstico.....39
- GRÁFICO 4-** Distribuição dos pacientes com prolactinoma antes do início do tratamento com cabergolina de acordo com o tamanho da massa tumoral em mm..... 40
- GRÁFICO 5** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com a dose semanal de cabergolina em mg.....42
- GRÁFICO 6** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma de acordo com a boa adesão ao tratamento com cabergolina.....43
- GRÁFICO 7** - Motivos da não adesão ao tratamento com cabergolina.....44
- GRÁFICO 8** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com os efeitos colaterais.....44
- GRÁFICO 9** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com a redução dos níveis séricos de prolactina.....46
- GRÁFICO 10** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com a normalização dos níveis séricos.....46
- GRÁFICO 11** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com a redução da massa tumoral.....47

**GRÁFICO 12** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com a melhora dos outros sinais e sintomas.....**48**

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ACTH** – Hormônio Adrenocorticotrófico

**AD** – Agonista Dopaminérgico

**BRC** – Bromocriptina

**CAB** ou **CBG** – Cabergolina

**CEP** – Comissão de Ética em Pesquisa

**DM** – Diabetes Mellitus

**D2R** – Receptor D2

**ES** – Estrógeno

**FGF** – Fibroblast growth factor (fator de crescimento de fibroblasto)

**FSH** – Hormônio Folículo-Estimulante

**GH** – Hormônio do crescimento

**GnRH** – Hormônio Liberador de Gonadotrofinas

**HUJBB** – Hospital Universitário João de Barros Barreto

**IgG** – Imunoglobulina G

**LH** – Hormônio Luteinizante

**LHRH** – Hormônio Liberador do Hormônio Luteinizante

**MMII** – Membros Inferiores

**PCNA** – Proliferating Cell Nuclear Antigen (antígeno nuclear de proliferação celular)

**PEG** – Polietilenoglicol

**PRF** – Prolactin-releasing factor (fator de liberação da prolactina)

**PRL** – Prolactina

**PRLR** – Receptor específico da Prolactina

**PTTG** – Pituitary Tumor Transforming Gene

**RNM** ou **RM** – Ressonância Nuclear Magnética

**TAC** ou **TC** – Tomografia Axial Computadorizada

**TSH** – Hormônio Tireotrófico



## 1. INTRODUÇÃO

A hiperprolactinemia, definida como a elevação persistente dos níveis séricos de prolactina (PRL), é a desordem endócrina mais comum do eixo hipotalâmico-hipofisário. Afeta mais mulheres que homens e tem prevalência de 0,4 a 17% (NALIATO; FARIAS; VIOLANTE, 2005).

O diagnóstico diferencial de hiperprolactinemia inclui várias situações clínicas fisiológicas (gravidez, lactação, estresse, exercícios) e condições patológicas (BEN; HNASKO, 2001). Entre as causas patológicas, as etiologias mais comuns são os prolactinomas e o uso de drogas antagonistas da dopamina. Outras causas patológicas de hiperprolactinemia são síndrome dos ovários policísticos, hipotireoidismo, falência adrenal, cirrose hepática, insuficiência renal crônica, lesões cerebrais e adenomas não-funcionantes da hipófise (DUARTE et al., 2008).

Os prolactinomas são adenomas lactotróficos constituindo o tipo mais freqüente de adenoma hipofisário hiperfuncionante. Representa cerca de 30% de todos os adenomas hipofisários clinicamente reconhecidos (ROBBINS; COTRAN, 2005). Ocorre mais frequentemente em mulheres de 20 a 50 anos. A prevalência no sexo masculino é pequena, sendo que o diagnóstico é feito mais rapidamente em mulheres do que em homens (BEREZIN; SHIMON; HADANI, 1995, apud GISELE et al., 2003).

O prolactinoma causa aumento na produção de PRL causando a hiperprolactinemia. As principais manifestações clínicas da hiperprolactinemia são: galactorrêia, ginecomastia, amenorréia, infertilidade, diminuição da libido, dispareunia, impotência sexual, osteoporose, cefaléia e hirsutismo. (VILAR et al., 1999).

O diagnóstico de um prolactinoma é feito pela elevação persistente da PRL (em geral, os valores são superiores a 100 ng/ml) acompanhada pela sua visualização, na maioria dos casos, numa ressonância nuclear magnética (RNM) e/ou tomografia axial computadorizada (TAC). Atualmente considera-se a RNM como o melhor exame uma vez que permite obter imagens mais detalhadas (SOCIEDADE PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA DIABETES E METABOLISMO, 2004).

Tumores menores que 10mm são classificados como microprolactinomas, e aqueles a partir de 10mm, como macroprolactinomas (NALIATO; FARIAS; VIOLANTE, 2005). Classicamente, níveis séricos de prolactina maior que 200 ng/ml são relacionados a macroprolactinomas (DUARTE et al., 2008).

O tratamento do prolactinoma é feito principalmente com os agonistas dopaminérgicos (AD), que atuam inibindo diretamente a secreção de PRL pelos lactotrófos. (VILAR, et al., 1999). Dentre as drogas dopaminérgicas, a bromocriptina (BRC) é a medicação mais utilizada em todo o mundo e o acompanhamento de pacientes em longo prazo com esta medicação tem comprovado sua eficácia tanto na reversão das alterações gonadais ligadas à hiperprolactinemia como na redução dos adenomas hipofisários (WAJCHENBERG. 1992). No entanto, cerca de 5 a 18% dos pacientes são considerados resistentes à BRC, ou porque não apresentam redução tumoral ou porque não atingem a reversão das alterações hormonais dependentes da hiperprolactinemia (PELLEGRINI et al.; 1989).

Além disso, a intolerância persistente à BRC leva à interrupção do tratamento em outros 10% dos pacientes, aproximadamente (WAJCHENBERG, 1992).

Por causa disso, novos agonistas dopaminérgicos têm sido desenvolvidos nos últimos anos, dentre eles, a cabergolina (CAB), administrada por via oral e com longa ação, tem mostrado melhor tolerância e eficácia quando comparada à BRC (WEBSTER et al.; 1994). Possui ainda a grande vantagem de poder ser administrada apenas uma a duas vezes por semana, enquanto os demais agonistas requerem uma a três tomadas diárias. (VILAR, et al., 1999).

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### A Hipófise

A hipófise é uma glândula essencial para o organismo humano. Tamanha a sua importância para a regulação de todos os sistemas, órgãos, partes e tecidos do corpo humano, que logo na metade da quarta semana de gestação inicia-se seu surgimento a partir de um divertículo denominado bolsa de Rathke do teto ectodérmico (MUSOLINO; PASSOS, 2005).

A hipófise, também denominada pituitária, é uma pequena glândula que está repousada na cavidade do osso esfenoide, a sela túrcica, com relação próxima ao quiasma óptico, lobos temporais e parietais. É conectada ao hipotálamo pelo pedículo hipofisário. Está localizada em uma área bastante restrita e limitada por tecido extremamente vital, o encéfalo, ao lado de estrutura óssea vizinha, de difícil acesso (FONSECA et al., 2001).

Do ponto de vista fisiológico, a hipófise é constituída por duas partes distintas: a hipófise anterior, também conhecida como adeno-hipófise, e a hipófise posterior, também conhecida como neuro-hipófise. Entre essas duas porções, existe a parte intermédia, quase ausente no ser humano, mas muito maior e muito mais funcional em alguns animais inferiores (GUYTON; HALL, 2002).

A hipófise anterior secreta seis hormônios peptídicos importantes, bem como vários hormônios de menor importância, enquanto a hipófise posterior secreta dois hormônios peptídicos importantes. A prolactina é secretada pelas células lactotróficas (mamotróficas), que são encontradas em quantidades abundantes na adeno-hipófise, e promove o desenvolvimento da glândula mamária e a produção de leite. O número de células lactotróficas aumenta durante a gravidez, provavelmente sob a influência do estrogênio (ES) (GUYTON; HALL, 2002).

A molécula da prolactina apresenta uma série de semelhanças com as moléculas do hormônio de crescimento e do hormônio lactogênico placentário, sugerindo que resultaram da evolução de um ancestral comum (LINHARES, 1993).

A prolactina humana é um hormônio heterogêneo, e as principais formas circulantes são um monômero com 199 aminoácidos e peso molecular em torno de 23kDa, um dímero com peso molecular em torno de 45kDa (*big prolactin*) e a forma de alto peso molecular, com 150-170kDa (*big big prolactin*), usualmente conhecida como macroprolactina. Em geral, a *big big prolactin* consiste de um complexo antígeno-anticorpo de PRL monomérica e imunoglobulina G (IgG) (VILAR; NAVES; GADELHA, 2003).

### **Regulação da secreção de prolactina**

A PRL é sintetizada por lactotrófos da hipófise anterior. Após sua liberação na corrente sanguínea, é transportada até atingir suas células-alvo, quando se liga a receptores específicos (PRLR) localizados na membrana plasmática das mesmas (MUSOLINO; PASSOS, 2005). Os PRLR pertencem à família dos receptores hematopoiéticos, que inclui receptores de hormônio do crescimento (GH), de algumas citocinas e de alguns fatores de crescimento (BEN; HNASKO, 2001).

A secreção da prolactina pode sofrer influência de diversos fatores, tanto estimulatórios como inibitórios. A dopamina, produzida pelos neurônios túbero-infundibulares hipotalâmicos, é o principal fator de controle, exercendo inibição tônica sobre a secreção de prolactina (MUSOLINO; PASSOS, 2005). A dopamina atua sobre os receptores D2 nos lactotrófos (RANG et al., 2004).

Esse fator inibitório formado no hipotálamo é transportado até a adeno-hipófise pelo sistema porta-hipotálamo-hipofisário. Esse fator é denominado hormônio de inibição da prolactina, e pode diminuir a secreção de prolactina por até dez vezes. Por conseguinte, a lesão do hipotálamo ou o bloqueio do sistema porta-hipotálamo-hipofisário frequentemente aumentam a secreção de prolactina (GUYTON; HALL, 2002).

A sucção constitui o principal estímulo para a liberação de prolactina. Os reflexos neurais provenientes da mama podem estimular a secreção de um fator de liberação da prolactina (PRF, prolactin-releasing factor) do hipotálamo. Os estrogênios aumentam tanto a secreção de prolactina quanto a proliferação dos lactotrófos através da liberação do neuropeptídeo galanina por um subgrupo de lactotrófos (RANG et al., 2004).

Os antagonistas da dopamina (utilizados principalmente como agentes antipsicóticos) são potentes estimulantes da liberação de prolactina. Ao contrário, os agonistas da dopamina suprimem a liberação de prolactina (RANG et al., 2004).

### **Ações da prolactina**

A prolactina atua através de receptores específicos. Existem pelo menos três variantes desses receptores, que estão amplamente distribuídas no organismo, não apenas na glândula mamária, como também em todo o cérebro e no ovário, coração e pulmões (RANG et al., 2004).

A prolactina é mais bem conhecida pelos seus efeitos sobre a glândula mamária; todavia, exerce também outras ações não relacionadas, incluindo a estimulação da mitogênese nos linfócitos. Há algumas evidências de que a prolactina também pode desempenhar um papel na regulação das respostas imunes (RANG et al., 2004).

Entre as ações da PRL, aquelas relacionadas aos processos reprodutivos representam o maior grupo. Nele, podemos incluir as ações da PRL na glândula mamária, que é responsável pela síntese das proteínas do leite, lactose e lípidos, os principais componentes do leite. Além disso, em mamíferos, a PRL inibe a síntese de estrógeno. Por isso, mulheres com excesso de prolactina podem apresentar como principais sintomas galactorréia, redução da libido e amenorréia (MUSSOLINO; PASSOS, 2005).

Há também a possibilidade de que participe na regulação da água e metabolismo eletrolítico. Tal foi sugerido, por exemplo, no controle do volume de líquido amniótico, no qual seus níveis são cerca de 50 vezes maiores que os da circulação materna e fetal (LINHARES, 1993).

A prolactina é um hormônio normalmente presente em pequenas quantidades na corrente sangüínea tanto de homens quanto de mulheres. A principal função da prolactina nas mulheres consiste em controlar a produção de leite. Por ocasião do parto, quando o nível sangüíneo de estrogênio cai, a concentração de prolactina aumenta, e inicia-se a lactação. A manutenção da lactação depende da sucção, e estimula uma secreção reflexa de prolactina por

vias neurais, produzindo um aumento de 10 a 100 vezes dentro de 30 minutos (RANG et al., 2004).

A prolactina, juntamente com outros hormônios, é responsável pela proliferação e diferenciação do tecido mamário durante a gravidez. Também tem a capacidade de inibir a secreção do hormônio luteinizante (LH) e do folículo-estimulante (FSH) pela hipófise, que são os hormônios que agem estimulando as gônadas (testículo e ovário). Esse é um dos motivos pelos qual a ovulação geralmente não ocorre durante a amamentação, e acredita-se que constitua um mecanismo contraceptivo natural (HIPERPROLACTINEMIAS..., 1995).

De acordo com uma hipótese bastante atraente, a elevada concentração pós-natal de prolactina reflete a sua função biológica como hormônio “parental”. Certamente, o ato de cuidar da ninhada e a atividade de construção dos ninhos podem ser induzidos em aves através de injeções de prolactina, podendo-se induzir um comportamento “parental” equivalente em camundongos e coelhos. É bastante interessante pensar que seria possível a existência de uma ação semelhante nos seres humanos, embora essa idéia seja hipotética (RANG et al., 2004).

### **Causas de hiperprolactinemia**

Existem várias possíveis causas de hiperprolactinemia que se enquadram em três principais categorias: fisiológicas, farmacológicas e patológicas. Além disso, a hiperprolactinemia pode surgir quando há um predomínio no soro da macroprolactina, condição conhecida como macroprolactinemia (VILAR; NAVES; GADELHA, 2003).

As causas fisiológicas de hiperprolactinemia mais importantes são a gravidez e a amamentação. Além disso, no estresse, exercício e sono, ocorre liberação de um ou mais fatores liberadores da prolactina, com conseqüente elevação dos níveis séricos do hormônio (VILAR; NAVES; GADELHA, 2003). Há um ritmo diário na secreção da prolactina, com suas taxas elevando-se durante o sono, mesmo em cochilos durante o dia (LINHARES, 1993).

Várias classes de drogas podem causar hiperprolactinemia. Algumas drogas comumente usadas na prática clínica são antagonistas dos receptores de dopamina, e causam

aumento da prolactina por esse mecanismo. Essas drogas incluem a metoclopramida e domperidona (medicamentos geralmente utilizados para tratamento sintomático de quadros de vômitos e náuseas); fenotiazinas, haloperidol, risperidona e butirofenonas (drogas utilizadas como antipsicóticos e sedativos) (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

As drogas metildopa e reserpina, utilizadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, também podem provocar aumento de prolactina por redução da atividade da dopamina. O verapamil, outro medicamento utilizado como anti-hipertensivo, também pode causar hiperprolactinemia, mas o mecanismo ainda não está bem esclarecido. O estrógeno, hormônio feminino utilizado na reposição hormonal e em pílulas anticoncepcionais, também aumenta a secreção de prolactina quando utilizado em altas doses (HIPERPROLACTINEMIAS..., 1995).

Entre as doenças relacionadas com a hiperprolactinemia estão os tumores de hipófise, sobretudo os prolactinomas. A hiperprolactinemia patológica também pode resultar da hiperplasia lactotrófica, tal como a que ocorre quando existe interferência na inibição normal da secreção de PRL pela dopamina. Isso pode ocorrer como resultado de uma lesão dos neurônios dopaminérgicos do hipotálamo de secção do infundíbulo hipofisário (por exemplo, devido a um trauma craniano) ou de drogas que bloqueiam os receptores de dopamina nas células lactotróficas. Qualquer massa no compartimento supra-selar pode alterar a influência inibidora normal do hipotálamo sobre a secreção de PRL, resultando em hiperprolactinemia, um fenômeno chamado de efeito infundibular. Conseqüentemente, uma pequena elevação nos níveis séricos de prolactina em um paciente com um adenoma hipofisário não indica, necessariamente, que seja um tumor que secrete prolactina (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Massas selares, como craniofaringiomas, gliomas ópticos, implantes metastáticos secundários e aneurismas da carótida interna podem ser associados com aumentos moderados dos níveis séricos de prolactina e devem ser diferenciados dos prolactinomas (KAYATH et al., 1991).

