

HIPERPROLACTINEMIA NA ADOLESCÊNCIA

Ercilene Moraes Martins Yamaguti, Carolina Sales Vieira,

Marcos Felipe Silva de Sá

É a desordem endócrina mais comum do eixo hipotálamo-hipófise, que se manifesta por aumento do hormônio chamado prolactina (PRL). Para este diagnóstico são necessárias duas dosagens de PRL acima do valor de normalidade do laboratório (valor normal do nosso serviço: 5-25 ng/mL), desde que garantidas as normas ideais de coleta de exame. É encontrada em 0,4% da população geral e em 17% das mulheres com infertilidade¹. Está presente em aproximadamente 30% das mulheres com galactorréia ou infertilidade e em 75% daquelas com amenorréia e galactorréia. Entre pacientes com amenorréia secundária ou oligomenorréia, a prevalência de hiperprolactinemia é de 10 a 25%².

1. Prolactina (PRL)

A PRL é um hormônio polipeptídico codificado pelo gene do cromossomo 6. O RNA mensageiro da PRL expressa-se em altos níveis nas células lactotróficas da hipófise anterior. O seu gene também está expresso em outros locais, notavelmente no útero, linfócitos T, e em menores níveis no cérebro, pele, mama e outros tecidos³. Assim, a hipófise parece não ser o único local produtor de PRL.

Este hormônio sofre uma variação circadiana, com níveis que vão aumentando após o início do sono, com um pico noturno de aproximadamente o dobro da concentração durante o dia³. Esta informação é importante uma vez que não se deve dosar a PRL sem um tempo mínimo de uma hora após o despertar, caso contrário, poderemos nos deparar com níveis falsamente aumentados de PRL pelo sono. Os níveis

de PRL aumentam durante o ciclo menstrual, atingindo seu nível máximo durante a ovulação, coincidindo com o pico estrogênico⁴.

A PRL é heterogênea no tamanho molecular. A principal forma circulante é a “*little*” PRL com 23 KDa, biologicamente ativa e responsável por 85% da PRL circulante. As demais são a “*big*” PRL com 50 kDa e a “*big-big*” com 150 KDa⁵, que parecem não ter uma atividade biológica significativa.

2. Etiologia

Sempre antes de qualquer avaliação mais especializada dos níveis de PRL aumentados, temos que descartar condições fisiológicas que por si só podem produzir aumentos dos níveis deste hormônio. Dentre estas, deve-se ressaltar a gravidez, no qual a paciente chega com amenorréia e níveis aumentados de PRL (podendo chegar a 10 vezes o valor de normalidade no terceiro trimestre)². Além da gravidez, outras situações também podem ser responsáveis pelo aumento fisiológico da PRL: sono, exercícios, atividade sexual, estresse, lactação e estímulo mamilar⁶.

Há também medicações que podem aumentar a PRL. As principais drogas envolvidas na hiperprolactinemia são as antipsicóticas. A risperidona é causa frequente de hiperprolactinemia em adolescentes⁷. Outras relacionadas são antidepressivos, anti-hipertensivos e drogas que aumentam a motilidade intestinal: fenotiazinas, butirofenonas, benzamidas, reserpina, metildopa. Todas estas drogas têm como fator comum a redução da biodisponibilidade da dopamina, diminuindo a inibição deste neurotransmissor sobre a PRL, culminando no aumento dos níveis séricos desta última. Os antipsicóticos, por exemplo, bloqueiam os receptores de dopamina⁸. Já os opióides estimulam a liberação de PRL através da inibição hipotalâmica da secreção de

dopamina⁹. As principais drogas relacionadas ao aumento de PRL estão listadas na tabela 1.

Tabela 1. Causas farmacológicas de hiperprolactinemia

Antipsicóticos Fenotiazinas, Butirofenonas, Haloperidol, Risperidona
Antidepressivos Tricíclicos, Inibidores da monoamina-oxidase, Inibidores da recaptção da serotonina (questionável)
Antieméticos Metoclopramida, domperidona, cimetidina, ranitidina
Anti-hipertensivos Metildopa, reserpina, verapamil
Outros Opióides (morfina), estrogênio, cocaína

Adaptada de ¹⁰

Entre as causas patológicas estão os tumores hipofisários funcionantes ou não, pseudotumores, hipotireoidismo, insuficiências renal e hepática crônicas, síndrome dos ovários policísticos.

