

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

MARISE RIBEIRO DE SOUSA BERRIEL

**ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS, DE IMAGEM E
DE RESPOSTA AO TRATAMENTO COM AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS DOS
PROLACTINOMAS GIGANTES ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE
ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO**

NITERÓI

2016

MARISE RIBEIRO DE SOUSA BERRIEL

ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS, DE IMAGEM E DE RESPOSTA AO TRATAMENTO COM AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS DOS PROLACTINOMAS GIGANTES ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre. Área de Concentração: Ciências Médicas

Orientadora: Prof^a Dr^a Giselle Fernandes Taboada.

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Giovanna Aparecida Balarini Lima.

NITERÓI, RJ

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

BERRIEL, Marise Ribeiro de Sousa.

Estudo das características clínicas, laboratoriais, de imagem e de resposta ao tratamento com agonistas dopaminérgicos dos prolactinomas gigantes acompanhados no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Antônio Pedro/ Marise Ribeiro de Sousa Berriel. – 2015.

1v. (70f.)

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Giselle Fernandes Taboada.

Dissertação – Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Mestrado em Ciências Médicas, 2015

Bibliografia: f. 56-66.

1. Hiperprolactinemia. 2. Prolactinomas. 3. Agonistas dopaminérgicos.

MARISE RIBEIRO DE SOUSA BERRIEL

ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS, DE IMAGEM E DE RESPOSTA AO TRATAMENTO COM AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS DOS PROLACTINOMAS GIGANTES ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO

Dissertação submetida ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre. Área de Concentração: Ciências Médicas

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof Dr Rubens Antunes da Cruz Filho

Prof Dr Marcus André Acioly de Sousa

Prof Dr Leonardo Vieira Neto

NITERÓI

2016

RESUMO

Prolactinomas são os tumores hipofisários mais frequentes com prevalência estimada na população adulta de 100 casos por milhão. Um subtipo raro desses tumores, os prolactinomas gigantes, correspondem a 0,5 a 4,4% de todos os tumores hipofisários. Poucas séries estão disponíveis na literatura para esclarecer sobre o comportamento dessa condição. O presente trabalho trata-se de um estudo de casos, observacional, unicêntrico, feito a partir da análise de prontuários dos pacientes com diagnóstico de prolactinoma, acompanhados no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. O objetivo deste estudo foi comparar as características clínicas, laboratoriais, de imagem e de resposta ao tratamento com agonistas dopaminérgicos entre os prolactinomas gigantes e os micro e macroprolactinomas. Os seguintes dados foram analisados: ao diagnóstico – sexo, idade, valor da PRL, acometimento da função hipofisária, dimensões tumorais, acometimento neuroftalmológico, tratamento inicial; no seguimento: normalização da prolactina, dose do agonista dopaminérgico, tempo para normalização da PRL, dimensões tumorais e porcentagem de redução, recuperação da função gonadal e do acometimento neuroftalmológico. Testes não paramétricos foram utilizados na análise estatística, sendo considerado estatisticamente significativo um p valor <0,05. Foram incluídos no estudo 27 pacientes, sendo sete microprolactinomas, 12 macroprolactinomas e oito prolactinomas gigantes. Em relação às características clínicas, houve predomínio do sexo masculino nos tumores gigantes quando comparado com os macroprolactinomas. Em relação à idade, não houve diferença entre os três grupos. Quanto ao acometimento neuroftalmológico, os tumores gigantes comportaram-se de forma semelhante aos macroprolactinomas. Do ponto de vista laboratorial, os tumores gigantes apresentaram níveis significativamente maiores de prolactina que os macro e microprolactinomas. Quanto ao acometimento da função hipofisária, os grupos comportaram-se de forma semelhante. Os prolactinomas gigantes necessitaram de dose maior do agonista dopaminérgico para normalização dos níveis séricos de PRL, assim como maior tempo para normalização hormonal quando comparado aos macroprolactinomas. Foi observado comportamento semelhante entre os tumores gigantes e os macroprolactinomas quanto à normalização dos níveis séricos de PRL, redução tumoral, tempo para redução tumoral, recuperação da função gonadal e o tempo necessário para obter o eugonadismo.