A co-existência de aneurisma da carótida interna e hiperprolactinemia geralmente é uma condição iatrogênica (REDDY et al., 1990), e descrições de sua associação primária são raras (DUARTE et al., 2008). Outra possibilidade a ser considerada é a presença simultânea

de um prolactinoma. Embora raro, alguns poucos relatos descrevem essa associação (YANG; CHEN; SHEN, 2005). Um importante aspecto clínico desses casos relatados é a prevalência feminina e a idade entre 42 e 76 anos (FONSECA et al., 2001).

Outras causas patológicas de hiperprolactinemia são: o hipotireoidismo, a síndrome dos ovários policísticos, a insuficiência renal crônica, a cirrose hepática e doenças inflamatórias, infiltrativas ou tumorais do sistema nervoso central (HIPERPROLACTINEMIAS..., 1995).

A macroprolactinemia caracteriza-se pelo predomínio no soro de uma prolactina de alto peso molecular e baixa atividade biológica que não requer tratamento (VILAR et al., 2007). Essa condição geralmente é suspeitada diante do achado de hiperprolactinemia em pacientes sem galactorréia ou manifestações de hipogonadismo (SCHLECHTE, 2002). No entanto, a presença dessas manifestações não exclui o diagnóstico de macroprolactinemia (GIBNEY; SMITH; McKENNA, 2005).

A macroprolactinemia é uma condição freqüente e, assim, deveria ser pesquisada rotineiramente em pacientes com hiperprolactinemia, para evitar terapia desnecessária com agonistas dopaminérgicos (VILAR et al., 2007).

O método de referência para a quantificação da macroprolactina é a cromatografia líquida em coluna de gel filtração (VILAR; NAVES; GADELHA, 2003). Entretanto, o método de triagem mais empregado, pela maior simplicidade, é a precipitação com polietilenoglicol (PEG), que tem como base a observação de que a exposição de imunoglobulinas a concentrações definidas de PEG levam à sua insolubilização. O PEG precipita a macroprolactina, cujos níveis no sobrenadante, portanto, se reduzem (VIEIRA, 2002).

Já foi relatada na literatura a concomitância de macroprolactinemia com incidentalomas hipofisários (GLEZER, 2001), disfunção erétil psicogênica (GUAY, 1996) ou síndrome dos ovários policísticos (ESCOBAR-MORREALE, 2004).

## **Prolactinomas**

Os adenomas hipofisários representam cerca de 10 a 15% das neoplasias intracranianas. Os prolactinomas são tumores benignos da hipófise, constituindo os tumores hipofisários mais comuns – até 60% - ocorrendo mais freqüentemente em mulheres de 20 a 50 anos. A prevalência no sexo masculino é pequena, sendo estimada em 1/2800 (BRAUCKS et al., 2003).

Pouco é conhecido a respeito da tumorigênese dos adenomas hipofisários. Estudos têm mostrado que estes tumores têm origem monoclonal e se desenvolvem provavelmente devido a mutações inativadoras de genes supressores tumorais ou ativadoras de protooncogenes, mas essas mutações têm sido identificadas e confirmadas numa parte muito pequena dos adenomas esporádicos (MUSOLINO, 2003).

É provável também que fatores de crescimento tenham um papel importante na facilitação do desenvolvimento do tumor a partir de uma célula mutada (FROHMAN; KINEMAN, 2002). Entre os oncogenes candidatos como fazendo parte deste processo, o PTTG (*pituitary tumor transforming gene*) é expresso na maioria dos tumores hipofisários, e os tumores que mais expressam o PTTG exibem aumento da secreção do FGF (*fibroblast growth factor*) que, por sua vez, estimula a vascularização do tumor facilitando assim seu desenvolvimento (ZHANG et al., 1999).

Em publicação recente, foi descrita a importância do estrogênio na regulação da tumorigênese induzida pelo PTTG (HEANEY; FERNANDO; MELMED, 2002). É bem conhecido o papel dos estrogênios na proliferação lactotrófica e indução de tumores em animais. O estrogênio tem papel importante no início dos eventos que levam à expressão do PTTG e FGF envolvidos na transformação do lactotrófo e desenvolvimento do prolactinoma (MUSOLINO, 2003).

Essas lesões variam de pequenos microadenomas a grandes tumores expansíveis associados a substanciais efeitos de massa (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005). São chamados de microprolactinomas os tumores que têm até 10 mm de diâmetro, e de macroprolactinomas os tumores com mais de 10 mm de diâmetro. A grande maioria é de microprolactinomas. Só uma minoria (menos que 10%) dos microprolactinomas é que tem

tendência para crescer e evoluir para um macroprolactinoma. Geralmente as quantidades de prolactina no sangue estão relacionadas com o volume de prolactina (SPEDM, 2004).

Os prolactinomas são tumores secretores de prolactina, podendo produzir apenas esse hormônio ou adicionalmente GH, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou hormônio tireotrófico (TSH), sendo a primeira, a associação mais comum. (ZYLBERBERG et al., 2006).

A co-secreção de hormônio de crescimento deve ser pesquisada em todos os pacientes com prolactinoma, devido à possibilidade, não rara, de tumor misto. A medida do GH após teste de tolerância oral à glicose (TTGO) com 75g é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico e seguimento da acromegalia (GONÇALVES et al., 2007).

Microscopicamente, a grande maioria dos prolactinomas é composta de células fracamente acidófilas ou cromóforas (prolactinomas esparsamente granulados); raramente os prolactinomas são fortemente acidófilos (prolactinomas densamente granulados). A prolactina pode ser demonstrada nos grânulos secretores do citoplasma das células usando-se abordagens imuno-histoquímicas. Os prolactinomas apresentam uma tendência a desenvolver calcificação distrófica que varia de corpos de psamoma isolados a calcificação extensa de virtualmente toda a massa tumoral (“pedra hipofisária”). A secreção de PRL pelos adenomas funcionantes é caracterizada pela sua eficiência – até mesmo os microadenomas secretam prolactina suficiente para causar hiperprolactinemia – e pela sua proporcionalidade (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Os prolactinomas geralmente se manifestam clinicamente de formas diferentes no homem e na mulher (SPEDM, 2004). Nos microprolactinomas, a proporção de mulheres chega a 20:1 em relação aos homens, enquanto que os macroprolactinomas não apresentam diferença de frequência entre os sexos (MINDERMANN; WILSON, 1994), mas, por ocasião do diagnóstico, os homens costumam apresentar tumores de maiores dimensões (DELGRANGE et al., 1997).

Na mulher o quadro clínico é mais expressivo e são mais frequentes os microprolactinomas com dimensões inferiores a 1 cm. A hiperprolactinemia leva à saída de líquido leitoso pelos mamilos (galactorrêia), podendo ser espontânea ou provocada pela

expressão mamária. Os ovários passam a funcionar de forma deficiente, podendo levar a amenorréia (ausência da menstruação), infertilidade, diminuição do desejo sexual, e osteoporose, devido à deficiência de estrógenos. As mulheres também podem ter macroprolactinomas, que habitualmente se acompanham ainda de outros sintomas como cefaléia e alterações da visão, sobretudo da visão periférica (SPEDM, 2004).

No homem os prolactinomas são na sua maioria macroprolactinomas. Isso porque no homem a hiperprolactinemia pode, de início, não dar sintomas, retardando assim o seu diagnóstico. Com a evolução do quadro clínico, a hiperprolactinemia pode causar diminuição na produção de testosterona, diminuição da libido, diminuição da potência sexual e infertilidade, que com frequência são atribuídos pelo doente à sua ‘natureza’ ou a ‘coisas da idade’. Sendo assim o tumor vai crescendo até começar a dar cefaléias e alterações da visão, só sendo diagnosticado nesta fase quando já é muito grande (SPEDM, 2004).

Prolactinomas de grande volume, crescimento rápido, invasivos e resistentes ao tratamento com bromocriptina são mais frequentemente encontrados em indivíduos do sexo masculino. As duas principais hipóteses propostas para explicar a predominância de grandes tumores em homens seriam: o atraso no diagnóstico devido ao quadro clínico menos evidente que o das mulheres e uma atividade proliferativa mais elevada que a dos prolactinomas encontrados nas mulheres (DELGRANGE et al., 1997).

Os índices de antígenos nucleares relacionados à proliferação celular, como o Ki-67 e o PCNA (proliferating cell nuclear antigen), parecem prever recorrência tumoral. Nos prolactinomas, o potencial de crescimento correlaciona-se com os índices desses dois tipos de antígenos (HSU et al., 1993). Alguns autores mostraram que os homens com prolactinoma apresentam índices de Ki-67 mais altos que os das mulheres (DELGRANGE et al., 1997).

Para alguns autores, micro e macroprolactinomas representam estágios da mesma doença, e esse fato explicaria porque os prolactinomas são maiores nos homens (NALIATO; FARIAS; VIOLANTE, 2005). Entretanto, há uma diferença de volume do tumor quando se comparam homens e mulheres jovens, e nem sempre se consegue correlacionar duração dos sintomas ao tamanho dos adenomas, aspectos que reforçam a teoria de que micro e macroprolactinomas constituem doenças diferentes e independentes (HULTING et al., 1985).

Tanto em homens quanto em mulheres, quando os tumores são de grandes dimensões, eles podem comprimir a hipófise normal e comprometer o funcionamento de outros hormônios (SPEDM, 2004).

Ao longo dos anos, tem se acumulado evidências acerca da morbidade relativa à hiperprolactinemia, especialmente em relação à diminuição da densidade mineral óssea (NALIATO; FARIAS; VIOLANTE, 2005). Embora seja mais prevalente no sexo feminino, a ocorrência de osteoporose em homens tem se tornado objeto de preocupação (BILEZIKIAN, 1999).

Há redução da massa óssea em cerca de 20% das mulheres com prolactinoma, mesmo durante a menacme, sendo a perda mais expressiva na coluna lombar (BUSSADE et al., 2007). Existe também elevada prevalência de doença óssea em homens brasileiros com prolactinoma (NALIATO et al., 2005).

A hiperprolactinemia causa hipogonadismo pela inibição hipotalâmica da produção de hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), com conseqüente decréscimo na secreção de hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante (BUSSADE et al., 2007).

Esse hipogonadismo funcional, percebido como oligo-amenorréia, antecipa o hipoestrogenismo para a fase pré-menopausa, com todas as conseqüências sobre o osso. O tempo de duração dos distúrbios menstruais parece ser um dos fatores cruciais na perda de massa óssea apresentada por essas pacientes (BILLER et al., 1992).

Por outro lado, tem sido considerada a hipótese da ação direta da prolactina nas células ósseas, independentemente do hipoestrogenismo. Já foi demonstrado que a administração de prolactina em ratos diminui em 30% os níveis de fosfatase alcalina (secretada por osteoblastos) e leva à diminuição da ossificação endocondral (COSS et al., 2000). Apesar dessa demonstração *in vivo*, evidências clínicas da ação direta da PRL no osso ainda são inconsistentes (BUSSADE et al., 2007).

O comprometimento da massa óssea tende a ser mais grave em jovens do que em adultos com hiperprolactinemia (SOMMA et al., 1998). O controle da hiperprolactinemia através do tratamento com agonistas dopaminérgicos se mostrou ineficaz em restaurar a

massa óssea em adolescentes na mesma medida em que o faz em adultos (COLAO et al., 2000).

O diagnóstico é feito através da dosagem de prolactina no sangue. A coleta de sangue deve ser em “pool” (sangue coletado três vezes, em pequenos intervalos), pois a prolactina é secretada em picos e uma única coleta pode não refletir a realidade. Confirmado o aumento da concentração sérica de prolactina, devem ser solicitados outros exames de sangue e de imagem (TAC ou RNM da sela túrcica) com a finalidade de estabelecer a etiologia (HIPERPROLACTINEMIAS..., 1995).

Nos pacientes com macroprolactinomas, os níveis séricos de prolactina usualmente são maiores que 200 ng/ml, enquanto naqueles com microprolactinomas geralmente situam-se entre 100 e 200 ng/ml, mas às vezes podem ser inferiores a 100 ng/ml (VILAR; NAVES; GADELHA, 2003).

### **Tratamento**

Após ter se estabelecido o diagnóstico do prolactinoma, é preciso avaliar se o paciente se enquadra em uma das duas categorias que têm indicação para o tratamento: efeito compressivo ou efeitos da hiperprolactinemia (VAISMAN, 1998).

Baseando-se no fato de que uma pequena minoria dos microprolactinomas evolui para macroadenomas, pacientes com microprolactinomas e com catamênios e libido normais e ausência de galactorréia, como também cefaléia, hirsutismo ou acne, não teriam indicação absoluta de tratamento. Entretanto, neste grupo seria necessário um acompanhamento periódico, com avaliação clínica, dosagem de prolactina, densitometria óssea, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética. Se durante a observação surgirem sinais de ou sintomas relacionados à hiperprolactinemia, havendo aumentos séricos de PRL, ou evidências de crescimento tumoral, torna-se inequívoca a indicação do tratamento. De outra forma, nos pacientes portadores de macroprolactinoma e os com microprolactinoma que, desde o diagnóstico já apresentam sinais e sintomas da hiperprolactinemia devem ser tratados. As opções do tratamento para os adenomas lactotróficos incluem a farmacoterapia, a cirurgia e a radioterapia (VAISMAN, 1998).

Os agonistas orais da dopamina são os pontos principais do tratamento para pacientes com micro ou macroprolactinomas. Os agonistas da dopamina suprimem a secreção e síntese da prolactina, assim como a proliferação celular dos lactotrófos (BRAUNWAULD et al., 2002).

Segundo Vilar et al. (2002), os agonistas dopaminérgicos atuam inibindo diretamente a secreção de prolactina pelos lactotrófos e constituem a terapia de escolha para prolactinomas.

O tratamento clínico é atualmente considerado a primeira opção na abordagem de todas as causas de hiperprolactinemia, incluindo as tumorais. Descrevem-se taxas de sucesso, com obtenção de normoprolactinemia, de até 90%, com redução de 60% do volume tumoral em média (COLAO et al., 1995).

Os agonistas dopaminérgicos continuam sendo o principal tratamento para os prolactinomas. A evolução nesta área se deu com o desenvolvimento de novas drogas dopaminérgicas: pergolida, quinagolida e cabergolina. Estas novas opções apresentam resultados iguais ou superiores à bromocriptina, em termos de normalização de PRL e redução tumoral, mas com melhor tolerabilidade e meia vida mais longa, permitindo melhor aderência dos pacientes. (MUSOLINO et al., 2000).

A droga mais antiga e classicamente utilizada para tal fim é a bromocriptina, alcalóide derivado do ergot, que se liga inespecificamente a receptores dopaminérgicos D1 e D2, apresenta meia-vida de 8 a 12 horas e atua inibindo a síntese e secreção de PRL pelos lactotrófos (TELLA et al., 2002). Como alternativa mais recente, surgiu a cabergolina, agonista dopaminérgico com uma meia-vida mais longa, de ação específica sobre os receptores D2 e com menos efeitos adversos (FERRARI et al., 1986).

Está havendo um grande interesse na comparação da eficácia entre as duas drogas, e estudos recentes têm apontado a superioridade da cabergolina no que se refere à obtenção de níveis séricos normais de PRL, com restauração da função gonadal, desaparecimento da galactorréia, recuperação da capacidade reprodutiva e redução do volume tumoral de micro e macroprolactinomas (COLAO et al., 1997; DI SARNO et al., 2001; GILLIAM et al., 2002).

Morfologicamente, a BRC induz prematuramente redução do número dos grânulos secretórios de PRL, involução do retículo endoplasmático rugoso de Golgi, redução do volume citoplasmático e tardiamente causa vacuolização e fragmentação das células com deposição de colágeno (KOVACS et al., 1991).