Os prolactinomas são os tumores mais comuns da hipófise com uma prevalência na população adulta de 100 casos / 1 milhão de pessoas¹¹, responsáveis por 40% dos tumores hipofisários¹². São menos comuns em crianças do que em adultos, mas tornam-se cada vez mais freqüentes na adolescência¹³⁻¹⁴. Constituem menos de 3% dos tumores supratentoriais em crianças e de 2,3 a 6% dos tumores intracranianos tratados cirurgicamente^{13, 15}. A incidência anual deste na infância é de 0,1 por 1 milhão de

crianças¹⁶. São chamados de macroprolactinomas quando atingem tamanho maior ou igual a 10 mm e de microprolactinomas se menores que 10 mm. Os tumores intraselares correspondem a 90% dos prolactinomas e raramente aumentam de tamanho¹². Cerca de 90% dos microprolactinomas não aumentam de tamanho em um seguimento de 4 a 6 anos e a resolução da hiperprolactinemia, amenorréia e galactorréia pode ocorrer mesmo sem tratamento¹⁷⁻¹⁹.

A síndrome da sela vazia é uma extensão ou herniação do espaço subaracnóide dentro da fossa da hipófise devido a uma incompetência do diafragma selar²⁰.

Na síndrome dos ovários policísticos (SOP), a hiperprolactinemia também pode estar presente. Cerca de 14,7% das pacientes com SOP apresentam hiperprolactinemia secundária. Destas, 88,5% apresentam taxas de PRL abaixo de 50 ng/mL⁶.

No hipotireoidismo, ocorre aumento da tireotrofina (TRH) pelo hipotálamo a fim de estimular a tireóide, porém também ocorre uma ação estimuladora sobre a PRL, ocasionando aumento deste último hormônio, raramente excedendo 50 ng/mL²¹. A correção do hipotireodismo corrige também os níveis de PRL.

Outra causa de hiperprolactinemia é a macroprolactinemia, devendo ser lembrada principalmente nos casos de pacientes com poucos sintomas ou assintomáticas. Antigamente, era incluída nas causas idiopáticas. Consiste no complexo PRL-imunoglobulina de alto peso molecular. Apresenta a bioatividade reduzida e está presente em mais de 20% dos pacientes com hiperprolactinemia. O diagnóstico pode ser feito pelo método do propileno glicol (PEG) e gel de cromatografia²².

Quando não se acha nenhuma causa para o aumento dos níveis de PRL, chama-se de hiperprolactinemia idiopática. A tabela 2 resume as principais causas de hiperprolactinemia.

Tabela 2. Causas de hiperprolactinemia

Fisiológicas: Gravidez, Lactação, Sono, Estresse, Estímulo mamilar, Exercício físico, Alimentação, Coito
Patológicas: Hipotireoidismo, Síndrome dos ovários policísticos, Insuficiência renal crônica Insuficiência hepática severa, Trauma torácico, Irradiação, Tumores funcionantes da hipófise (prolactinomas, síndrome de Cushing, acromegalia), Tumores não funcionantes da hipófise – lesões da haste hipofisária (síndrome da sela vazia, craniofaringioma, germinoma, meningioma, sarcodiose, tuberculose, metástase, trauma, pseudotumor)
Farmacológicas

Adaptada de ^{6, 23-24}

3. Fisiopatologia dos sintomas

A PRL é produzida pelas células da adeno-hipófise e está sob controle do hipotálamo. Sofre regulação, principalmente, através da inibição da dopamina secretada pelo hipotálamo²⁵, ao contrário dos outros hormônios produzidos pela hipófise, que são controlados por fatores hipotalâmicos que os estimulam. O TRH exerce ação estimuladora sobre a PRL. Outras substâncias também estimulam a produção de PRL, como serotonina, estrogênios, opióides endógenos e peptídeo intestinal vasoativo.

Os receptores de dopamina são divididos em D1, que estimulam a atividade da adenil-ciclase, e D2, que inibem esta enzima. A inibição da PRL é feita através dos receptores D2 expressos em lactotrofos normais e tumorais²⁶⁻²⁹.

4. Quadro clínico

O quadro clínico é variável, podendo apresentar desde ausência de sintomas até um quadro clínico bem florido. Os sintomas são resultados, principalmente, do efeito da PRL nas mamas e na função gonadal. Aproximadamente 90% das portadoras de hiperprolactinemia desenvolvem galactorrêia³, porém este sintoma não é patognomônico da hiperprolactinemia, uma vez que, das pacientes que procuram atendimento devido à galactorrêia, apenas 25% dos casos apresentam de fato aumento dos níveis de PRL³⁰.

A alteração da pulsatilidade do GnRH, causado pelo aumento da dopamina, com conseqüente alteração nos níveis de FSH e LH, resulta em anovulação com amenorréia ou oligomenorréia. A infertilidade pode também estar presente. Quadros clínicos mais avançados podem cursar com hipoestrogenismo, levando à atrofia genital, osteopenia e osteoporose. A intensidade da perda óssea associa-se a duração do hipogonadismo secundário, existente antes do diagnóstico e instituição do tratamento. Com a normalização dos níveis de PRL, há reversão ou pelo menos interrupção desta perda, reforçando a importância do adequado controle da doença³¹.

Na pré-puberdade, os adenomas podem apresentar-se com cefaléia, distúrbios visuais e do crescimento. No período puberal, o sintoma mais comum é a irregularidade menstrual. Pode cursar também com amenorréia primária³².