Palavras-chave: Hiperprolactinemia. Prolactinomas. Agonistas dopaminérgicos.

ABSTRACT

Prolactinomas are the most frequent pituitary tumors, with an estimated prevalence in the adult population of 100 per million population. Giant prolactinomas, a rare subtype of these tumors, correspond to 0.5 to 4.4% of all pituitary tumors. Few series are available in the literature to clarify the behavior of this condition. This work is a case study, observational, single-center, made from the analysis of medical records of patients with prolactinoma, followed at the Endocrinology Clinics of the Hospital Universitário Antônio Pedro. The purpose of this study was to compare clinical, laboratory and imaging characteristics and response to treatment with dopamine agonists among giant prolactinomas and micro and macroprolactinomas. The following data were analyzed: at diagnosis - gender, age, prolactin levels, pituitary function, tumor size, neurological involvement, initial treatment and follow up: prolactin levels, dose of dopamine agonist, time to normalization of prolactin, tumor size and percentage reduction, recovery of gonadal function and neurological involvement. Non-parametric tests were used for statistical analysis and was considered statistically significant p value <0.05. The study included 27 patients, seven microprolactinomas, 12 macroprolactinomas and eight giant prolactinomas. Regarding clinical characteristics, there was a male predominance in giant tumors when compared to macroprolactinomas. Regarding age, there was no difference among the three groups. Giant tumors showed similarly to macroprolactinomas about the neurological involvement. About laboratory characteristics, the giant tumors showed significantly higher prolactin levels than macro and microprolactinomas. Regarding pituitary function, the groups behaved similarly. Giant prolactinomas required higher dose of dopamine agonist for normalization of serum prolactin levels and more time for hormonal standardization when compared with macroprolactinomas. Similar behavior was observed between giant prolactinomas and macroprolactinomas about normalization of serum prolactin levels, tumor shrinkage, time to tumor reduction, recovery of gonadal function and the time to restore the eugonadism.

Keywords: Hyperprolactinemia. Prolactinomas. Dopamine agonists.

LISTA DE ABREVIATURAS

AD – agonista dopaminérgico

AIP – proteína de interação do receptor de aril-hidrocarbono, do inglês *aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*

BRC – bromocriptina

CAB – cabergolina

DA – dopamina

DR1 – receptor de dopamina tipo 1, do inglês *dopamin receptor type 1*

DR2 – receptor de dopamina tipo 2, do inglês *dopamin receptor type 2*

FIPA – adenomas hipofisários familiares isolados, do inglês *familial isolated pituitary adenoma*

FSH – hormônio folículo estimulante, do inglês *follicle stimulating hormone*

GABA – ácido gama aminobutírico, do inglês *gamma aminobutyric acid*

GnRH – hormônio liberador de gonadotrofinas, do inglês *gonadotropin-releasing hormone*

HTR2B – receptor 2B da 5-hidroxitriptamina

LH – hormônio luteinizante, do inglês *luteinizing hormone*

MEN 1 – neoplasia endócrina múltipla tipo 1, do inglês *multiple endocrine neoplasia type 1*

NPY – neuropeptídeo Y

PIF – fatores inibitórios da prolactina, do inglês *prolactin inhibitory factors*

PRF – fatores hipotalâmicos estimulatórios da PRL, do inglês *hypothalamic prolactin stimulatory factors*

PRL – prolactina

RM – ressonância magnética

SHBG – globulina ligadora dos hormônios sexuais, do inglês *sex hormone binding globulin*

SST – somatostatina

TC – tomografia computadorizada

TGF- β 1 – fator de crescimento transformante beta-1, do inglês *transforming growth factor beta 1*