Segundo Basset et al. (1984); Landolt et al. (1984); Vant Verlaat et al. (1991), foi descrito que em apenas 4 a 6 semanas de tratamento ocorre uma redução reversível das organelas envolvidas na síntese de PRL, e que ocorre o desenvolvimento de fibrose perivascular nas células tumorais após tratamento a longo prazo. Também já foi sugerido que BRC possa ter um efeito citostático relacionado à terapia a curto prazo e citocida no tratamento a longo prazo.

A BRC promove normoprolactinemia e/ou normalização dos ciclos menstruais em 80% a 90% dos pacientes com normalização da PRL de 70% a 80% (COLAO e LOMBARDI, 1998; VANCE e THORNER, 1987).

Segundo Bronstein (1992), a bromocriptina é a medicação mais utilizada em todo o mundo e o acompanhamento de pacientes a longo prazo com esta medicação tem comprovado sua eficácia tanto na reversão das alterações gonadais ligadas à hiperprolactinemia como na redução dos adenomas hipofisários. Mesmo o tratamento de gestantes portadoras de prolactinomas com a BRC já é aceito como seguro e efetivo na maioria dos casos (BRONSTEIN et al., 1988; MOLITCH, 1998).

Segundo Pelegrini et al. (1989), cerca de 5 a 18% dos pacientes são considerados resistentes à BRC, ou porque não apresentam redução tumoral ou porque não atingem a reversão das alterações hormonais dependentes da hiperprolactinemia. Além disso, a intolerância persistente à BRC leva à interrupção do tratamento em outros 10% dos pacientes, aproximadamente (BRONSTEIN, 1992). Novos agonistas dopaminérgicos têm sido desenvolvidos nos últimos anos, dentre eles, a cabergolina, administrada por via oral e com longa ação, tem mostrado melhor tolerância e eficácia quando comparada à BRC (WEBSTER et al., 1994).

A cabergolina tem uma alta afinidade pelo receptor D2, suprimindo eficazmente a PRL por mais de quatorze dias após uma única dose oral, e induzindo a diminuição do

prolactinoma na maioria dos pacientes. A CAB (0,5 a 1,0 mg 2 vezes por semana) alcança a normoprolactinemia e a recuperação da função gonadal em cerca de 80% dos pacientes com microadenomas; a galactorréia é resolvida ou melhorada em 90% dos pacientes. A cabergolina normaliza a prolactina e diminui aproximadamente 70% dos macroprolactinomas. Ela também pode ser eficaz nos pacientes resistentes à BRC. Os efeitos adversos e a intolerância farmacológica são encontrados menos comumente do que com a bromocriptina (BRAUNWALD et al., 2002).

Outro avanço no tratamento clínico dos prolactinomas foi a observação de que, ao contrário do que se imaginava no início dos anos 60, muitos pacientes podem ser considerados “curados” com o uso dos agonistas dopaminérgicos, e podem ter a medicação suspensa sem retorno da hiperprolactinemia. É provável que, com a cabergolina, a possibilidade de suspensão desta droga durante o tratamento seja ainda mais pronunciada (MUSOLINO, 2003).

Segundo Naliato et al. (2005), um estudo multicêntrico comparativo entre BRC e CAB, o tratamento com a CAB induziu a normoprolactinemia em 83% dos pacientes, enquanto a BRC normalizou a PRL de 59% dos pacientes. O mesmo estudo mostrou que em 12% do grupo tratado com BRC, os efeitos colaterais foram suficientemente severos para levar à suspensão da medicação. O abandono por efeito colateral no grupo que usou CAB ficou em 3%. Em homens com macroprolactinomas, a resposta à CAB é melhor nos pacientes virgens de tratamento do que naqueles previamente tratados com BRC ou quinagolida. Sua eficácia e sua boa tolerabilidade também já foram demonstradas no tratamento de prolactinomas em adolescentes do sexo masculino.

Segundo Molitch (2002), o tempo para que ocorra a redução tumoral é variável, podendo variar de horas a anos. Com a redução do tumor, 80% a 90% dos pacientes apresentam melhora do campo visual.

Verhest et al. (1997) mostraram normalização da PRL em 86% de 440 pacientes com hiperprolactinemia (prolactinomas e hiperprolactinemia idiopática) após o uso de CBG. Destes, 190 pacientes tiveram o tamanho tumoral avaliado. Uma redução maior que 50% do tamanho tumoral foi observada em 31% dos pacientes, redução entre 25 e 50% em 16% e menor que 25% em 21% deles. Ou seja, um total de 67% dos pacientes apresentou algum grau

de redução tumoral. Outro estudo mostrou que a redução pode chegar a 92,3% em macroprolactinomas que nunca foram submetidos a nenhum tratamento (COLAO et al.; 2000).

Segundo Vilar et al. (1999) a cabergolina parece apresentar uma melhor tolerabilidade e maior eficácia em relação à normalização da prolactina sérica, quando comparada à bromocriptina. Possui a grande vantagem de poder ser administrada uma a duas vezes por semana, enquanto os demais agonistas requerem uma a três tomadas diárias. Por esses motivos a cabergolina vem sendo considerada como o AD de escolha.

Segundo Vilar et al. (1999), devido ao risco de compressão do quiasma óptico ou invasão do seio cavernoso, todos os pacientes com macroprolactinomas devem ser tratados. Por outro lado, os estudos sobre a história natural dos microprolactinomas em pacientes por cinco anos sem tratamento mostraram que em um terço houve melhora dos sintomas, com desaparecimento da galactorréia e/ou diminuição da prolactina. Além disso, os microprolactinomas não tendem a crescer com o tempo, sendo sua progressão macroprolactinoma um achado extremamente incomum. O tratamento dos microprolactinomas, portanto, não está indicado em todos os casos, devendo ser instituído apenas em pacientes com infertilidade, amenorréia, sintomas importantes de hipostrogenismo, disfunção sexual, galactorréia muito incômoda e crescimento tumoral durante o seguimento.

Normalmente a cirurgia é um tratamento de recurso para os casos que não respondem ao tratamento médico ou nas pessoas intolerantes à medicação. O sucesso da cirurgia é maior nos microprolactinomas, uma vez que ainda pode ser possível remover totalmente o adenoma. Nos macroprolactinomas raramente a cirurgia é curativa, mas pode ser necessária, sobretudo se houver compromisso da visão. Uma indicação urgente para a cirurgia, e geralmente necessária, é a hemorragia aguda dentro do tumor (apoplexia hipofisária). Esta complicação leva, de forma súbita, a dores de cabeça muito intensas, à perda de visão, visão dupla (diplopia), e/ou insuficiência hipofisária (hipopituitarismo) (SOCIEDADE PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA DIABETES E METABOLISMO, 2004).

A adenomectomia transesfenoidal, como opção cirúrgica para os prolactinomas, teve de início excelentes resultados. Entretanto, estudos posteriores mostraram um índice

inaceitavelmente alto de recidiva da hiperprolactinemia nos pacientes considerados curados pela cirurgia, portanto o tratamento cirúrgico está indicado apenas em situações especiais como: intolerância ou resistência a drogas; complicações do tumor (hemorragia ou rinoliquorréia) ou opção do paciente (VILAR et al., 1999).

Em séries publicadas de pacientes submetidos à radiocirurgia, 25 a 29% mostraram normalização (LANDOLT; LOMAX, 2000). A radiocirurgia pode causar uma elevação dos níveis de prolactina, possivelmente por lesão do infundíbulo e conseqüente comprometimento do transporte de dopamina à hipófise anterior. Essa elevação pode permanecer por alguns anos e mascarar as taxas de remissão relatadas (HOYBYE et al., 2001).

O possível efeito radioprotetor dos agonistas dopaminérgicos deve ser levado em consideração. Alguns centros recomendam que esses medicamentos sejam retirados previamente à radiocirurgia (CASTRO et al., 2006).

A radioterapia tem como principal indicação os casos de hiperprolactinemia persistente, após a cirurgia e apresenta como principal inconveniente a demora no aparecimento de seus efeitos positivos, os quais em geral só começam a ser observados após um ano. A maioria requer pelo menos cinco anos para a obtenção de um efeito máximo da radioterapia sobre os níveis séricos de prolactina. Recomenda-se também radioterapia para os pacientes com macroprolactinomas submetidos à cirurgia, uma vez que a recidiva de hiperprolactinemia nesses casos torna-se excepcional. A complicação mais comum é o hipopituitarismo (30 a 60% dos casos), que se mostra um fenômeno tempo e dose dependentes, geralmente manifestando-se após um período de dois a quinze anos. O primeiro hormônio a desaparecer é o GH, seguido de LH e FSH e, mais tardiamente, por TSH e ACTH. Bem menos comum, pode haver lesões no quiasma e ou nervo óptico, e isquemia ou necrose cerebrais. Carcinogênese cerebral secundária também já foi descrita, mas é rara (VILAR et al., 1999).

### **Alternativas futuras no tratamento dos prolactinomas resistentes aos agonistas dopaminérgicos**

Uma possibilidade que se abre para o futuro é a utilização terapêutica dos antagonistas da prolactina, já em desenvolvimento (GOFFIN et al., 2005). Estas drogas agem como

antagonistas através de mecanismo que envolve competição pela ligação ao receptor com a prolactina endógena. Elas têm potencial no tratamento de prolactinomas resistentes que não tenham efeito de massa, já que não agem no tumor e sim nos órgãos alvo da prolactina. Essas drogas têm potencial na reversão do hipogonadismo com a restauração da pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e da fertilidade. Talvez possam ser associadas aos agonistas dopaminérgicos, nos casos em que os agonistas levem à redução do tumor, mas não à normalização da prolactina (MUSOLINO; PASSOS, 2005).

Recentemente, estudo *in vitro* e *in vivo* em modelos animais, com um novo agonista dopaminérgico, o sumanirole, foi publicado demonstrando grande afinidade e seletividade para o D<sub>2</sub>R (MCCALL et al., 2005). Desse modo, antagonistas dopaminérgicos mais potentes podem ser alternativas futuras às drogas já existentes (MUSOLINO; PASSOS, 2005).

Como alguns prolactinomas podem expressar receptores para somatostatina, um novo análogo da somatostatina, o SOM230, foi estudado *in vitro* em três prolactinomas e mostrou redução na secreção de prolactina em todos, de modo mais importante que a octreotida, análogo da somatostatina largamente utilizado em acromegalia, que só apresentou efeito de menor monta em um deles (HOFLAND et al., 2004). Assim, novos análogos da somatostatina podem ser eficientes para um grupo de prolactinomas que apresentem receptores para somatostatina. Além disso, compostos quiméricos que apresentam elementos estruturais com atividade somatostinérgica e dopaminérgica em uma única molécula estão sendo estudados e podem representar outra arma terapêutica para prolactinomas resistentes (REN et al., 2003).

Anti-estrógenos puros agindo através da inibição do receptor estrogênico estão sendo estudados (KANSRA et al., 2005). Ainda está por ser demonstrado se esta classe de drogas terá papel futuro no tratamento de prolactinomas agressivos e resistentes aos agonistas dopaminérgicos (MUSOLINO; PASSOS, 2005).

### **3. OBJETIVOS**

#### 3.1- Objetivo Geral:

3.1.1- Avaliar a evolução clínica de pacientes portadores de prolactinoma e tratados com cabergolina no HUIBB, no período de 2003 a 2007.

#### 3.2- Específicos:

3.2.1- Determinar a faixa etária e o sexo mais prevalentes nos pacientes com prolactinomas tratados com cabergolina.

3.2.2- Analisar a evolução clínica, laboratorial e de imagem, em todos os pacientes com prolactinomas tratados com cabergolina.

3.2.3- Identificar o tempo de uso da cabergolina e a posologia da medicação nos pacientes analisados para obtenção dos desfechos clínicos, laboratoriais e de imagem.

3.2.4- Analisar se houve ou não a presença de efeitos colaterais com o uso da cabergolina, identificando quais foram os efeitos mais prevalentes.

## 4. METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODO)

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, observacional, com características predominantemente descritivas, realizado através da análise de prontuários de pacientes matriculados no HUIBB, no período de 2003 a 2007. Procedeu-se preenchimento de um protocolo de pesquisa elaborado pelas autoras do presente estudo (apêndice A). Não houve nenhuma forma de intervenção, teste diagnóstico ou exposição de pacientes. A coleta de dados foi realizada pelas autoras do projeto, sob a supervisão do orientador do trabalho.

### 4.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

Foram selecionados 56 prontuários de pacientes matriculados no HUIBB, portadores de prolactinomas e tratados com a cabergolina, no período de 2003 a 2007.

Os critérios de inclusão desta pesquisa foram: todos os pacientes de ambos os sexos, em qualquer faixa etária, diagnosticados com prolactinomas e tratados com a cabergolina, atendidos ou admitidos e matriculados no local de realização do projeto, no período de vigência da pesquisa.

Como critérios de exclusão desta pesquisa determinaram-se os pacientes sem diagnóstico de prolactinoma ou que ao serem diagnosticados com prolactinoma, não foram tratados com a cabergolina.

### 4.3 VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis estudadas contidas no protocolo de pesquisa informaram dados sobre: identificação do paciente (nome, idade, sexo, número de registro ou do prontuário), período ocorrido entre o aparecimento do primeiro sintoma e o diagnóstico de prolactinoma, os sinais e os sintomas apresentados pelo paciente. Foram analisados, também, dados laboratoriais sobre o nível de prolactinemia e a evolução dos mesmos (no que diz respeito à normalização ou redução durante o tratamento com a droga), informação radiológica (RNM ou TC) sobre o tamanho tumoral e sua evolução (se houve ou não redução do tumor).

Observou-se ainda, o tempo de tratamento com a cabergolina e os efeitos clínicos, sintomáticos e laboratoriais relacionados a sua administração, assim como alguns aspectos relacionados ao medicamento (dose administrada, efeitos colaterais, tempo de tratamento, adesão ao tratamento).

#### 4.4 EDITORAÇÃO E MÉTODO ESTATÍSTICO

Após a coleta, os dados foram consolidados em tabelas e gráficos, com recursos do programa Microsoft Word 2003 e Excel 7.0.

Para a análise estatística foram utilizados métodos descritivos e inferenciais. Inicialmente foi organizado a distribuição de frequência das variáveis do estudo. Posteriormente foi aplicado o teste estatístico denominado Qui-Quadrado para comparar e avaliar a diferença entre as categorias (Ayres, 2007, p.121). Fica estabelecido o nível de significância  $\alpha = 0,05$  como padrão de decisão para rejeição da hipótese de nulidade. Serão indicadas com asterisco (\*) as diferenças estatisticamente significativas. Todo o processamento estatístico foi realizado sob o suporte computacional do pacote bioestatístico BioEstat versão 5.

#### 4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho seguiu as normas éticas vigentes para realização de pesquisas em seres humanos, de acordo com a norma 196/96 MS/CNS e declaração de Helsinque, sendo aprovado pelo CEP do HUIBB (Anexo A). O compromisso em manter a identidade dos pacientes em absoluto sigilo e em divulgar os resultados da pesquisa exclusivamente no âmbito científico, estará sobre a responsabilidade assumida pelas autoras, pela instituição envolvida e pelo orientador do trabalho. Por se tratar de dados secundários, não foi utilizado termo de consentimento livre e esclarecido.

## 5. RESULTADOS

Para a realização do trabalho, foram analisados 159 prontuários de pacientes com hiperprolactinemia matriculados no HUIBB. Destes, 69 pacientes tinham o diagnóstico de prolactinoma, sendo que 56 pacientes portadores do tumor foram tratados com cabergolina e 13 com a bromocriptina. No presente estudo foram incluídos os 56 pacientes com prolactinoma e tratados com cabergolina, destacando-se a faixa etária entre 15 e 49 anos de idade (87,51%), e o sexo feminino (87,5%), como demonstram a tabela 1 e o gráfico 1.

Na amostra, pode-se notar que 33.93% dos pacientes tinham idade entre 30 e 39 anos. Igualmente, com 26.79% estavam entre 15 e 29 anos ou entre 40 a 49 anos; 12.50% acima de 50 anos de idade e nenhum caso abaixo de 15 anos. Entretanto, o p-valor >0.05 indica que não há prevalência referente a uma determinada faixa etária descrita na tabela.