5. Diagnóstico laboratorial

São necessárias duas amostras com valores acima da normalidade para o diagnóstico de hiperprolactinemia. As amostras devem ser colhidas em jejum, pelo menos uma hora após acordar³³.

Os valores da PRL podem auxiliar na etiologia. Elevações mínimas (25-50 ng/mL) estão associadas com estresse, hipotireoidismo, SOP. Aumentos de até 50 ng/mL dificilmente se associam com adenomas. Elevações moderadas (50 - 100 ng/mL) estão relacionadas com microprolactinoma e síndromes de lesão da haste hipofisária. Estas lesões podem ser selares e para-selares, incluindo tumores hipofisários ou não hipofisários e casos de infiltração e, frequentemente, causam hiperprolactinemia devido à interrupção da inibição dopaminérgica sobre os lactotrofos⁶. Aumentos maiores de que 200 ng/mL geralmente indicam macroprolactinomas³.

Quando os níveis de PRL forem superiores a 50ng/mL, deve ser solicitado exame de imagem: tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) de crânio e sela túrcica. Podem fornecer o diagnóstico de microprolactinoma, macroprolactinoma, lesões da haste hipofisária, tumores hipotalâmicos, possibilidade de invasão supra-selar e outras lesões³. A RM oferece uma melhor resolução e uma imagem com mais clareza do quiasma óptico e das artérias carótidas do que a TC³. É atualmente o exame de escolha para avaliação de lesões tumorais³⁴ e, com o uso do contraste, aumenta a detecção de microadenomas frente à TC²³.

Em caso de macroprolactinoma, é necessário também a campimetria e avaliação conjunta com o neurocirurgião. Observam-se alterações do campo visual em aproximadamente 35% destes pacientes³¹.

Em casos de sintomatologia severa, com níveis discretamente aumentados de PRL, é preciso lembrar-se do efeito gancho (*'hook effect'*). Este consiste na presença de níveis altos de PRL levando a saturação dos anticorpos dos ensaios imunoradiométricos, levando a resultados falsamente baixos. Na suspeita deste tipo de alteração, a dosagem da PRL deve ser realizada após diluição sérica de inicialmente 1:10, com diluições maiores caso seja necessário, visando eliminar o excesso de PRL não ligada^{35,33,31}.

6. Tratamento

O objetivo do tratamento é normalizar a PRL para restaurar a função gonadal, cessar a galactorréia e, nos casos de prolactinomas, reduzir a massa tumoral quando há efeito de massa³.

O tratamento da hiperprolactinemia dependerá da causa. Em caso de doença específica (hipotireoidismo, pseudoprolactinoma, insuficiência renal crônica, etc), deve-se tratar a moléstia em questão.

A administração de agonistas dopaminérgicos, nos casos de uso de anti-psicóticos, é imprudente devido ao receio de precipitar crises psicóticas³⁶, as drogas devem ter as dosagens ajustadas ou devem ser substituídas com auxílio do médico que as prescreveram.

Nos casos de hiperprolactinemia idiopática ou de macroprolactinemia, só se deve tratar em casos de sintomas e nunca apenas o exame.

Nos macroprolactinomas, a terapia está sempre recomendada. Já nos microprolactinomas, a indicação de tratamento inclui a presença de sintomas como infertilidade, galactorréia, hipogonadismo de longa duração, alteração no desenvolvimento puberal e para prevenção de perda de massa óssea^{21, 32-33}. Isto porque a chance de um microprolactinoma evoluir para macroprolactinoma é de cerca de 10%.

O tratamento dos prolactinomas pode ser medicamentoso, cirúrgico e/ou radioterápico. Porém, na maioria absoluta dos casos, indica-se iniciar com tratamento medicamentoso por ser mais eficaz que os demais.

6.1 Medicamentoso

Utilizado para casos de hiperprolactinemia idiopática e macroprolactinemia com sintomas. Além disto, é a primeira opção em casos de prolactinomas independentemente do tamanho.

As drogas utilizadas são os agonistas dos receptores D2 da dopamina³². Estes reduzem o tamanho dos prolactinomas através da redução do volume celular, como também causando uma fibrose perivascular e necrose celular parcial²⁶.

Atualmente, dispomos das seguintes opções terapêuticas:

- Bromocriptina:

Derivado do ergot semi-sintético com propriedade agonista do receptor D2 e antagonista do receptor D1.

Apresenta meia-vida relativamente curta, de 8 a 12 horas³⁷, podendo ser administrada 2 a 3 vezes ao dia. A dose única também pode ser eficaz em algumas pacientes. Geralmente, utilizada na dose de 2,5 a 15 mg, sendo que a maioria dos pacientes respondem com doses iguais ou menores a 7,5 mg/dia. Devido aos efeitos colaterais freqüentes, é recomendado iniciar o tratamento com baixas doses (0,625- 1,25 mg/dia, com aumentos graduais a cada 4 semanas até atingir a dose mínima necessária para que os níveis de PRL fiquem dentro da normalidade).