TMZ – temozolamida

TRH – hormônio liberador da tirotrópina, do inglês *thyrotropin release hormone*

VIP – peptídeo vasoativo intestinal, do inglês *vasoactive intestinal peptide*

SUMÁRIO

	Lista de abreviaturas	07
I.	INTRODUÇÃO	10
II.	REVISÃO DE LITERATURA	12
1.	HIPERPROLACTINEMIA	12
a.	Etiologia	12
2.	PROLACTINOMA	15
a.	Diagnóstico	17
i.	Clínico	17
ii.	Laboratorial	18
iii.	Imagem	19
b.	Tratamento	20
i.	Agonistas dopaminérgicos	21
ii.	Cirúrgico	26
iii.	Radioterápico	28
3.	PROLACTINOMAS MALIGNOS	28
4.	PROLACTINOMA GIGANTE	29
III.	OBJETIVOS	35
IV.	MATERIAL E MÉTODOS	36
1.	PACIENTES	36
2.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
3.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
4.	DESENHO DO ESTUDO	36
5.	COLETA DE DADOS	36
V.	ASPECTOS ÉTICOS	37
VI.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
VII.	RESULTADOS	38
1.	CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA	38
2.	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS	44
3.	CORRELAÇÃO	47
VIII.	DISCUSSÃO	48
IX.	CONCLUSÃO	55
X.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
XI.	ANEXOS	67
Anexo I.	Ficha de coleta de dados	67
Anexo II.	Aprovação pelo Comitê de ética em pesquisa	68
Anexo III.	Artigo enviado para revista científica	70

I. INTRODUÇÃO:

Prolactinomas são os tumores hipofisários funcionantes mais frequentes, com prevalência estimada na população adulta de 100 casos por milhão (Colao *et al.*, 1998). Esta varia com a idade e o gênero, ocorrendo mais frequentemente no sexo feminino (Gillam *et al.*, 2006). Em homens, observa-se maior ocorrência de macroprolactinomas (tumores ≥ 1 cm), assim como maior preponderância de formas agressivas da doença (prolactinomas gigantes e invasivos). Esses tumores causam disfunção gonadal e sexual relacionadas à hiperprolactinemia, além de outros sintomas relacionados à expansão tumoral. Os principais objetivos do tratamento são: reduzir a secreção hormonal excessiva e suas consequências clínicas, como infertilidade, disfunção sexual e osteoporose; controle da massa tumoral, com possível recuperação do campo visual e função de nervos cranianos; preservar ou restaurar a função hipofisária residual; e prevenir recorrência ou progressão da doença (Gillam *et al.*, 2006).

O tratamento dos tumores secretores de prolactina (PRL) baseia-se primariamente no uso de agonistas dopaminérgicos (AD). A cabergolina (CAB), um agonista seletivo do receptor tipo 2 (DR2, do inglês *dopamin receptor type 2*) da dopamina (DA), promove redução significativa dos níveis hormonais e do volume tumoral. O tratamento cirúrgico está indicado em casos de resistência, intolerância ou falta de adesão ao tratamento medicamentoso, fístula líquórica, defeitos neurooftalmológicos como a rápida perda visual ou paralisia de nervos cranianos devido à apoplexia hipofisária (Casanueva *et al.*, 2006; Melmed *et al.*, 2011).

Prolactinomas gigantes são tumores raros, representando apenas 2-3% de todos os tumores secretores de PRL (Maiter *et al.*, 2014) e 0,5 a 4,4% de todos os tumores hipofisários, baseado em análises retrospectivas (Molitch *et al.*, 1997; Shrivastava *et al.*, 2002; Corsello *et al.*, 2003; Colao *et al.*, 2003; Schaller *et al.*, 2005). Não existe um consenso quanto à definição, porém fundamentado em revisão da literatura, define-se como adenoma com diâmetro máximo maior que 4 cm associado a níveis de PRL sérica acima de 1000 ng/mL (Asano *et al.*, 2001;

Shrivastava *et al.*, 2002). Existe uma escassez de grandes estudos acerca do manejo desses tumores. O tratamento com CAB parece ser eficaz e seguro sendo, geralmente, a terapia de primeira linha. No entanto, por serem lesões tumorais volumosas, frequentemente apresentam-se com marcado comprometimento do campo visual, havendo eventualmente debate quanto a melhor abordagem terapêutica inicial (cirurgia x AD). Poucas séries estão disponíveis na literatura para esclarecer este aspecto e parecem apontar para um comportamento destes tumores semelhante ao dos não gigantes, com significativa redução do volume tumoral e dos níveis de PRL, com o uso dos AD, favorecendo o tratamento primário medicamentoso. Ainda assim, diante de um paciente com macroadenoma secretor de PRL de grandes dimensões e com perda visual aguda, há, eventualmente, discordância com relação à conduta terapêutica inicial, entre os membros da equipe multidisciplinar de cuidados (endocrinologistas e neurocirurgiões).