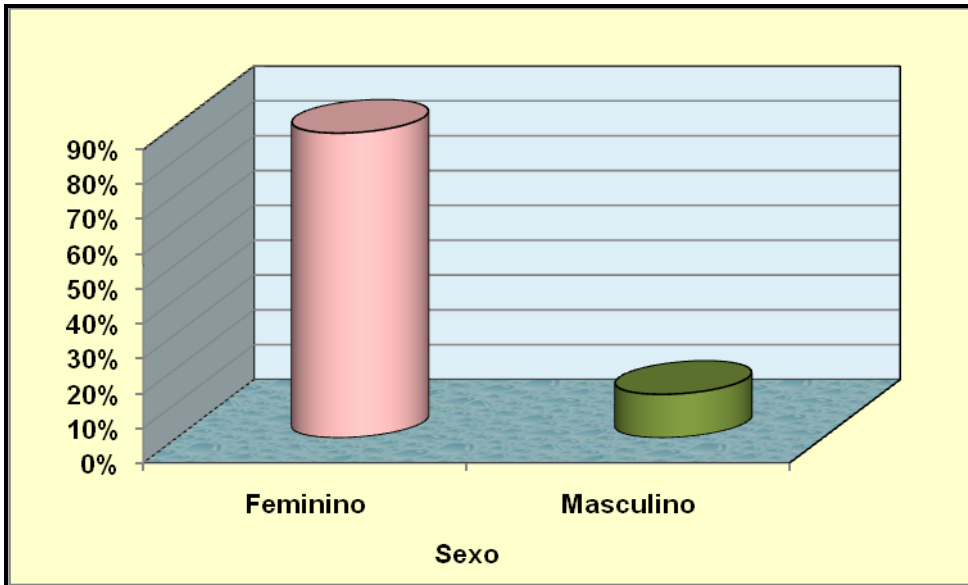
Análise estatística (p-valor <0.001) indicou que a prolactinoma afetou mais mulheres (87.5%) do que os homens (12.5%), chegando a proporção de 7:1.

**TABELA 1** – Faixa Etária dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina.

<b>Faixa Etária (anos)</b>	<b>(n=56)</b>	<b>%</b>
<15	0	0.00
15 a 29	15	26.79
30 a 39	19	33.93
40 a 49	15	26.79
>50	7	12.50

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

p-valor=0.1430. Qui-Quadrado.

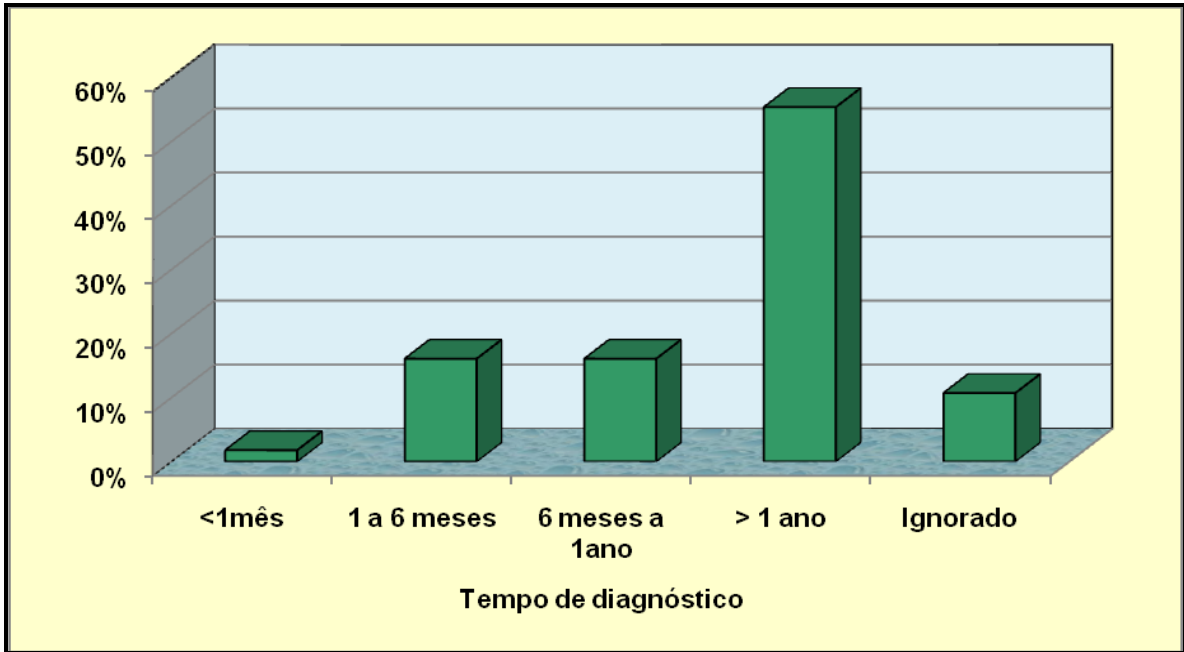


Fonte: Protocolo de Pesquisa.

\*p-valor <0.001. Teste Qui-Quadrado.

**GRÁFICO 1** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com o sexo.

Ao analisar o período decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico, constatou-se que houve diferença significativa (p-valor <0.0001), com diagnóstico ocorrendo acima de 1 (um) ano na maioria dos pacientes (55.36%). Entretanto deve-se ressaltar que em 32.14% dos pacientes, o diagnóstico da alteração patológica ocorreu entre 1 (um) mês a 1 (um) ano e somente 1 (um) caso com período abaixo de 1 (um) mês (gráfico 2).



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

\*p-valor <0.0001 Qui-Quadrado.

**GRÁFICO 2-** Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com o tempo decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico.

A tabela 2 mostra que 45 pacientes (80.3%) apresentaram galactorréia, 41 pacientes (73.21%) cefaléia, 39 (69.64%) amenorréia, 27 pacientes (48,21%) sintomas sexuais (diminuição da libido, disfunção erétil e dispareunia), 20 pacientes (35.71%) apresentaram alteração visual, 11 pacientes (19.64%) apresentaram tontura e 10 pacientes (17.86%) apresentaram mastalgia.

**TABELA 2 -** Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com os sinais e sintomas iniciais apresentados.

Sinais e Sintomas Iniciais	(n=56)	%
Galactorréia	45	80.3
Cefaléia	41	73.21
Amenorréia / Irregularidade menstrual	39	69.64
Sintomas sexuais	27	48,21
Alteração visual	20	35.71

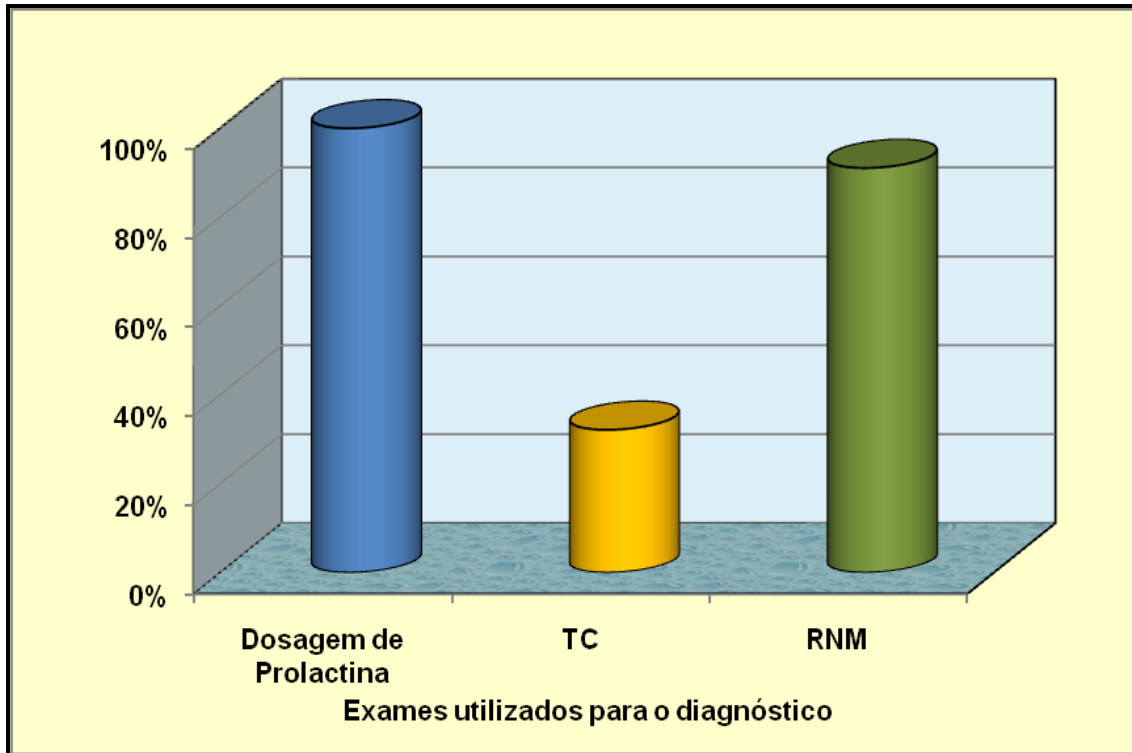
Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Continuação da tabela 2

Tontura	11	19.64
Mastalgia	10	17.86
Dificuldade em perder peso	8	14.29
Astenia	6	10.71
Alterações de humor	6	10.71
Aumento de ACTH	4	7.14
Aumento do peso	4	7.14
Insônia	3	5.36
Aumento de TSH	3	5.36
Ginecomastia	2	3.57
Queda de pelos	2	3.57
Fadiga	2	3.57
Calores	2	3.57
Aumento de volume das mamas	2	3.57
Dor Lombar	2	3.57
Cãibras em MMII	1	1.79
Sudorese Fria	1	1.79
Diminuição de LH e FSH	1	1.79
Hipoestrogenismo	1	1.79
Diabetes Mellitus pós-cirúrgico	1	1.79
Otalgia	1	1.79
Palpitação	1	1.79
Pan-hipopituitarismo	1	1.79
Hipertensão intracraniana	1	1.79
Diplopia	1	1.79
Obstipação intestinal	1	1.79
Fotofobia	1	1.79
Aumento de pêlos pelo corpo	1	1.79
Lacrimejamento constante	1	1.79
Sonolência	1	1.79
Edema de membros inferiores (MMII)	1	1.79
Nódulos das pálpebras	1	1.79

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Dentre os exames utilizados para o diagnóstico do prolactinoma, todos os pacientes (100%) fizeram a dosagem de prolactina juntamente com um exame de imagem (TC ou RNM), 51 pacientes (91,07%) fizeram uma RNM e 18 pacientes (32,14%) fizeram TC. Assim o resultado do teste estatístico mostra que o exame radiológico mais utilizado foi a RNM, visto que o  $p$ -valor=0.0001 é considerado significativo (gráfico 3).



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

\* $p$ -valor=0.0001. Teste Qui-Quadrado.

**Gráfico 3** - Distribuição dos indivíduos de acordo com os exames utilizados para diagnóstico.

De acordo com os níveis de prolactinemia, verificou-se que 34 pacientes (60,71%) tiveram dosagem menor que 200 ng/ml e 20 pacientes obtiveram dosagem maior ou igual a 200 ng/ml, conforme mostra a tabela 3. O  $p$ -valor=0,0769 não é significativo mostrando que a proporção de pacientes é igual quanto ao nível de prolactinemia.

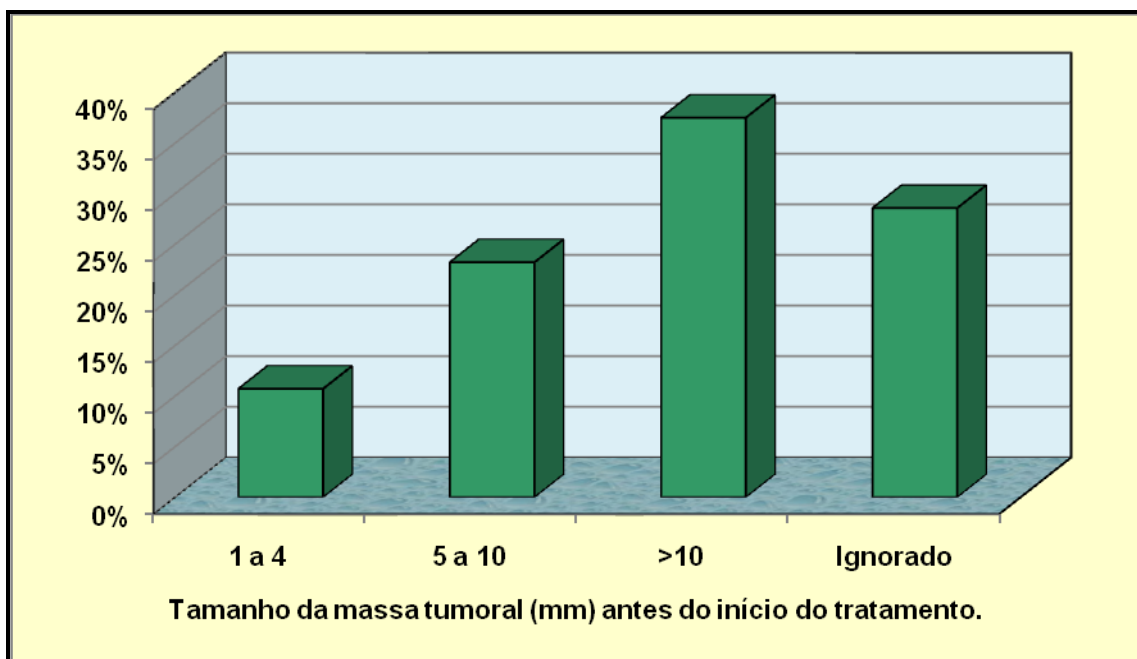
**TABELA 3** - Distribuição dos pacientes com prolactinomas antes do início do tratamento com a cabergolina de acordo com o nível de prolactinemia.

Nível de prolactinemia antes do início do tratamento ng/ml	(n=56)	%
< 200	34	60,71
≥ 200	20	35,71
Ignorado	2	3,57

Fonte: Protocolo de pesquisa

\*p-valor=0,0769. Teste Qui-Quadrado.

O tamanho da massa tumoral antes do início do tratamento superior a 10mm foi o mais freqüente sendo observado em 37.5% dos pacientes, podendo-se verificar a prevalência de macoprolactinomas entre os pacientes (p-valor=0.0379) (gráfico 4).



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

\*p-valor=0.0379. Teste Qui-Quadrado.

**GRÁFICO 4** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma antes do início do tratamento com cabergolina de acordo com o tamanho da massa tumoral em mm.

Houve tendência significativa (p-valor <0.0001) que a duração do tratamento com cabergolina entre os pacientes com prolactinoma variou entre 12 a 24 meses (42.86%). Entretanto, 33.93% dos pacientes com prolactinoma o tratamento durou acima de 24 meses, 8 pacientes (14.29%) variou entre 6 meses a 12 meses e 2 pacientes (3.57%) o tratamento durou de 1 a 6 meses (tabela 4).