Os efeitos colaterais observados com esta medicação são gastrointestinais (náuseas, vômitos, constipação, boca seca, dispepsia), cardiovasculares (hipotensão) e neurológicos (cefaléia). Tendem a ocorrer após doses iniciais e após o aumento das doses, podendo ser minimizados com a introdução de baixas dosagens ou com o uso via vaginal. Cerca de 12% das pacientes não toleram as doses terapêuticas³⁸⁻³⁹.

Nos microprolactinomas, a taxa de sucesso do tratamento é de 80-90% com normalização dos níveis de PRL, restauração da função gonadal e diminuição tumoral. Nos macroprolactinomas, essa taxa é de cerca de 70%^{25, 40}. Entretanto, ela não confere cura à doença, podendo haver recorrência após sua retirada. As taxas de remissão observadas foram variadas, de baixas (9%) a elevadas (20 a 44%)³².

A resistência aos agonistas dopaminérgicos é definida como a falência na normalização dos níveis de PRL com a dose máxima da medicação ou na redução do tamanho tumoral⁴¹. Cerca de 20% dos pacientes portadores de microprolactinoma ou com hiperprolactinemia idiopática e 30% daqueles com macroprolactinoma apresentam falência na normalização dos níveis séricos de PRL⁴².

- Cabergolina

Agonista seletivo do receptor D2 amplamente utilizado nos prolactinomas. Normalmente, possuem sucesso em redução dos níveis de PRL similar ou discretamente superior à bromocriptina. A normalização nos níveis de PRL ocorre em cerca 95% das pacientes⁴³.

A dose inicial é de 0,25 a 0,5 mg de uma a duas vezes por semana, doses maiores que 3g/semana raramente são necessárias. Devido a sua maior meia-vida, de 65 horas^{24, 37}, pode ser administrada de uma a três vezes por semana. A dose pode ser aumentada mensalmente até a normalização dos níveis de PRL. Os efeitos colaterais são semelhantes aos observados com o uso da bromocriptina, porém menos frequentes e severos, além de curta duração³⁷⁻³⁹. O abandono do tratamento devido à intolerância é menor que 3%³⁸.

O uso contínuo entre 12 a 24 meses em pacientes com macroprolactinomas induz a uma diminuição de 20% do tamanho do tumor em cerca de 80% das pacientes, com desaparecimento da lesão em 26-36%⁴⁴. É o tratamento de primeira linha nestes casos^{32, 45}. É eficaz e seguro no tratamento de prolactinomas em crianças e adolescentes.

Também é indicada nos casos resistentes à bromocriptina, com sucesso no tratamento em 80% dos casos. Cerca de 10% dos pacientes portadores de microprolactinoma e 20% daqueles com macroprolactinoma apresentam falência na normalização dos níveis de PRL. Em relação à redução do tamanho tumoral, houve

falha no tratamento em menos de 10% nos casos de microprolactinoma e em 30-50% naqueles com macroprolactinoma³².

A sua retirada em pacientes sem tumores visíveis ou com pequenos tumores remanescentes (com redução de 50% do tamanho inicial) mostrou uma taxa de recorrência da hiperprolactinemia de 24% nos casos de hiperprolactinemia não tumoral, 31% nos microprolactinomas e 36% nos macroprolactinomas, após um período de 2 a 5 anos de sua retirada. Do total das recidivas, 50% ocorreram no primeiro ano após a retirada, 33% no segundo ano e 11% no terceiro ano⁴⁶⁻⁴⁷.

- Pergolide/quinagolide

Não estão disponíveis no Brasil. O pergolide apresenta uma potência 100 vezes maior que a bromocriptina⁴⁵, dose única diária e um quinto de seu custo³². A alta taxa de efeitos colaterais é observada, assim como no uso da bromocriptina⁴⁸. A quinagolide também é usada em dose única diária. É tão eficaz quanto à bromocriptina⁴⁹, no entanto, não possui vantagens quando comparado à cabergolina⁵⁰.

Bromocriptina, cabergolina e pergolide têm sido associados com risco aumentado de regurgitação das valvas cardíacas em pacientes com doença de Parkinson. Este efeito, entretanto, parece ser dose dependente, sendo que a dose usualmente utilizada no tratamento dos prolactinomas costuma ser dez vezes menor do que a utilizada na doença de Parkinson. De toda forma, esse risco deve ser considerado em pacientes que requerem altas doses de agonistas dopaminérgicos ou terapia de longa duração³¹. Nestes casos, seria prudente a realização periódica de ecocardiograma.