O objetivo deste estudo foi comparar as características clínicas, laboratoriais, de imagem e de resposta ao tratamento com AD entre os prolactinomas gigantes e os prolactinomas não gigantes dos pacientes acompanhados no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Antônio Pedro.

II. REVISÃO DE LITERATURA:

1. HIPERPROLACTINEMIA

Hiperprolactinemia é uma importante causa de irregularidade menstrual, galactorreia e infertilidade, principalmente em jovens do sexo feminino. Trata-se da alteração endócrina mais comum do eixo hipotalâmico hipofisário, com frequência estimada de 0,4% em uma população de adultos normais, alcançando cerca de 70% em mulheres com a síndrome de amenorreia galactorreia (Vilar *et al.*, 2003; Melmed *et al.*, 2011). A PRL é produzida e secretada, em especial, pelas células lactotróficas da hipófise anterior e também pelos linfócitos, decídua placentária e células endometriais. O hipotálamo exerce influência predominantemente inibitória sobre a secreção da PRL, através dos chamados fatores inibitórios da PRL (PIF, do inglês *prolactin inhibitory factors*) que alcançam a hipófise através do sistema porta-hipotalâmico-hipofisário. A DA representa o principal PIF. A mesma atua nos DR2, encontrados na membrana dos lactotrofos, inibindo a adenilato ciclase e levando à diminuição da síntese e secreção de PRL. Outros possíveis PIF são o ácido gama aminobutírico (GABA, do inglês *gamma aminobutyric acid*), a somatostatina (SST) e a calcitonina, além da endotelina-1 e do fator de crescimento transformante beta-1 (TGF- β 1, do inglês *transforming growth factor beta 1*), que atuam como fatores inibitórios parácrinos (Melmed *et al.*, 2008; Low *et al.*, 2011). Também existem os fatores hipotalâmicos estimulatórios da PRL (PRF, do inglês *hypothalamic prolactin stimulatory factors*), dentre eles, o hormônio liberador da tireotropina (TRH, do inglês *thyrotropin release hormone*), a ocitocina, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP, do inglês *vasoactive intestinal peptide*), angiotensina II, neuropeptídeo Y (NPY), galanina, neurotensina, serotonina, dentre outros. Além destes, o estrogênio estimula a transcrição do gene da PRL e sua secreção (Melmed *et al.*, 2008; Low *et al.*, 2011), justificando por que os níveis de PRL são mais elevados no sexo feminino.

a. Etiologia da hiperprolactinemia

Há diversas causas do excesso hormonal sendo divididas em: causas fisiológicas, farmacológicas, patológicas (doenças sistêmicas, condições

hipotalâmicas, hipofisárias, distúrbios da haste, outras doenças da região selar, hiperprolactinemia neurogênica), além da hiperprolactinemia idiopática e macroprolactinemia (Vilar *et al.*, 2003) (quadro 1).

Dentre as causas fisiológicas, gravidez e amamentação são as mais importantes, além de estresse, exercício e sono em que ocorre liberação de um ou mais PRF, levando à elevação dos níveis séricos de PRL (Gadelha *et al.*, 2001).