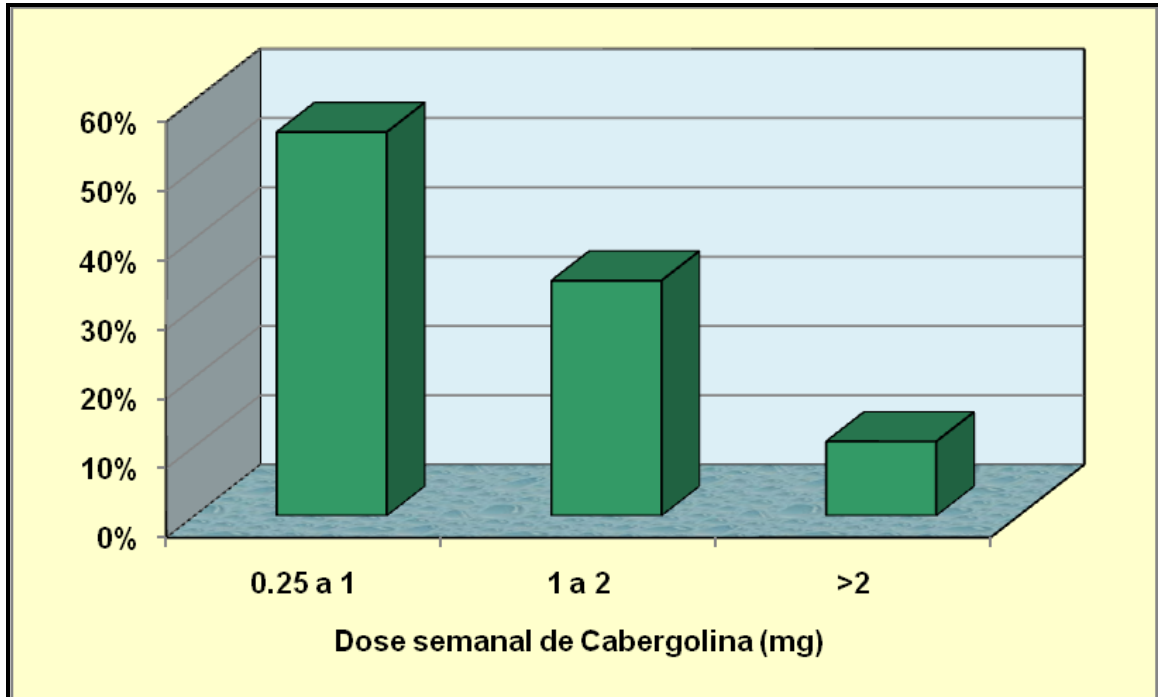
**TABELA 4-** Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com o tempo de tratamento com a cabergolina.

<b>Tempo de tratamento com a cabergolina</b>	<b>(n=56)</b>	<b>%</b>
1 a 6 meses	2	3.57
6 a 12 meses	8	14.29
12 a 24 meses	24	42.86
>24 meses	19	33.93
Ignorado	3	5.36

**Fonte:** Protocolo de Pesquisa.

\*p-valor <0.0001. Teste Qui-Quadrado.

A dose semanal de cabergolina mais utilizada entre os pacientes variou de 0.25 a 1 mg com 55.36%, visto que o p-valor <0.05 (significativo), mas também, deve-se ressaltar que 6 pacientes (10.71%) receberam dose semanal acima de 2mg (gráfico 5).

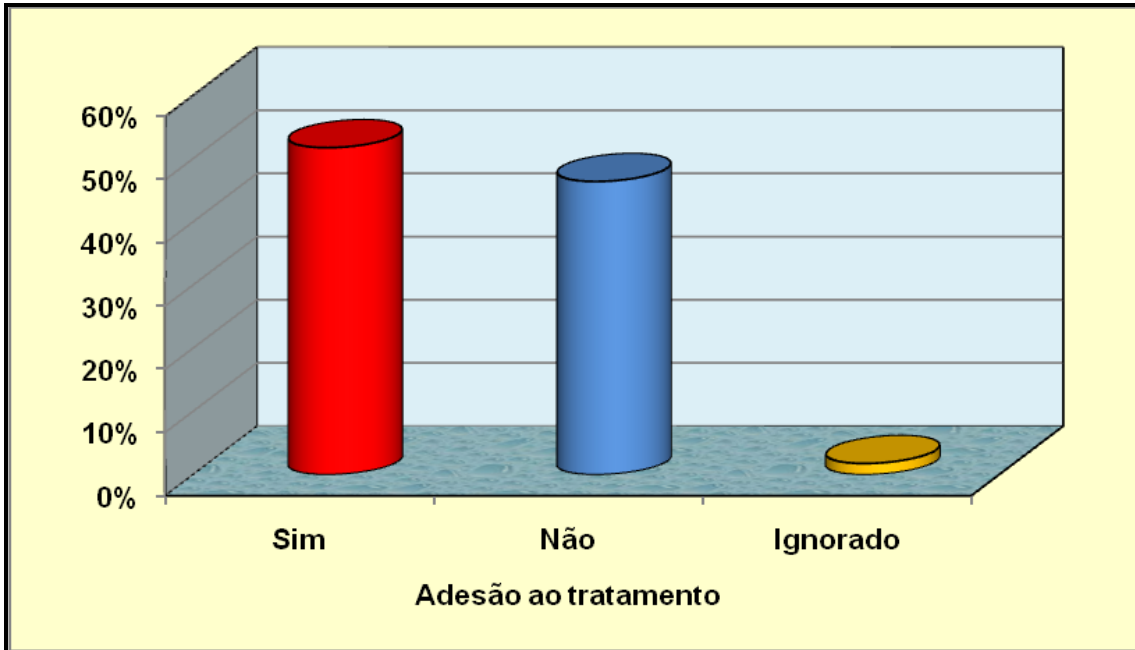


Fonte: Protocolo de Pesquisa.

\*p-valor=0.0002. Teste Qui-Quadrado.

**GRÁFICO 5** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com a dose semanal de cabergolina em mg.

Em relação à adesão ao tratamento com a cabergolina, 29 pacientes (51,79%) tiveram boa adesão ao tratamento, enquanto 26 pacientes (46,43%) não aderiram bem ao tratamento com a cabergolina. Em apenas 1 caso (1,79%) não foi possível obter informações sobre a adesão do paciente ao tratamento. Portanto, a taxa de boa adesão não foi significativa, visto p-valor=0.7874 (gráfico 6). Foi considerado boa adesão ao tratamento o seguimento adequado da posologia prescrita.

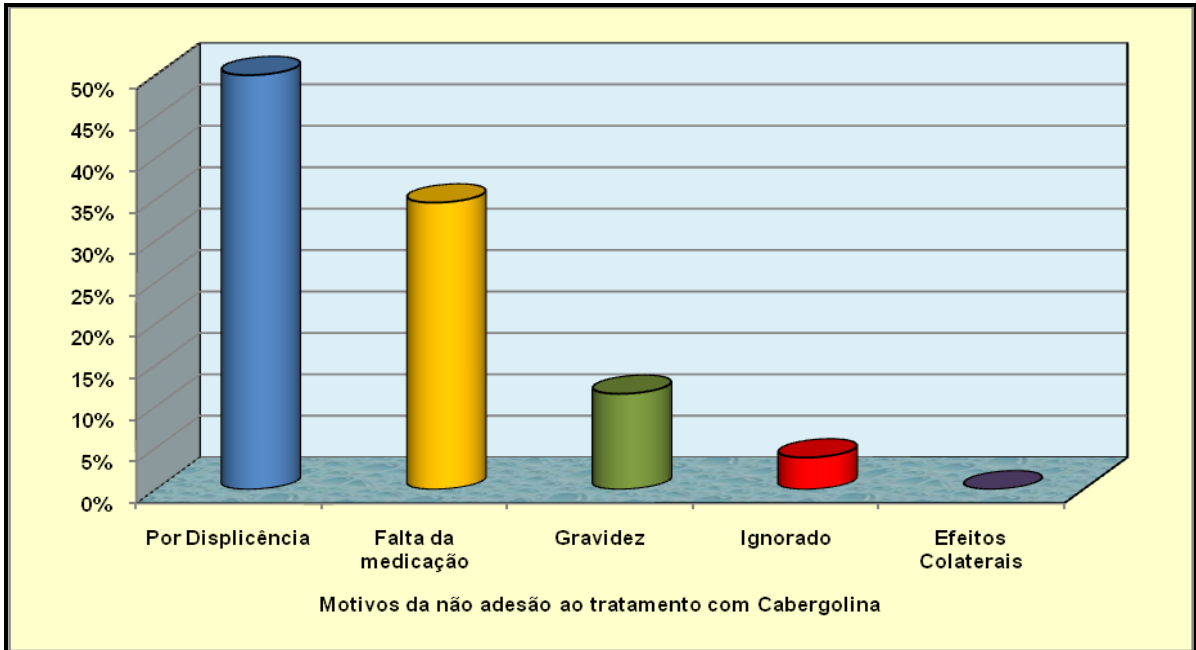


Fonte: Protocolo de Pesquisa.

p-valor=0.7874. Teste Qui-Quadrado.

**Gráfico 6** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma de acordo com a boa adesão ao tratamento com cabergolina.

Dos 26 pacientes que não aderiram ao tratamento com a cabergolina (gráfico 7), constatou-se que 13 (50.0%) foi por displicência, 9 por falta de medicação (34.62%), 3 por gravidez (11.54%) e 1(um) foi ignorado. Não houve abandono do tratamento por causa de efeitos colaterais da medicação instituída. Pelo resultado do teste pode-se concluir que a displicência foi o motivo com maior ocorrência quando comparado com os demais, visto que o p-valor <0.05.

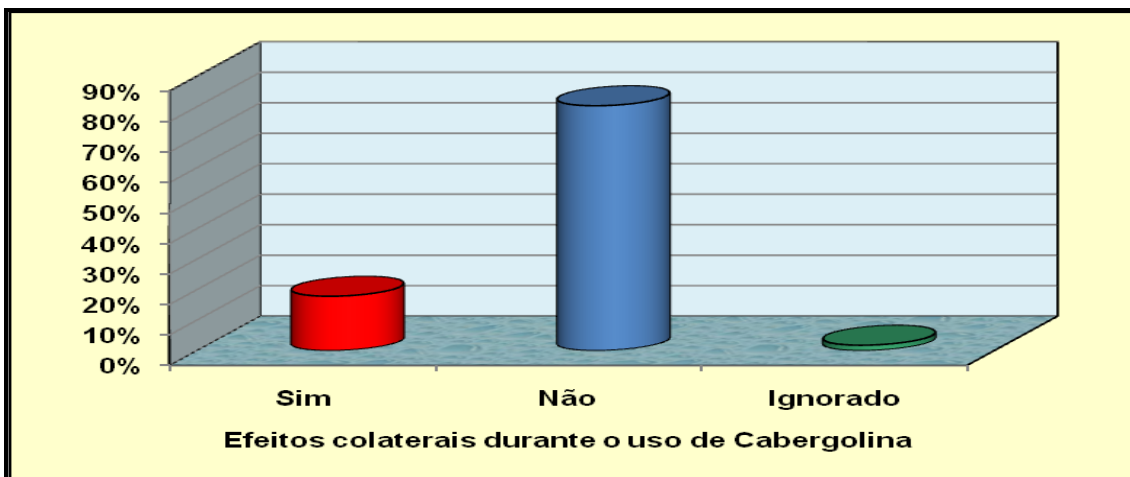


Fonte: Protocolo de Pesquisa.

\*p-valor=0.0029. Teste Qui-Quadrado.

**Gráfico 7** - Motivos da não adesão ao tratamento com cabergolina.

Em 80,36% (gráfico 8) não houve a informação de efeitos colaterais com o uso da cabergolina, relatados por 10 pacientes (17.86%) que informaram: náuseas (40%), cefaléia (30%), vômitos (20%), sonolência ou sono súbito (20%), dispnéia e astenia (20%) (tabela 5).



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

\*p-valor <0.0001. Teste Qui-Quadrado.

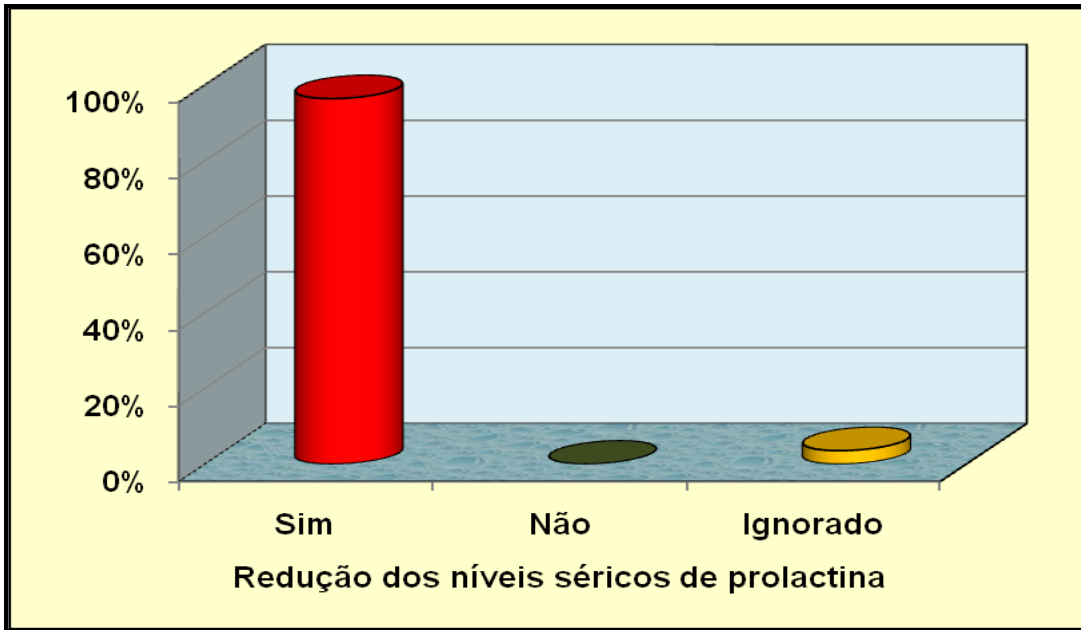
**Gráfico 8** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com os efeitos colaterais .

**TABELA 5** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina com efeitos colaterais.

<b>Sintomas</b>	<b>(n=10)</b>	<b>%</b>
Náuseas	4	40.0
Cefaléia	3	30.0
Fraqueza	1	10.0
Vômitos	2	20.0
Palpitações	1	10.0
Sonolência ou sono súbito	2	20.0
Dispnéias	2	20.0
Edema	1	10.0
Doenças respiratórias	1	10.0
Queda de cabelo	1	10.0
Prurido	1	10.0
Astenia	2	20.0
Desconforto precordial	1	10.0

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

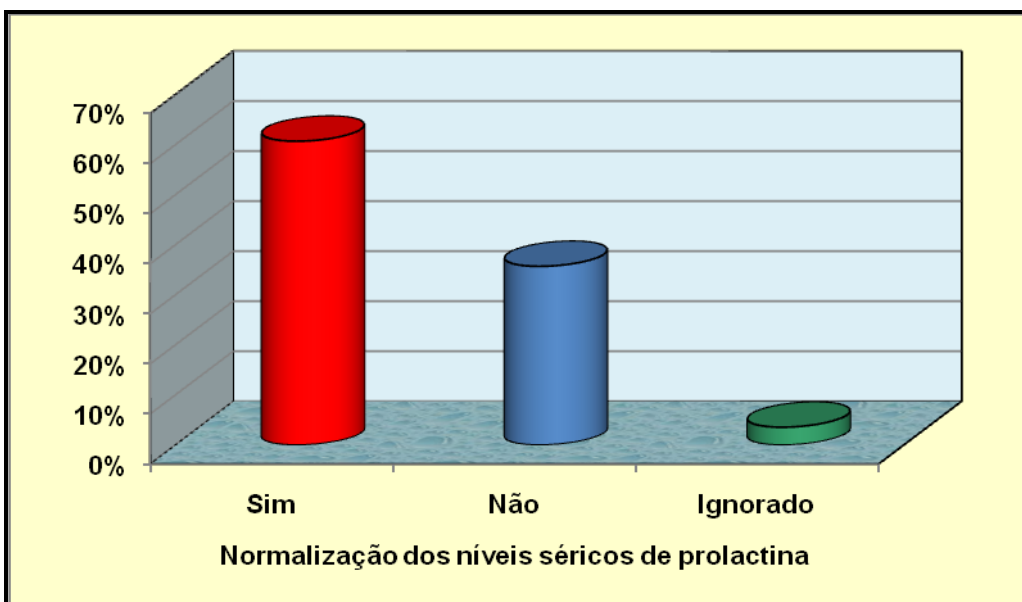
Houve redução significativa (p-valor <0.001) dos níveis séricos de prolactina na maioria (96.43%) dos pacientes durante o tratamento com cabergolina, sendo que em 2 casos (3,57%) não havia informações sobre a redução dos níveis séricos de prolactina com o tratamento (gráfico 9). Constatou-se uma significativa (p-valor <0.001) tendência à normalização dos níveis séricos de prolactina nos pacientes durante o tratamento com cabergolina com 60.71% dos casos, não ocorrendo em 20 pacientes (35.71%), como pode ser observado no gráfico 10.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

\*p-valor <0.001. Teste Qui-Quadrado.