Acompanhamento

Inicia-se com a menor dose do agonista dopaminérgico (respeitando a sua meia-vida) e a partir de 20 a 30 dias pode-se reavaliar novamente os níveis de PRL e as

queixas da paciente. Caso a PRL mantenha-se acima do valor de normalidade, eleva-se a dose, lentamente, até o controle dos níveis de PRL.

Após a normalização dos níveis de PRL, o tratamento medicamentoso dos prolactinomas deve ser mantido por um período de 3 a 5 anos, com dosagem anual da PRL³³. O exame de imagem deve ser feito 1, 3 e 5 anos após o início do tratamento. A RM também deve ser solicitada novamente, caso haja aumento dos níveis de PRL ou desenvolvimento de sintomas de efeito de massa².

Em pacientes com níveis normais de PRL, após tratamento com agonista dopaminérgico por pelo menos 3 anos e tamanho do tumor reduzido ao menos em 50%, pode-se tentar o desmame e descontinuação da medicação³³. Pacientes com microprolactinoma e macroprolactinoma com imagem negativa a RM são bons candidatos a retirada da droga⁵¹. Após a suspensão do tratamento, o seguimento com dosagem de PRL deve ser feito trimestralmente no primeiro ano devido às altas taxas de recidiva neste período, incluindo RM após 6 meses de suspensão da medicação e após anualmente.

6.2 Cirúrgico

Cerca de 10% das pacientes com prolactinomas, especialmente os macroprolactinomas, recorrem à cirurgia por não responderem ao tratamento clínico ou por persistirem com alterações do campo visual. Outras indicações são apoplexia tumoral, intolerância aos agonistas dopaminérgicos, mulheres com macroadenomas que desejam engravidar e aumento tumoral sintomático na gravidez que não responda aos agonistas dopaminérgicos³²⁻³³.

A taxa de remissão inicial é de 74,7% nos microprolactinomas e de 33,9% nos macroprolactinomas. Já a recidiva da doença está presente em 18,2% nos microprolactinomas e em 22,8% dos macroprolactinomas³⁸.

O acesso cirúrgico transesfenoidal é o padrão para os microprolactinomas e para a maioria dos macroprolactinomas⁵². As complicações da cirurgia transesfenoidal são bastante infreqüentes⁵³⁻⁵⁴. Podem ocorrer lesão vascular e nervosa, meningite, abscesso, diabetes insípido transitório e hipopituitarismo⁵⁴.

6.3 Radioterapia

Utilizada após falha na terapia medicamentosa e no tratamento cirúrgico³³. A eficácia é de 34,1% na radioterapia convencional⁵⁵⁻⁵⁶ e de 31% na radioterapia estereotáxica^{32, 57-58}, lembrando que tumores resistentes a cirurgia raramente respondem a terapia convencional. A complicação mais freqüente da radioterapia convencional é o hipopituitarismo⁵⁹⁻⁶¹. Pode ocorrer também lesão do nervo óptico, disfunção neurológica, aumento do risco de acidente vascular cerebral e tumor cerebral secundário^{33,61-64}.

7. Gestação

Os estrogênios estimulam a produção de PRL e promovem a hiperplasia dos lactotrofos⁶⁵. Um aumento gradual do volume da hipófise começa no segundo mês de gestação, com um pico na primeira semana pós-parto. Após o parto, este volume diminui rapidamente, normalizando-se até seis meses pós-parto⁶⁶.

O aumento do tamanho dos prolactinomas durante a gravidez deve-se à suspensão da medicação e aos altos níveis estrogênicos produzidos pela placenta³². Este risco aumenta consideravelmente em pacientes com macroprolactinomas,

principalmente naquelas não submetidas à cirurgia ou à radioterapia, atingindo uma taxa 31%. Já em pacientes com microprolactinoma e aquelas com macroprolactinomas, com tratamento cirúrgico ou radioterápico anteriores, a taxa do aumento tumoral é de 2,6 e 5%, respectivamente^{32-33, 67-69}.

O uso da bromocriptina, durante as primeiras semanas de gestação (3-4 semanas pós-concepção), não se associou com taxas maiores de aborto espontâneo, gestação ectópica, gestação múltipla, doença trofoblástica gestacional e malformações congênitas^{38, 70-71}. Nenhuma alteração do desenvolvimento infantil foi observada em crianças cujas mães utilizaram bromocriptina no começo da gestação⁷². É a droga mais estudada durante a gestação e mais segura até o momento⁷³.

Estudo com o uso da cabergolina nas primeiras semanas de gestação não mostrou aumento nas taxas de aborto espontâneo, parto pré-termo, gestação múltipla ou anormalidades congênitas. Também não foram observadas alterações no peso dos recém-nascidos⁷⁴⁻⁷⁵ e no desenvolvimento psicológico e mental neonatal⁷⁶.

O uso dos agonistas dopaminérgicos restaura a ovulação em 90% das pacientes com infertilidade secundária a hiperprolactinemia²³. A bromocriptina é a terapia de escolha na restauração da fertilidade. Em mulheres intolerantes, a cabergolina é uma segunda escolha aceitável³¹.