O uso de fármacos é a causa mais comum de hiperprolactinemia não fisiológica. Os antipsicóticos convencionais e os antidepressivos são os medicamentos que mais causam elevação da PRL (Lee *et al.*, 1976). Os primeiros através do antagonismo dos DR2 na hipófise anterior e os últimos, pela inibição da recaptação de serotonina. Outros medicamentos elevam os níveis de PRL através de diferentes mecanismos: aumento da transcrição do gene da DA (estrogênios), depleção de DA (metildopa), inibição da produção central de DA (verapamil, morfina) (Lee *et al.*, 1976; Steiner *et al.*, 1976; Kelley *et al.*, 1996; Wudarsky *et al.*, 1999; Kleinberg *et al.*, 1999; Molitch, 2001).

Dentre as causas patológicas, algumas doenças sistêmicas podem elevar os níveis de PRL. Cerca de 40% dos pacientes com hipotireoidismo primário apresentam hiperprolactinemia, resultado do aumento do TRH e diminuição do tônus dopaminérgico (Vilar *et al.*, 2003; Kars *et al.*, 2009). Na cirrose hepática, em até 20% dos casos, e na insuficiência renal também podem ser observados elevados níveis séricos de PRL, este último devido à redução da filtração glomerular (Molitch, 2001; Vilar *et al.*, 2003; Sari *et al.*, 2012). Lesões irritativas da parede torácica, como o herpes zoster e queimadura, e patologias do cordão medular, como siringomielia e tabes dorsalis, podem ocasionar elevação reflexa da PRL mediada pela ativação das vias aferentes que seguem através do cordão medular, resultando na chamada hiperprolactinemia neurogênica (Vilar *et al.*, 2003). Tumores extra hipofisários muito raramente podem produzir PRL, como o gonadoblastoma, teratoma ovariano, carcinoma broncogênico e hipernefoma (Molitch, 2001; Vilar *et al.*, 2003).

A principal causa de hiperprolactinemia patológica são os adenomas hipofisários secretores de PRL (Molitch, 2001; Melmed *et al.*, 2011). Outros tumores da região hipotalâmico-hipofisária podem cursar com hiperprolactinemia, seja por produção aumentada da PRL ou por comprometimento da haste hipotálamo-

hipofisária (adenomas clinicamente não funcionantes e craniofaringiomas) [Molitch, 2001; Vilar *et al.*, 2003; Mancini *et al.*, 2008; Melmed *et al.*; 2011], os chamados pseudoprolactinomas. Lesões infiltrativas, vasculares, pós-radioterapia e sela vazia também podem resultar em elevados níveis séricos de PRL, devido à produção hipotalâmica inadequada de DA e/ou por comprometimento da haste (Vilar *et al.*, 2003).

O diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática tem sido reservado para pacientes sem causa aparente para o distúrbio hormonal (Molitch, 2001; Vilar *et al.*, 2003; Mancini *et al.*, 2008). Na maioria dos casos, um microadenoma com diâmetros muito reduzidos não foi visualizado no método de imagem (Mancini *et al.*, 2008).

Outra importante causa de hiperprolactinemia é a chamada macroprolactinemia, resultado do excesso no soro da macroprolactina, forma circulante de alto peso molecular (150-170 kDa) e resultante da ligação de um complexo antígeno-anticorpo de PRL monomérica e IgG (Casaco *et al.*, 1995; Hatori *et al.*, 1997). Suspeita-se desta condição em pacientes sem os sintomas típicos do excesso hormonal e sem evidência de um tumor hipofisário à ressonância magnética (Jackson *et al.*, 1985; Miyai *et al.*, 1986; Hatori *et al.*, 1997; Fideleff *et al.*, 2000; Vallete-Kasic *et al.*, 2002; Vieira *et al.*, 2002). A explicação mais provável para esse achado é uma diminuída biodisponibilidade da PRL (Andersen *et al.*, 1982; Miyai *et al.*, 1986; Vieira *et al.*, 2002).