**Gráfico 9** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com a redução dos níveis séricos de prolactina.

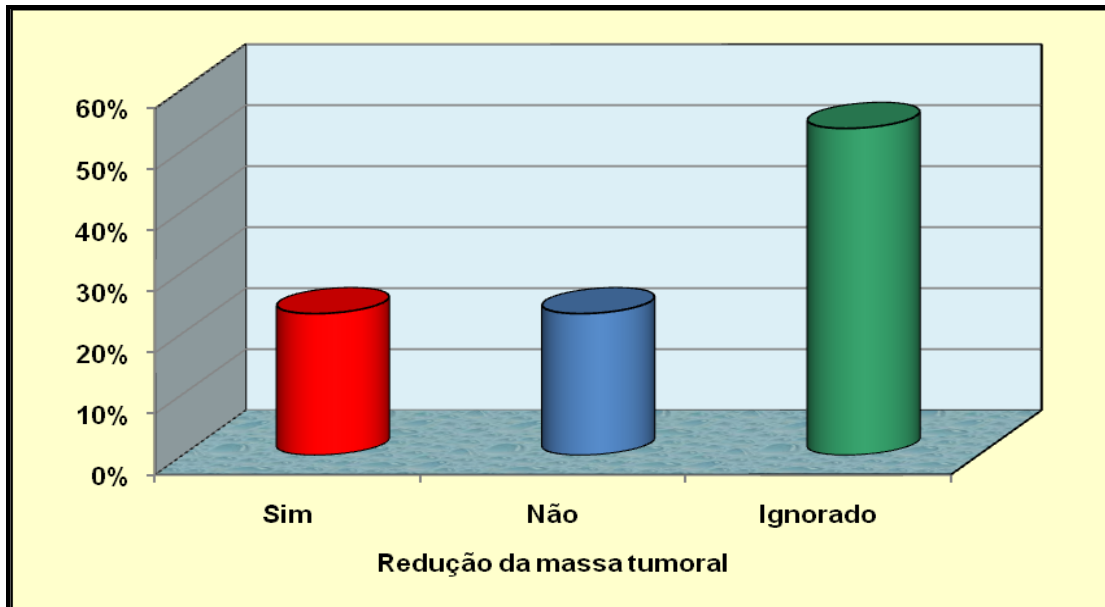


Fonte: Protocolo de Pesquisa.

\*p-valor <0.0001

**Gráfico 10** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com a normalização dos níveis séricos de prolactina.

Em relação à diminuição do prolactinoma, não se obteve informações sobre a redução da massa tumoral em 53,5% dos casos (gráfico 11).

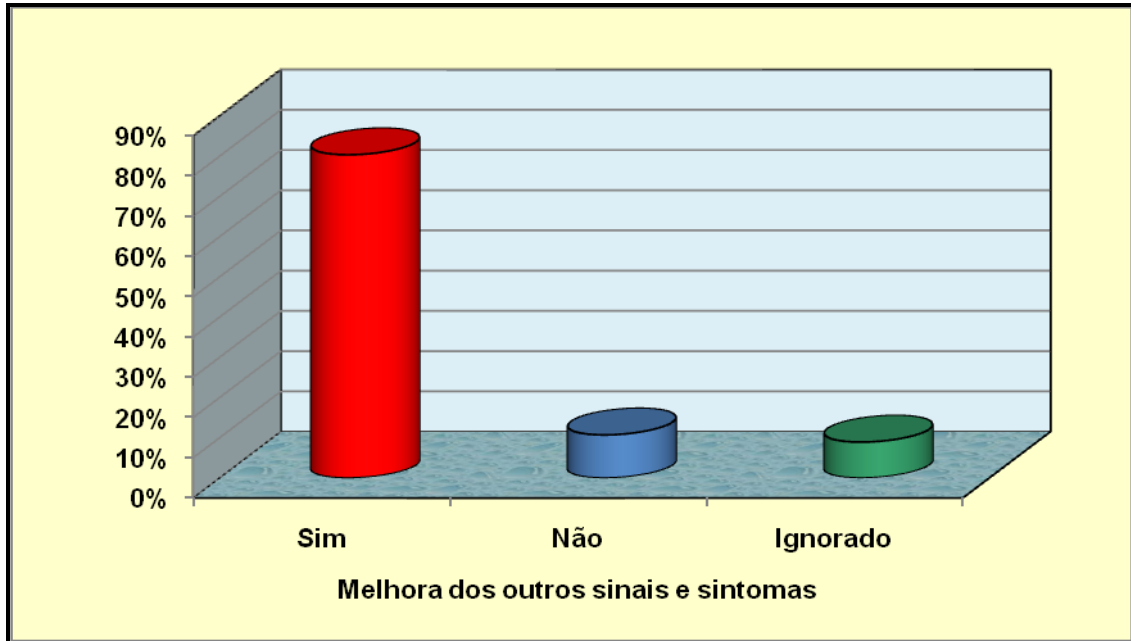


Fonte: Protocolo de Pesquisa.

\*p-valor=0.0057

**Gráfico 11** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com a redução da massa tumoral.

A pesquisa a respeito dos sinais e sintomas clínicos mostrou que os mesmos melhoraram de modo significativo (p-valor <0.0001) entre os pacientes tratados com cabergolina totalizando 45 pacientes (80.36%). Entretanto 6 pacientes não sentiram melhora dos sinais e sintomas clínicos (gráfico 12).



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

\*p-valor <0.0001

**Gráfico 12** - Distribuição dos pacientes com prolactinoma tratados com cabergolina de acordo com a melhora dos outros sinais e sintomas.

Sobre os sinais e sintomas específicos pôde-se verificar que os ciclos menstruais foram recuperados em 27 mulheres (69,23%), houve redução da galactorréia em 38 pacientes (84,44%) e foi observado melhora dos sintomas sexuais em 18 pacientes (81,82%) dos pacientes durante o tratamento com a cabergolina, como mostra a tabela 6.

**TABELA 6:** Percentual de melhoras dos sintomas sexuais, da redução da galactorréia e da recuperação dos ciclos menstruais nos pacientes tratados com a cabergolina.

Sinais e Sintomas	Sim	Não	Ignorado
Melhora dos sintomas sexuais (n= 22)	81,82%	18,18%	0
Redução da galactorréia (n= 45)	84,44%	11,11%	4,44%
Recuperação dos ciclos menstruais (n= 39)	69,23%	30,77%	0

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

## 6. DISCUSSÃO

Os prolactinomas são tumores benignos da hipófise, constituindo os tumores hipofisários mais comuns – até 60% - ocorrendo mais frequentemente em mulheres. A prevalência no sexo masculino é pequena, sendo estimada em 1/2800 (BRAUCKS et al., 2007). O que está em acordo com o estudo realizado, que indica em seus resultados que o prolactinoma afeta mais mulheres (87.5%) do que os homens (12.5%). A proporção de mulheres chegou a 7:1 em relação aos homens com prolactinomas que foram tratados com a cabergolina. Estes resultados podem ser reforçados, segundo publicação de Naliato e cols (2004), onde afirma que 75% dos prolactinomas afetam mulheres. Como também Musolino et al. (2000) obteve resultados semelhantes com (n=36, 80%) do sexo feminino dos 45 pacientes contra (n=9, 20%) do sexo masculino. Nesta publicação, a proporção de mulheres foi de 4:1 em relação aos homens.

E quanto à faixa etária, no trabalho, pode-se notar que 33.93% dos pacientes têm idade entre 30 e 39 anos. Igualmente com 26.79% estão com idade entre 15 e 29 anos ou entre 40 a 49 anos, 12.50% têm acima de 50 anos de idade e nenhum caso abaixo de 15 anos. Logo o estudo indica que não há prevalência estatística referente a uma faixa etária específica pesquisada. No entanto o trabalho mostra que cerca de 60,69% dos pacientes podem se encaixar na faixa etária de 20 a 50 anos de idade (33,93% entre 30-39 anos e 26,79% com idade entre 40 – 49 anos), acordando com o estudo de Braucks et al. (2007), que afirma que prolactinomas ocorrem mais frequentemente em mulheres de 20 a 50 anos. Entretanto comparando-se com os resultados de Musolino et al. (2000), o teste estatístico cujo p-valor =0.0002 (significativo) indica que a maioria dos pacientes (48.89%) com prolactinoma têm idade de 15 a 29 anos e em menor proporção (4.44%) com idade acima de 50 anos.

Ao analisar o período decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico constata-se que há realmente, uma diferença significativa, sendo que o período mais frequente entre os sintomas primários e o diagnóstico do prolactinoma ocorreu acima de um ano na maioria dos pacientes (55.36%). Entretanto deve-se ressaltar que em 32.14% dos pacientes, o diagnóstico da alteração patológica ocorreu entre um mês a um ano e somente um caso com período abaixo de um mês. Confrontando com o estudo de Braucks et al. (2003), no qual o período entre o aparecimento do primeiro sintoma e o diagnóstico no total foi 38,93 meses em média

( $\pm 49,07$ ), variando de zero a 240 meses. Não havendo diferença significativa estatística neste aspecto no estudo realizado pelo autor.

De acordo com Rang et al. (2004), a prolactina atua através de receptores específicos. Existem pelo menos três variantes desses receptores, que estão amplamente distribuídas no organismo, não apenas na glândula mamária, como também em todo o cérebro e no ovário, coração e pulmões. Logo, alterações na secreção de prolactina podem afetar qualquer um desses órgãos.

Conforme SPEDM (2004), na mulher o quadro clínico é mais expressivo. A hiperprolactinemia leva à saída de líquido leitoso pelos mamilos (galactorréia), podendo ser espontânea ou provocada pela expressão mamária. Os ovários passam a funcionar de forma deficiente, podendo levar a amenorréia (ausência da menstruação), infertilidade, diminuição do desejo sexual, e osteoporose, devido à deficiência de estrógenos. Também podem ter outros sintomas como cefaléia e alterações da visão, sobretudo da visão periférica. No homem, com a evolução do quadro clínico, a hiperprolactinemia pode causar diminuição na produção de testosterona, diminuição da libido, diminuição da potência sexual e infertilidade, que com freqüência são atribuídos pelo doente à sua 'natureza' ou a 'coisas da idade'. Sendo assim o tumor vai crescendo até começar a dar cefaléias e alterações da visão, só sendo diagnosticado nesta fase quando já é muito grande.

O que condiz com o presente estudo, que mostra que os sintomas clínicos mais freqüentes nos pacientes da amostra foram: sintomas sexuais (diminuição da libido, disfunção erétil e dispareunia) (48,21%), galactorréia (80,3%), cefaléia (73,21%), amenorréia (69,64%), alteração visual (35,71%), tontura (19,64%), mastalgia (17,86%). Em uma porcentagem menos significativa dos pacientes foram observados ainda, alterações hormonais (GH, TSH, FSH, LH), dificuldade em perder peso, entre outros sintomas pouco expressivos. Concordando ainda com o estudo de Vilar et al. (1999) que diz que as principais manifestações clínicas da hiperprolactinemia são: galactorréia, ginecomastia, amenorréia, infertilidade, diminuição da libido, dispareunia, impotência sexual, osteoporose, cefaléia e hirsutismo.

O diagnóstico do prolactinoma é feito através da dosagem de prolactina no sangue. A coleta de sangue deve ser em "pool" (sangue coletado três vezes, em pequenos intervalos),

pois a prolactina é secretada em picos e uma única coleta pode não refletir a realidade. Confirmado o aumento da concentração sérica de prolactina, devem ser solicitados outros exames de sangue e de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética da sela túrcica) com a finalidade de estabelecer a etiologia (HIPERPROLACTINEMIAS..., 1995). No trabalho realizado, todos os pacientes (100%) foram submetidos à dosagem sérica de prolactina, destes 91,07% também realizaram ressonância magnética e 32% realizaram tomografia computadorizada, para confirmação diagnóstica do tumor, acordando com a referência citada e concluindo que os pacientes realizaram mais de um exame para diagnóstico.

Nos pacientes com macroprolactinomas, os níveis séricos de prolactina usualmente são maiores que 200 ng/ml, enquanto naqueles com microprolactinomas geralmente situam-se entre 100 e 200 ng/ml, mas às vezes podem ser inferiores a 100 ng/ml (VILAR; NAVES; GADELHA, 2003). Observou-se que 21 pacientes (37,5%) apresentaram massa tumoral maior que 10 mm (macroprolactinomas) antes do início do tratamento. É importante ressaltar que foi ignorado o tamanho da massa tumoral em 16 pacientes (28,57%), devido à falta de informações sobre esse aspecto nos prontuários. Houve uma prevalência significativa de macroprolactinomas no presente estudo, levando-se em conta o tamanho da massa tumoral. Em relação ao nível de prolactinemia, no presente estudo, verificou-se que 34 pacientes (60,71%) tiveram dosagem de prolactina sérica menor que 200 ng/ml e 20 pacientes (35,71%) obtiveram dosagem maior ou igual a 200 ng/ml. Portanto, houve uma discordância sobre a relação entre nível de prolactinemia acima de 200 ng/ml e a presença de macroprolactinomas no presente estudo em relação às referências pesquisadas.

Em estudo realizado por Musolino; Cunha Neto e Bronstein (2000), o tempo do tratamento com a cabergolina variou de 1 a 38 meses (mediana=12 meses). No presente estudo, o tempo de tratamento com a cabergolina variou de 1 a mais de 24 meses, sendo que 8 pacientes (14,29%) tiveram tempo de tratamento entre 6 a 12 meses e 24 pacientes (42,86%) entre 12 a 24 meses, o que está em acordo a referência utilizada.

Enquanto a BRC tem maior incidência de efeitos colaterais, a CBG permite maior aderência dos pacientes ao tratamento devido a maior tolerabilidade e melhor posologia (MUSSOLINO; PASSOS, 2005). Possui a grande vantagem de poder ser administrada uma a duas vezes por semana, enquanto os demais agonistas requerem uma a três tomadas diárias

(VILAR et al., 1999). No estudo realizado, 29 pacientes (51,79%) tiveram boa adesão ao tratamento com a cabergolina, enquanto 26 pacientes (46,43%) não apresentaram boa adesão ao tratamento. Os motivos para a não-adesão ao tratamento foram: displicência (13 pacientes; 50%), falta do medicamento (9 pacientes; 34,61%) e gravidez (3 pacientes; 11,53%); em um paciente não foi possível determinar a causa da não-adesão ao tratamento, pois não havia essa informação registrada no prontuário médico. Não houve nenhum registro de interrupção do tratamento por causa de efeitos colaterais ou de intolerabilidade à droga, o que condiz com as bibliografias pesquisadas.

Em reação à dose semanal de cabergolina administrada, a quantidade da droga mais prevalente no estudo variou de 0.25 a 1 mg/semanal com 55.36% dos pacientes utilizando essa dosagem, mas também deve-se ressaltar que 6 pacientes (10.71%) precisaram receber dose semanal acima de 2mg, logo 66,07% dos pacientes necessitaram de menos de 2mg/semanal para remissão dos sintomas e normalização ou redução da prolactinemia. O que está de acordo com a literatura de Colao et al. (1995) que mostraram normalização da PRL durante tratamento com CAB em 23 de 27 pacientes parcialmente resistentes à dose de 15mg de BRC. A dose de CAB utilizada por esses autores variou de 0,5 a 3mg por semana. E segundo Braunwald et al. (2002) a dose de CAB utilizada para normalização da prolactinemia foi de 0,5 a 1,0 mg 2 vezes por semana, estando mais uma vez de acordo com o trabalho realizado. Reforçando o resultado estatístico do trabalho, Musolino et al. (2000), informaram que 44.64% dos pacientes receberam dose de 0.25 a 1mg, 28.57% a dose variou entre 1 e 2mg e 7.14% a dose utilizada ficou acima de 2 mg. Ao realizar o teste estatístico, o p-valor=0.0006\* (significativo), indica que a dose mais utilizada foi realmente de 0.25 a 1mg durante o tratamento. Assim em ambos os trabalhos houve bastante semelhança quanto à distribuição dos pacientes sobre a dosagem semanal de cabergolina.