O manejo das pacientes que desejam engravidar depende do tamanho do prolactinoma. Naquelas com microprolactinoma ou macroadenoma intraselar ou com extensão inferior, o tratamento de escolha são os agonistas dopaminérgicos devido à eficácia na restauração da ovulação e ao baixo risco de crescimento do tumor. Confirmada a gravidez, o tratamento deverá ser interrompido⁷⁷. A dosagem sérica de PRL não é necessária durante a gestação, uma vez que esta última é responsável pelo aumento de PRL, dificultando a interpretação dos resultados de exame. Pacientes com

cefaléia e/ou distúrbios visuais deverão ser submetidas à RM sem contraste e a terapia medicamentosa deverá ser restaurada se o tumor apresentar crescimento significativo⁷⁸.

Para pacientes com macroprolactinoma, devido ao risco mais elevado de crescimento tumoral (cerca de 20 a 30% das pacientes), é necessário planejar a concepção depois de uma diminuição significativa do tumor em virtude do risco de compressão do quiasma óptico durante a gravidez. O tratamento deve ser individualizado. Os agonistas dopaminérgicos podem ser suspensos com observação freqüente ou mantidos durante toda a gravidez. Nos casos em que o aumento tumoral não responda aos agonistas, a opção será o tratamento cirúrgico transesfenoidal³³.

8. Contraceção

Para as pacientes com PRL elevada (desde que não seja macroprolactinoma) que não desejam engravidar ou são intolerantes aos agonistas dopaminérgicos, deve-se oferecer a terapia de reposição estrogênica para prevenir a osteoporose e melhorar o desejo sexual, assim como aquelas com microprolactinomas e hipogonadismo³⁸.

Apesar de estudos com uso de contraceptivos combinados em pacientes com macroprolactinoma não mostrarem nenhum aumento tumoral substancial, é recomendável monitorização cuidadosa com dosagem periódica da PRL⁷⁹⁻⁸⁰. Assim, a escolha do contraceptivo deverá ser individualizada quanto à composição e via de administração.

9. Prolactinoma maligno

A incidência de carcinomas hipofisários é extremamente rara, com cerca de 140 casos descritos até o momento; um terço destes corresponde a prolactinomas malignos^{31,81}. Acredita-se que se desenvolvam pela transformação maligna de

macroprolactinomas⁸¹. A suspeita se dá pela presença de sintomas atípicos, como cefaléia ou compressão de nervos cranianos de caráter progressivo, resistência aos agonistas dopaminérgicos na presença de macroprolactinoma invasor, recorrência após cirurgia e em caso de metastáses^{31,33,81}. As opções terapêuticas são cirurgia, radioterapia e quimioterapia^{31,33}, sendo que os agonistas dopaminérgicos devem ser mantidos³¹.

A Figura 1 mostra o organograma de tratamento das hiperprolactinemias.

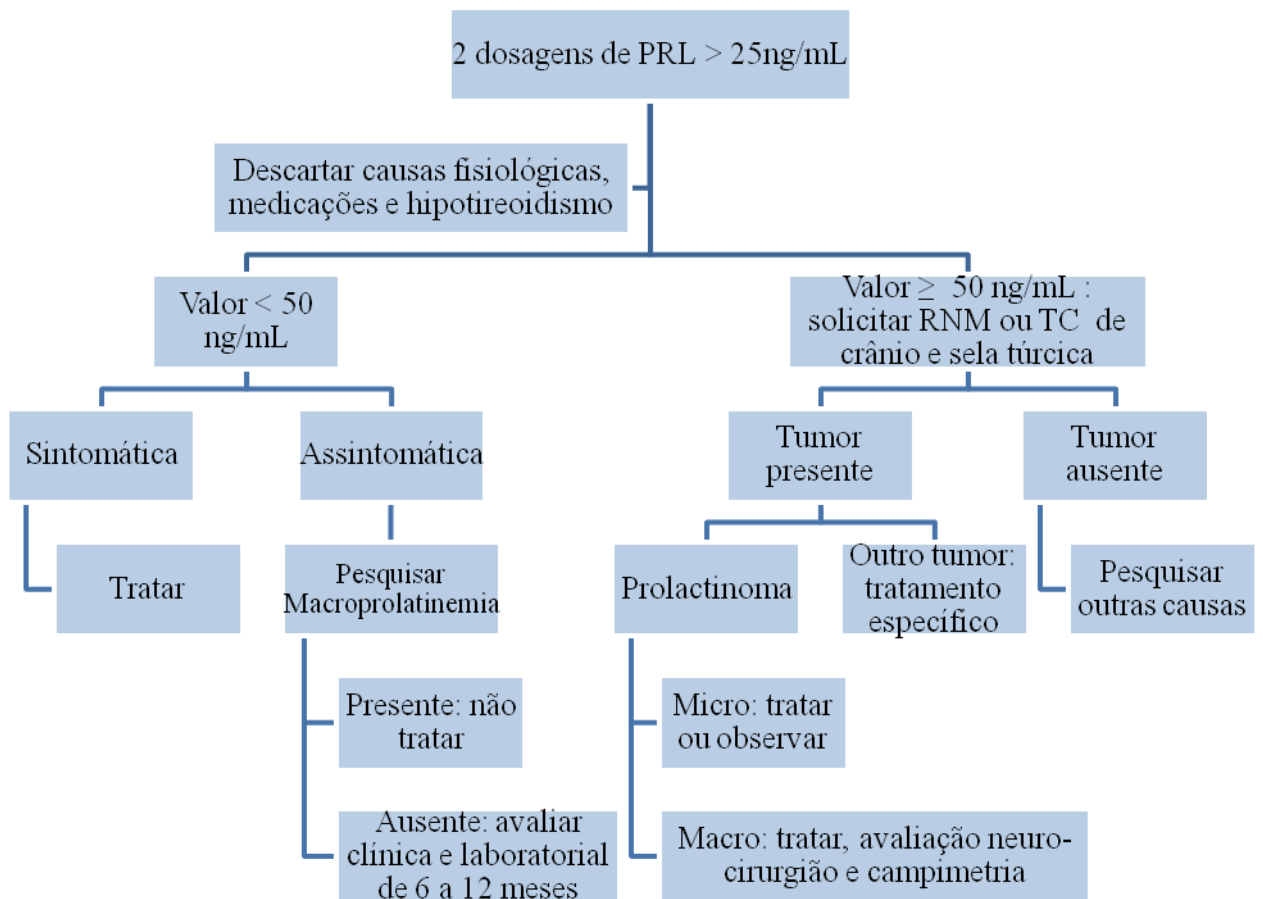


Figura 1. Organograma em hiperprolactinemia

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* 1999;44(12 Suppl):1075-84.
2. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):67-99, viii.
3. Davis JR. Prolactin and reproductive medicine. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16(4):331-7.
4. Christin-Maitre S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2007;68(2-3):106-12.
5. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci.* 2003;92(3):171-7.
6. Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF, Brue T. Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol (Paris).* 2007;68(2-3):98-105.
7. Saito E, Correll CU, Gallelli K, McMeniman M, Parikh UH, Malhotra AK, et al. A prospective study of hyperprolactinemia in children and adolescents treated

- with atypical antipsychotic agents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(3):350-8.
8. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-7.
 9. Zis AP, Haskett RF, Albala AA, Carroll BJ. Morphine inhibits cortisol and stimulates prolactin secretion in man. *Psychoneuroendocrinology*. 1984;9(4):423-7.
 10. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary*. 2008;11(2):209-18.
 11. Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet*. 1998;352(9138):1455-61.
 12. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2035-41.
 13. Davis CH, Odom GL, Woodhall B. Brain tumors in children; clinical analysis of 164 cases. *Pediatrics*. 1956;18(6):856-70.
 14. Mindermann T, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 1995;36(2):259-68; discussion 69.
 15. Partington MD, Davis DH, Laws ER, Jr., Scheithauer BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 1994;80(2):209-16.
 16. Ludecke DK, Herrmann HD, Schulte FJ. Special problems with neurosurgical treatments of hormone-secreting pituitary adenomas in children. *Prog Exp Tumor Res*. 1987;30:362-70.
 17. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(2):412-8.
 18. March CM, Kletzky OA, Davajan V, Teal J, Weiss M, Apuzzo ML, et al. Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin-secreting pituitary adenomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;139(7):835-44.
 19. Weiss MH, Teal J, Gott P, Wycoff R, Yadley R, Apuzzo ML, et al. Natural history of microprolactinomas: six-year follow-up. *Neurosurgery*. 1983;12(2):180-3.
 20. Naing S, Frohman LA. The empty sella. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;4(4):335-42.
 21. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(3):585-610.
 22. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3927-32.
 23. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(2):341-53.
 24. Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;125(2):152-64.
 25. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11(6):787-800.
 26. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev*. 1992;13(2):220-40.
 27. Wood DF, Johnston JM, Johnston DG. Dopamine, the dopamine D2 receptor and pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;35(6):455-66.
 28. Vallar L, Meldolesi J. Mechanisms of signal transduction at the dopamine D2 receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 1989;10(2):74-7.