O trabalho presente demonstrou estatisticamente que houve poucos casos de efeitos colaterais devido ao uso da cabergolina, com 80.36% dos casos não apresentando nenhum efeito colateral com o uso da medicação, contra apenas 10 pacientes (17.86%) que tiveram efeitos colaterais durante o uso da cabergolina. O que está de acordo com Musolino e cols (2000), que informa que apenas 5 de 45 pacientes apresentaram efeitos colaterais, enquanto 40 tiveram boa tolerância durante o uso da cabergolina. Segundo Braunwald et al. (2002), os efeitos adversos e a intolerância farmacológica são encontrados menos comumente na cabergolina do que com a bromocriptina. Estudo de Mussolino e Passos (2005) diz que

enquanto a BRC tem meia-vida curta e maior incidência de efeitos colaterais, a cabergolina é um agonista dopaminérgico de ação prolongada e com melhor tolerabilidade.

Conforme o estudo de Mussolino; Cunha Neto e Bronstein (2000), os efeitos colaterais persistentes ocorreram apenas em 5 dos 38 casos relatados, previamente intolerantes à BRC. E estes efeitos indesejáveis foram: enjôo e vômitos em 2 pacientes, hipotensão postural em 2 e congestão nasal em 1 paciente. E no grupo de pacientes intolerantes à BRC foi observado significativa redução dos efeitos colaterais com a CAB. Esta literatura é compatível com o resultado deste trabalho onde se pôde constatar que 40% dentre os dez pacientes que apresentaram efeitos colaterais com o uso da CAB, tiveram náuseas, 30% tiveram cefaléia, e 20% tiveram vômitos, sonolência ou sono súbito, dispnéias, e astenia. Mostrando que realmente os principais efeitos adversos, quando estes estão presentes com o uso da cabergolina, são os sintomas citados a cima.

No estudo em questão, também se pôde observar em seus resultados, uma significativa tendência quanto à normalização dos níveis séricos de prolactina dos pacientes durante o tratamento com cabergolina com 60.71% dos casos. Entretanto deve-se ressaltar que em 20 pacientes (35.71%) não houve normalização, no entanto a redução dos níveis séricos de prolactina foram observados nesses pacientes em que a prolactinemia não se encontrou dentro do valor de normalidade, e somente em 2 pacientes (3.57%) não se aplicou a variável devido à falta de informação contida nos prontuários. Entrando em acordo com o estudo de Braunwald et al. (2002) em que a CAB alcançou a normoprolactinemia em cerca de 80% dos pacientes com microadenomas e a cabergolina normaliza a prolactina e diminui os macroprolactinomas em aproximadamente 70% dos casos. Ela também pode ser eficaz nos pacientes resistentes à bromocriptina. E o estudo de Verhest et al. (1997) que mostra a normalização da PRL em 86% de 440 pacientes com hiperprolactinemia (prolactinomas e hiperprolactinemia idiopática) após o uso de CBG. Pode-se atribuir a distinção percentual à diferença entre as doses administradas e o tempo de uso da cabergolina entre os trabalhos estudados.

O estudo também mostra que das 39 mulheres que apresentaram alteração do ciclo menstrual ou amenorréia, 27 (69,23%), apresentaram a recuperação dos ciclos menstruais após o tratamento com a CBG, e em 12 mulheres (30,76%) não houve normalização dos ciclos. Não foi encontrado nas referências dados exclusivos sobre a normalização dos ciclos

menstruais, no entanto, no estudo de Braunwald et al. (2002), eles afirmam que a cabergolina alcança a recuperação da função gonadal em cerca de 80% dos pacientes.

De acordo com Braunwald et al (2002), a galactorréia é resolvida ou melhorada em 90% dos pacientes que fazem tratamento com a cabergolina. No estudo realizado, houve concordância com as referências encontradas, pois houve significativa melhora da galactorréia dos pacientes durante o tratamento com cabergolina com 84,44% dos casos (38 pacientes), contra apenas 5 pacientes (11,11%) em que não ocorreu melhora da galactorréia.

O tratamento clínico é atualmente considerado a primeira opção na abordagem de todas as causas de hiperprolactinemia, incluindo as tumorais. Descrevem-se taxas de sucesso, com obtenção de normoprolactinemia, de até 90%, com redução de 60% do volume tumoral em média (COLAO et al., 1995). Em estudo realizado por Verhest et al. (1997), 67% dos pacientes apresentaram algum grau de redução tumoral. Já Musolino e cols (2005) apontam em seu estudo uma redução da massa tumoral de 92%. No presente estudo, observou-se uma discordância em relação às referências pesquisadas, pois houve redução da massa tumoral em apenas 13 pacientes (23,21%), sendo que a não redução do tumor foi observada também em 13 pacientes (23,21%). Mas cabe ressaltar que em 32,14% dos casos (18 pacientes), não haviam informações registradas nos prontuários sobre a redução da massa tumoral.

No presente estudo, houve uma melhora significativa dos sintomas sexuais durante o tratamento com a cabergolina: 18 pacientes (81,82%) obtiveram melhora dos sintomas sexuais, enquanto apenas 4 pacientes (18,18%) não obtiveram melhora nesse aspecto. Não foram encontrados estudos que fizessem referência à porcentagem de pacientes que obtiveram melhora dos sintomas sexuais com o tratamento com a cabergolina.

Estudos recentes têm apontado a superioridade da cabergolina no que se refere à obtenção de níveis séricos normais de PRL, com restauração da função gonadal, desaparecimento da galactorréia, recuperação da capacidade reprodutiva e redução do volume tumoral de micro e macroprolactinomas (COLAO et al.,1997; DI SARNÓ et al., 2001; GILLIAM et al., 2002). No estudo realizado, 45 pacientes (80,36%) tiveram melhora de outros sinais e sintomas que apresentavam antes do início do tratamento com a cabergolina. Apenas 6 pacientes (10,71%) não tiveram melhora dos sinais e sintomas apresentados antes

do tratamento, o que mostra uma boa resposta ao tratamento com a cabergolina (BILLER et al.; 1996); COLAO et al.; (1997).

## 7. CONCLUSÕES

Após análise dos resultados, conclui-se que:

→ Em relação à faixa etária, não houve prevalência significativa de nenhuma faixa etária específica. Quanto ao sexo, o estudo verificou uma prevalência significativa do sexo feminino em relação ao masculino, com uma proporção de 7:1.

→ O tempo decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico do prolactinoma foi superior a um ano em grande parte dos casos, e os sintomas mais freqüentes apresentados pelos pacientes foram galactorréia, cefaléia, amenorréia, sintomas sexuais e alteração visual.

→ Para o diagnóstico da patologia, todos os pacientes foram submetidos à dosagem de prolactina, e a maioria realizou também RNM. Uma pequena parcela realizou ainda TC. Portanto, conclui-se que os pacientes realizaram mais de um exame diagnóstico. Levando-se em consideração o nível de prolactinemia antes do início do tratamento com a cabergolina, houve uma maior freqüência de dosagens abaixo de 200 ng/ml da prolactina sérica. Verificou-se também que grande parte dos pacientes apresentavam macroprolactinomas (tumor maior que 10mm ao exame de imagem) antes do início do tratamento.

→ O tempo de uso da cabergolina, na maioria dos casos foi superior a 1 ano. Quase metade dos pacientes não tiveram boa adesão ao tratamento com a cabergolina, mas essa não-adesão não foi devido a efeitos colaterais ou intolerabilidade à droga. As principais causas de abandono ao tratamento foram: displicência, falta do medicamento nos postos ou hospitais e gravidez. A dose de cabergolina mais utilizada para o tratamento variou de 0,25 a 1,0 mg/semanal, e apenas uma pequena parte dos pacientes apresentou efeitos colaterais com o uso da medicação, sendo que os efeitos mais freqüentes foram náuseas, cefaléia e vômitos.

→ Não se obteve dados suficientes para concluir se houve ou não uma porcentagem significativa de redução da massa tumoral com o tratamento com a cabergolina.

→ Houve uma porcentagem significativa de normalização dos níveis séricos de prolactina com o tratamento, e mesmo nos casos em que não houve normalização, constatou-se redução da prolactinemia em todos os pacientes.

→ Houve melhora significativa dos sinais e sintomas, tais como: galactorréia, sintomas sexuais, alteração menstrual, entre outros.

→ A maioria dos pacientes com prolactinoma tratados com a cabergolina tiveram uma boa evolução clínica e laboratorial, com poucos efeitos colaterais e boa tolerabilidade ao medicamento, constituindo-se portanto em uma importante alternativa no tratamento clínico dos prolactinomas.

## REFERÊNCIAS

- AYRES, Manuel; AYRES JR, Manuel; AYRES, Daniel Lima; SANTOS, Alex de Assis Santos Dos. BioEstat 5: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas. 5. ed. Belém-PA: Publicações Avulsas do Mamirauá, 2008. 361 p.
- BASSETTI, M. et al. Bromocriptine treatment reduces the cell size in human macroprolactinomas: A morphometric study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 58, p. 268-273, 1984.
- BEN, J. N.; HNASKO, R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. **Endocr. Rev.**, v. 22, p. 724-763, 2001.
- BEREZIN, M.; SHIMON, I.; HADANI, M. **Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinoma)**. J. Endocrinol. Invest. v. 18, p. 436-441, 1995 apud BRAUCKS, R. G. et al. Aspectos clínicos e terapêuticos de prolactinomas em homens. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** v. 61, n. 4, SP, 2003.
- BILEZIKIAN, J. Osteoporosis in men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 3431-3434, 1999.
- BILLER, B. M. et al. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 75, p. 692-697, 1992.
- BILLER, B.M., et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 2338-2343, 1996.
- BRAUCKS et al. Aspectos clínicos e terapêuticos de prolactinomas em homens. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.61, n.4, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.org>. Acesso em: 20 mai 2007.
- BRONSTEIN, M. D. Hiperprolactinemia. In: WAJCHENBERG, B. L. **Tratado de Endocrinologia Clínica**. São Paulo: Roca, 1992. p.135-64.

BUSSADE, I. et al. Redução da densidade mineral óssea em mulheres na menacme com prolactinoma. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 9, p. 1522-1527, dez 2007.

CASTRO, D. G. et al. Radiocirurgia nos adenomas hipofisários. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, n. 6, p. 996-1004, dez 2006.

COLAO, A. et al. Comparison among different dopamine-agonists of new formulation in the clinical management of macroprolactinomas. **Horm. Res.**, v. 44, p. 222-228, 1995.

COLAO, A. et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.82, p. 3574-3579, 1997.

COLAO, A. et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: A prospective study in 110 patients. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.85, p. 2247-2252, 2000.

COLAO, A. et al. Prolactinomas in adolescents: persistence of bone loss after 2 years of prolactin normalization. **Clin. Endocrinol.**, v. 52, p. 319-327, 2000.

COLAO, A. et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 876-883, 1997.

COLAO, A. LOMBARDI, G. Growth-hormone and prolactin excess. **Lancet**, v. 352, p. 1455-1461, 1998.

COSS, D. et al. Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase and bone formation in the developing rat. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 279, p. 1216-1225, 2000.

DELGRANGE, E. et al. Sex-related differences in the growth of prolactinomas: A clinical and proliferation marker study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 2102-2107, 1997.

DI SARNO, A. et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, p. 5256-5261, 2001.

DUARTE, F. H. G. et al. Severe hyperprolactinemia associated with internal carotid artery aneurysm: differential diagnosis between prolactinoma and hypothalamic – pituitary disconnection. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.52, n. 7, p.1189-1193, out. 2008.

ESCOBAR-MORREALE, H. F. Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: implications for the management of polycystic ovary syndrome. **Fertil. Steril.**, v. 82, p. 1697-1699, 2004.

FERRARI, C. et al. Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 63, p. 941-945, 1986.

FONSECA, A. L. et al. Hormonal dysfunction of nonpituitary lesions from midline and perisellar area. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 59, p. 905-912, 2001.

FROHMAN, L. A.; KINEMAN, R. D. Growth hormone – releasing hormone and pituitary development, hyperplasia and tumorigenesis. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 13, p. 299-303, 2002.

GIBNEY, J.; SMITH, T. P.; McKENNA, T. J. Clinical relevance of macroprolactin. **Clin. Endocrinol.**, v. 62, p. 633-643, 2005.

GILLAM, M.P. et al. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinomas. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 4447-4451, 2002.

GLEZER, A. et al. Macroprolactinemia e incidentaloma hipofisário. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 45, p. 190-198, 2001.

GOFFIN, V. et al. Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists. **Endocr. Rev.**, v. 26, n. 3. p. 400-422, 2005.

GONÇALVES, F. T. et al. Discordância entre IGF-1 e GH pós-sobrecarga de glicose no rastreamento de acromegalia em paciente com macroprolactinoma – relato de caso e revisão sobre o tema. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 3, p. 494-499, abr 2007.

GUAY, A. T. et al. Delayed diagnosis of psychological erectile dysfunction because of the presence of macroprolactinemia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 2512-2514, 1996.

GUYTON, A.C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 791; 893.

HEANEY, A. P.; FERNANDO, M.; MELMED, S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. **J. Clin. Invest**, v. 109, p. 277-283, 2002.

**HIPERPROLACTINEMIAS**. Disponível em:

<http://www.fffcmpa.tche.br/neuroendocrino/doencas.html-95k->. Acesso em: 20 de maio 2007.

HOFLAND, L. J. et al. The novel somatostatin analog SOM230 is a potent inhibitor of hormone release by growth hormone – and prolactin – secreting pituitary adenomas *in vitro*. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 4, p. 1577-1585, 2004.

HOYBYE, C. et al. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22- year follow-up treatment with stereotactic radiosurgery. **Neurosurgery**, v. 49, p. 284-292, 2001.

HSU, D. et al. Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence. **J. Neurosurg.**, v. 78, p. 753-761, 1993.

HULTING, A. et al. Prolactinomas in men: clinical characteristics and the effect of bromocriptine treatment. **Acta. Med. Scand**, v. 217, p. 101-109, 1985.

KANSRA, S. et al. Differential effects of estrogen receptor antagonists on pituitary lactotroph proliferation and prolactin release. **Mol. Cell. Endocrinol.**, v. 239, p. 27-36, 2005.

KAYATH, M. J. et al. Giant aneurysms of the sellar region simulating pituitary adenomas: a diagnosis to be considered. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 14, p. 975-979, 1991.

KOVACS, K. et al. Effect of dopamine agonist medication on prolactin producing pituitary adenomas. A morphological study including immunocytochemistry, electron microscopy and

in situ hybridization. **Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.**, v. 418 (5)p. 439-446, 1991.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 1212-1213.

LANDOLT, A. M.; LOMAX, N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. **J. Neurosurg.**, v. 93, n. 3, p. 14-18, 2000.

LANDOLT, A.M.; OSTERWALDER, V. Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 58, p. 1179-1183, 1984.

LINHARES, E. Dosagens hormonais em Ginecologia e Obstetrícia. 1993. Disponível em: <http://www.bragafilho.com.br/dosagens4/prolactina.html>. Acesso em: 20 mai 2007.

MAITRA, A.; ABBAS, A.K. Sistema Endócrino. In: ROBBINS & COTRAN. **Patologia**. 7.ed. São Paulo: editora, 2005. p. 1212.

MCCALL, R. B. et al. Sumanriole, a highly dopamine D2 selective receptor agonist: *In vitro* and *in vivo* pharmacologic characterization and efficacy in animal models of Parkinson's disease. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 314, n. 3, p. 1248-1256, 2005.

MINDERMANN, T.; WILSON, C. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. **Clin. Endocrinol.**, v. 41, p. 359-364, 1994.

MOLITCH, M. E. Pituitary diseases in pregnancy. **Semin Periantol.** v. 22, p.457-470, 1998.

MOLITCH, M.E. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. **Pituitary**, v. 5, p. 55-65, 2002.

MUSOLINO, N. R. Tumores Hipofisários: Opções Terapêuticas Atuais e Perspectivas Futuras de Tratamento, **Arq Bras Endocrinol Metab.**, vol 47, nº 4, p. 482-491, Agosto 2003.

MUSSOLINO, N. R. C; CUNHA NETO, M. B.; BRONSTEIN, M. D. Cabergolina como Alternativa no Tratamento Clínico de Prolactinomas. Experiência na Intolerância/Resistência à Bromocriptina **Arq Bras Endocrinol Metab.**, vol 44, nº 2, p. 139-143, Fevereiro de 2000.