29. Enjalbert A, Bockaert J. Pharmacological characterization of the D2 dopamine receptor negatively coupled with adenylate cyclase in rat anterior pituitary. *Mol Pharmacol*. 1983;23(3):576-84.
30. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*. 2003;169(6):575-81.
31. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Neth J Med*. 2010;68(3):104-12.
32. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;27(5):485-534.
33. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265-73.
34. Rennert J, Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(2):111-24.
35. Petakov MS, Damjanovic SS, Nikolic-Durovic MM, Dragojlovic ZL, Obradovic S, Gligorovic MS, et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *J Endocrinol Invest*. 1998;21(3):184-8.
36. Peter SA, Autz A, Jean-Simon ML. Bromocriptine-induced schizophrenia. *J Natl Med Assoc*. 1993;85(9):700-1.
37. Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs*. 1995;49(2):255-79.
38. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(1):143-69, vii.
39. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf*. 1996;14(4):228-38.
40. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(4):698-705.
41. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, Bertrand P, Delivet S, Jedynek CP, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69(3):500-9.
42. Olafsdottir A, Schlechte J. Management of resistant prolactinomas. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(10):552-61.
43. Webster J, Piscitelli G, Polli A, D'Alborton A, Falsetti L, Ferrari C, et al. The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinaemic disorders: an open, uncontrolled, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39(3):323-9.
44. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Cirillo S, Sarnacchiaro F, Faccioli G, et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(11):3574-9.
45. Franks S, Horrocks PM, Lynch SS, Butt WR, London DR. Treatment of hyperprolactinaemia with pergolide mesylate: acute effects and preliminary evaluation of long-term treatment. *Lancet*. 1981;2(8248):659-61.

46. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, Pivonello R, Cappabianca P, Caranci F, et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(3):426-33.
47. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2023-33.
48. Lamberts SW, Quik RF. A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(3):635-41.
49. Vance ML, Lipper M, Klibanski A, Biller BM, Samaan NA, Molitch ME. Treatment of prolactin-secreting pituitary macroadenomas with the long-acting non-ergot dopamine agonist CV 205-502. *Ann Intern Med*. 1990;112(9):668-73.
50. De Luis DA, Becerra A, Lahera M, Botella JI, Valero, Varela C. A randomized cross-over study comparing cabergoline and quinagolide in the treatment of hyperprolactinemic patients. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(7):428-34.
51. Wass JA. When to discontinue treatment of prolactinoma? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(6):298-9.
52. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3180-6.
53. Jan M, Dufour H, Brue T, Jaquet P. Prolactinoma surgery. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68(2-3):118-9.
54. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *Br J Neurosurg*. 2004;18(5):507-12.
55. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, Ross WM, Crombie AL, Cook DB, et al. The long-term effects of megavoltage radiotherapy as sole or combined therapy for large prolactinomas: studies with high definition computerized tomography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986;24(6):675-85.
56. Tsagarakis S, Grossman A, Plowman PN, Jones AE, Touzel R, Rees LH, et al. Megavoltage pituitary irradiation in the management of prolactinomas: long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34(5):399-406.
57. Kuo JS, Chen JC, Yu C, Zelman V, Giannotta SL, Petrovich Z, et al. Gamma knife radiosurgery for benign cavernous sinus tumors: quantitative analysis of treatment outcomes. *Neurosurgery*. 2004;54(6):1385-93; discussion 93-4.
58. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg*. 2000;93 Suppl 3:14-8.
59. Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, Savino PJ, Gennarelli TA. Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med*. 1986;81(3):457-62.
60. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med*. 1989;70(262):145-60.
61. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30(3):557-65.
62. Becker G, Kocher M, Kortmann RD, Paulsen F, Jeremic B, Muller RP, et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol*. 2002;178(4):173-86.

63. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(3):693-8.
64. Rush SC, Kupersmith MJ, Lerch I, Cooper P, Ransohoff J, Newall J. Neuro-ophthalmological assessment of vision before and after radiation therapy alone for pituitary macroadenomas. *J Neurosurg.* 1990;72(4):594-9.
65. Yin P, Arita J. Differential regulation of prolactin release and lactotrope proliferation during pregnancy, lactation and the estrous cycle. *Neuroendocrinology.* 2000;72(2):72-9.
66. Elster AD, Sanders TG, Vines FS, Chen MY. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology.* 1991;181(2):531-5.
67. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med.* 1985;312(21):1364-70.
68. Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril.* 1979;31(4):363-72.
69. Rossi AM, Vilska S, Heinonen PK. Outcome of pregnancies in women with treated or untreated hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;63(2):143-6.
70. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(8):935-8.
71. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr.* 1987;65(17):823-7.
72. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res.* 1985;22(3):239-46.
73. Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med.* 1999;44(12 Suppl):1121-6.
74. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2518-22.
75. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol.* 2002;16(6):791-3.
76. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol.* 1996;10(4):333-7.
77. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(1):99-116, vi.
78. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med.* 1994;121(7):473-7.
79. Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril.* 1993;59(3):671-3.
80. Garcia MM, Kapcala LP. Growth of a microprolactinoma to a macroprolactinoma during estrogen therapy. *J Endocrinol Invest.* 1995;18(6):450-5.
81. Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(4):523-34.