MUSSOLINO, N. R.; PASSOS, Q. V. Prolactinomas Resistentes a Agonistas Dopaminérgicos: Diagnóstico e Manejo, **Arq Bras Endocrinol Metab.**, vol 49, nº 5, p. 641-650, Outubro 2005

NALIATO, E. C. et al. Prevalence of osteopenia in men with prolactinoma. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 28, p. 12-17, 2005.

NALIATO, E. C. O.; FARIAS, M. L. F.; VIOLANTE, A. H. D. Prolactinomas e densidade mineral óssea em homens. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 49, n. 2, p. 183-195, abr 2005.

PELLEGRINI, I. et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v. 69, p. 500-5009, 1989.

**PROLACTINOMAS.** Disponível em: <http://www.spedm.org>. Acesso em: 20 mai 2007.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia.** 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 466.

REDDY, K. et al. False aneurysm of the cavernous carotid artery: a complication of transsphenoidal surgery. **Surg. Neurol.**, v. 33, p. 142-145, 1990.

REN, S. G. et al. Suppression of rat and human growth hormone and prolactin secretion by a novel somatostatin / dopaminergic chimeric ligand. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, n. 11, p. 5414-5421, 2003.

SCHLECHTE, J. A. The macroprolactin problem [editorial]. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 5408-5409, 2002.

SOMMA, C. et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, p. 807-813, 1998.

TELLA JÚNIOR, O.I. et al. Prolactinomas: Aspectos neurocirúrgicos. **Arq. Bras. Neuropsiquiatr.**, v. 60, p. 106-112, 2002.

VANCE, M.L.; THORNER, M.O. Prolactinomas. **Endocrinol. Metab. Clinics N. Am.**, v.16, p. 731-753, 1987.

VANT VERLAAT, J.W.; CROUGHS, R.J. Withdrawal of bromocriptine after longterm therapy for macroprolactinomas: effect on plasma prolactin and tumour size. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 34, p. 175-178, 1991.

VERHELST, J. et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: A study in 455 patients. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.84, p. 2518-2522, 1999.

VIEIRA, J.G.H. Macroprolactinemia. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.46, p. 45-50, 2002.

VILAR, L. et al. Prevalência da macroprolactinemia entre 115 pacientes com hiperprolactinemia. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 1, p. 86-91, fev 2007.

VILAR, L.; NAVES, L. A.; GADELHA, M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.47, n.4, p. 347-357, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.org>. Acesso em: 20 mai 2007.

VILAR, L; CASTELLAR, E. Hiperprolactinemia: Investigação diagnóstica e Tratamento. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 54, n. 3, p. 75-80, fev 2007:

VILAR L. et al. **Endocrinologia clínica**. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. p.3-20.

WEBSTER, J. et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. **New Engl. J. Medicine**, v. 331, p. 904-909, 1994.

WEBSTER, J. et al. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinaemic amenorrhea. **New Engl. J. Méd.**, v. 331, p. 904-909, 1994.

YANG, M. Y.; CHEN, C.; SHEN, C. C. Cavernous aneurysm and pituitary adenoma: management of dual intrasellar lesions. **J. Clin. Neuro.**, v. 12, p. 477-481, 2005.

ZHANG, X. et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 761-767, 1999.

ZYLBERBERG et al. Avaliação Plasmática de igf-1 no prolactinoma. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.64, n.3b, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.org>. Acesso em: 20 mai 2007.

**APÊNDICE A    PROTOCOLO DE PESQUISA**

**PROTOCOLO DE PESQUISA**

**Evolução Clínica de Pacientes com Prolactinoma Tratados com Cabergolina  
no HUIBB no período de 2003 a 2007**

Nº do prontuário: \_\_\_\_\_

Ficha nº \_\_\_\_\_

1- Nome do paciente (iniciais): \_\_\_\_\_

2- Idade:

< 15 anos     15 a 29     30 a 39     40 a 49     50 ou mais

3- Sexo:

Feminino     Masculino

4- Período decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico:

1 a 6 meses     6 a 12 meses     12 a 24 meses     mais que 24 meses

5- Sinais e sintomas apresentados:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Cefaléia                   | <input type="checkbox"/> Alteração visual             |
| <input type="checkbox"/> Hipertensão intracraniana  | <input type="checkbox"/> Tontura                      |
| <input type="checkbox"/> Hemiparesia                | <input type="checkbox"/> Fotofobia                    |
| <input type="checkbox"/> Galactorréia               | <input type="checkbox"/> Amenorréia                   |
| <input type="checkbox"/> Ginecomastia               | <input type="checkbox"/> Mastalgia                    |
| <input type="checkbox"/> Diplopia                   | <input type="checkbox"/> Crise convulsiva             |
| <input type="checkbox"/> Disfunção erétil           | <input type="checkbox"/> Diminuição da libido         |
| <input type="checkbox"/> Oligoespermia              | <input type="checkbox"/> Redução do volume testicular |
| <input type="checkbox"/> Queda de pêlos             | <input type="checkbox"/> Astenia                      |
| <input type="checkbox"/> Dificuldade em perder peso | <input type="checkbox"/> Aumento de GH                |
| <input type="checkbox"/> Aumento de ACTH            | <input type="checkbox"/> Aumento de TSH               |
| <input type="checkbox"/> Outros                     | Quais: _____  |

6- Exame (s) utilizado (s) para o diagnóstico:

Dosagem de Prolactina       TC       RNM

7- Nível de prolactinemia antes do início do tratamento:

20 a 49 ng/ml       50 a 99 ng/ml       100 a 199 ng/ml

200 a 300 ng/ml       > 300 ng/ml       Ignorado

8- Tamanho da massa tumoral antes do início do tratamento:

1 a 4 mm       5 a 10 mm       > 10mm       Ignorado

9- Tempo de tratamento com a cabergolina:

até 1 mês       1 a 6 meses       6 meses a 1 ano       1 a 2 anos

10- Teve boa adesão ao tratamento?

Sim       Não

11- Motivos que levaram à não adesão ao tratamento:

Efeitos colaterais       Displícência       Falta de medicamento

Gravidez       Outros       Ignorado

12- Dose semanal de cabergolina utilizada:

0,25 a 1 mg       1 a 2 mg       mais que 2 mg

13- Apresentou efeitos colaterais durante o uso de cabergolina:

Sim       Não

14- Se a resposta anterior for sim, quais:

SINTOMAS	Sim	Não
Náuseas		
cefaléia		
Tontura/vertigem		

Dor abdominal		
Má digestão		
Fraqueza		
Cansaço		
Constipação		
Vômitos		
Dor torácica		
Rubores (vermelhidão na pele) quentes		
Depressão		
Formigamentos		
Palpitações		
Sonolência ou sono súbito		
Sangramentos nasais		
Alterações visuais		
Desmaios (hipotensão postural)		
Câimbras nas pernas		
Alterações circulatórias nos dedos		
Alopecia		
Delírios		
Dispnéias		
Edema		
Reação de hipersensibilidade (alergias)		
<i>Rash</i> (vermelhidão na pele)		
Doenças respiratórias		
Valvulopatias		
Fibrose pulmonar ou derrame pleural		
Outros		

15- Houve redução dos níveis séricos de prolactina:

Sim  Não

16- Houve normalização dos níveis séricos de prolactina:

Sim  Não

17- No sexo feminino, os ciclos menstruais foram recuperados:

Sim  Não

18- Houve melhora da galactorréia:

Sim  Não

19- Houve redução da massa tumoral:

Sim  Não

20- Houve melhora dos sintomas sexuais:

Sim  Não

21- Houve melhora dos outros sinais e sintomas:

Sim  Não

**ANEXO A TERMO DE APROVAÇÃO DO CEP**

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**TERMO DE APROVAÇÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado **“Evolução clínica de pacientes com Prolactinoma tratados com Cabergolina no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de 2005 a 2007”** protocolo nº3065/07, sob a responsabilidade das pesquisadoras Marcela Nogueira Camilo e Rafaella de Brito Ladeia, Orientação do *prof. Teiichi Oikawa*, obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 11/12/2007, por estar de acordo com a Resolução nº196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde do Brasil.

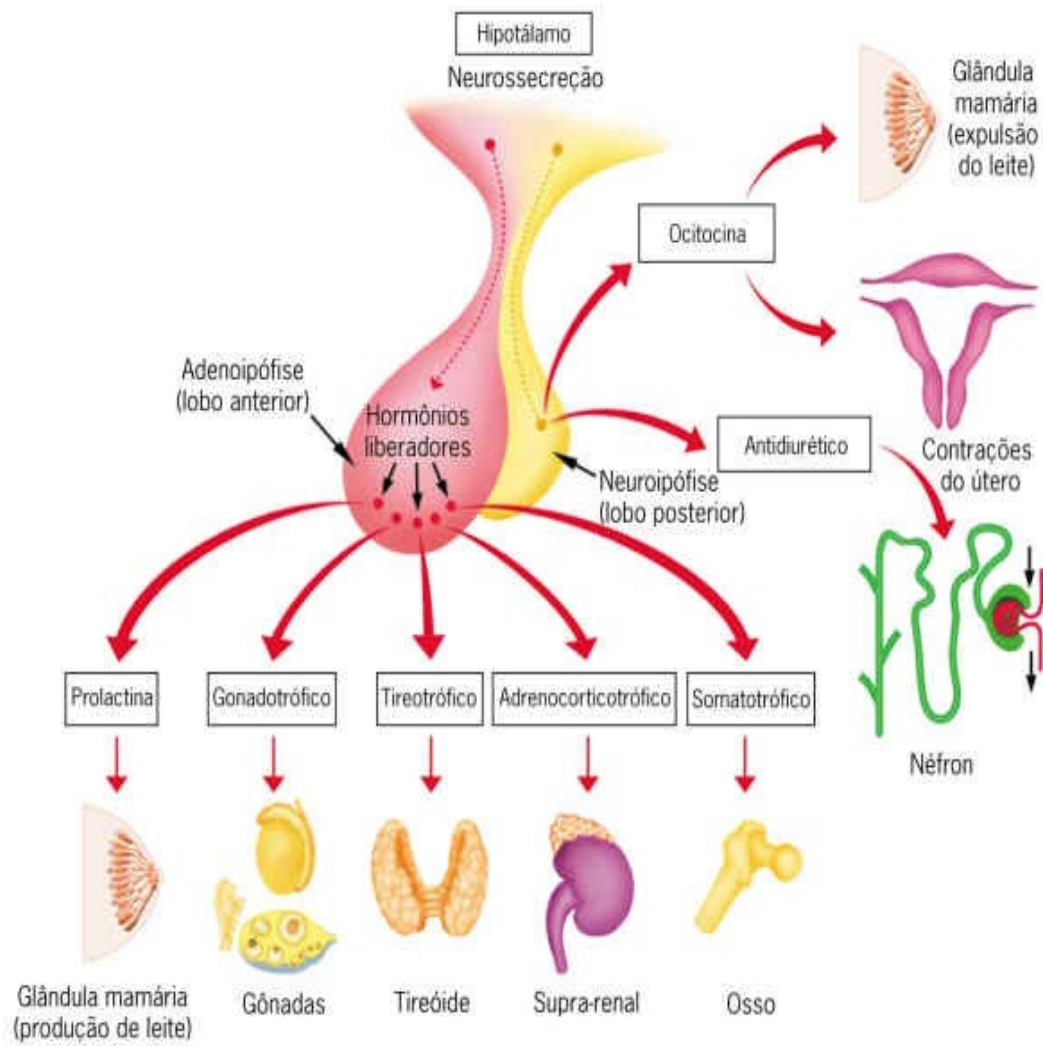
Belém, 11 de dezembro de 2007

*Eduardo Leitão*

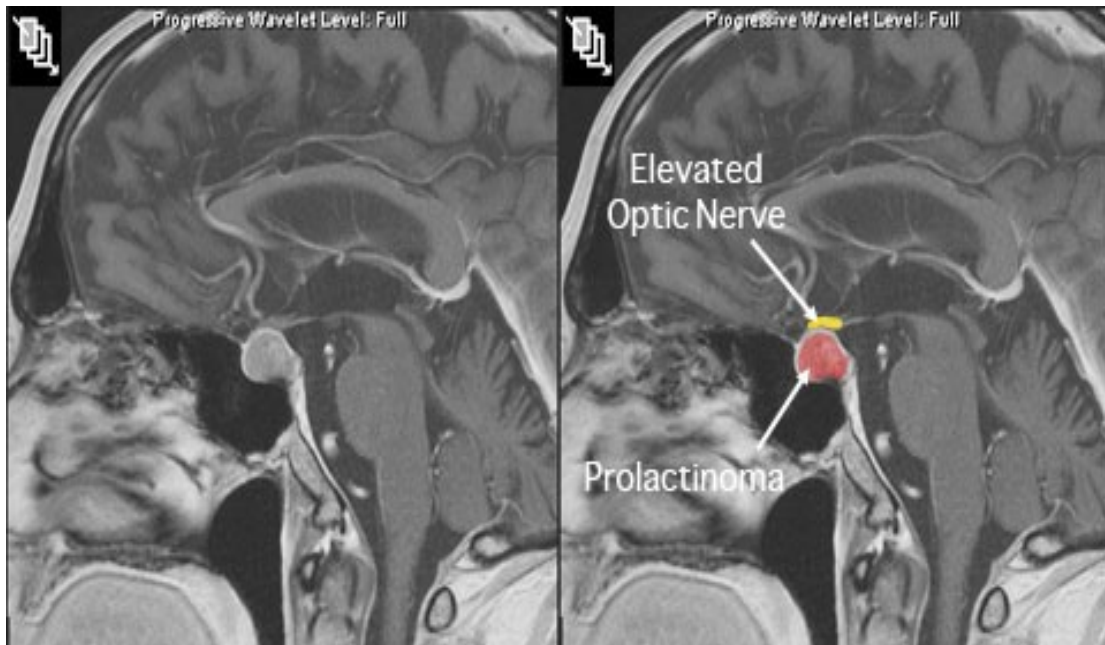
**Dr. Eduardo Leitão Maia**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa / HÚJBB/UFPA

**ANEXO B FIGURA 1**

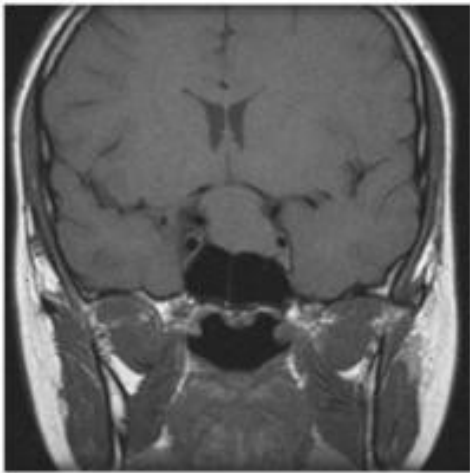
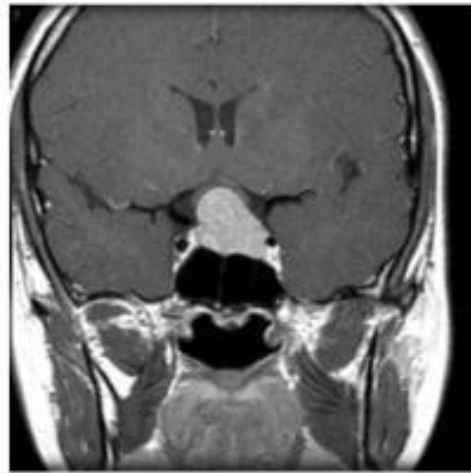
**EIXO HIPOTALAMO-HIPÓFISE**



Fonte: Tratado de Fisiologia Médica (2002).

**ANEXO C FIGURA 2****ADENOMA HIPOFISÁRIO VISTO EM RNM**

Fonte: SBEM.

**ANEXO D FIGURA 3****MACROPROLACTINOMA VISTO EM RNM****Pituitary Macroadenoma  
MRI findings****T1 pre-gadolinium****T1 post-gadolinium**

Fonte: SBEM.