Quadro 1. Causas de hiperprolactinemia

<p>Patologias hipotalâmicas</p> <p>Tumores: craniofaringioma, meningioma, metástases, hamartoma, glioma Doenças infiltrativas: tuberculose, sarcoidose, histiocitose X, granuloma eosinofílico Radioterapia craniana</p> <p>Patologias hipofisárias</p> <p>Prolactinomas, adenomas clinicamente não funcionantes, somatotropinomas, doença de Cushing, metástases, síndrome da sela vazia</p> <p>Lesões da haste hipofisária</p> <p>Secção cirúrgica, traumatismo craniano, hastite</p> <p>Neurogênica</p> <p>Lesões irritativas da parede torácica: herpes zoster, queimadura, mastectomia Lesões do cordão medular: siringomielia, tabes dorsalis</p> <p>Doenças sistêmicas</p> <p>Hipotireoidismo primário, cirrose hepática, insuficiência renal, anorexia nervosa</p> <p>Produção ectópica de PRL</p> <p>Gonadoblastoma, teratoma ovariano, carcinoma broncogênico, hipernefroma</p> <p>Fármacos</p> <p>Anticonvulsivantes, neurolépticos/antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, anti hipertensivos (verapamil, α metildopa), procinéticos (domperidona, metoclopramida), estrogênios, opiáceos.</p> <p>Outras causas</p> <p>Gestação, amamentação, estresse (físico ou emocional)</p> <p>Hiperprolactinemia idiopática</p> <p>Macroprolactinemia</p>

2. PROLACTINOMA

Prolactinomas são tumores benignos, em sua maioria, que surgem como resultado da expansão monoclonal de células lactotróficas da adenohipófise, provavelmente devido a mutações somáticas (Herman *et al.*, 1990). Apresentam incidência anual de 6-10 casos por milhão de habitantes (Ciccarelli *et al.*, 2005), com mediana de idade de 30 anos, ao diagnóstico (Daly *et al.*, 2006; Fernandez *et al.*, 2010; Raapana *et al.*, 2010). Conforme relatado anteriormente, existe uma predominância no gênero feminino, com razão entre os sexos de 10:1 (Gillam *et al.*, 2006). Microadenomas (tumores < 1 cm) são quatro a cinco vezes mais frequentes que os macroadenomas (tumores \geq 1 cm) (Maiter *et al.*, 2012), apresentando razão

feminino: masculino de 20:1 (Iglesias *et al.*, 2013). Os macroadenomas são mais comuns em homens e constituem aproximadamente metade de todos os macroadenomas hipofisários funcionantes (Vaneckova *et al.*, 2007).

Convém relatar que os prolactinomas podem ser diagnosticados no contexto de síndromes familiares, como os adenomas hipofisários familiares isolados (FIPA). Embora o gene envolvido no desenvolvimento da maioria dos FIPA seja desconhecido, nos últimos anos, cerca de 50 mutações no gene da proteína de interação do receptor de aril-hidrocarbono (AIP, do inglês *aryl hydrocarbon protein*) foram envolvidas na fisiopatologia dos tumores hipofisários, em cerca de 20% das famílias FIPA (Gadelha *et al.*, 2000; Soares *et al.*, 2005; Vierimaa *et al.*, 2006). A anormalidade está associada a mutações germinativas e perda de heterozigidade em 15% dos casos. Os prolactinomas foram inicialmente descritos como o tipo de tumor mais prevalente nos FIPA (Daly *et al.*, 2006). No entanto, mais recentemente, evidências apontam uma maior prevalência de somatotropinomas (78,1%) (Vasilev *et al.*, 2011). Os prolactinomas nos FIPA são mais invasivos e, assim como nas formas esporádicas, são predominantemente microadenomas em mulheres e macroadenomas em homens (Ciccarelli *et al.*, 2005). A apresentação clínica dos tumores hipofisários ocorre cerca de quatro anos antes do que ocorre nos tumores esporádicos.

Os tumores secretores de PRL também podem estar associados a síndromes, como a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1, do inglês *multiple endocrine neoplasia type 1*). Esta condição caracteriza-se por, no mínimo, duas de três endocrinopatias: hiperparatireoidismo (em mais de 90% dos casos), tumores neuroendócrinos enteropancreáticos (em 30 a 80%) e adenomas hipofisários (em 20 a 50%). A doença é autossômica dominante com alta penetrância e o defeito genético primário consiste na mutação do gene MEN1 (gene supressor tumoral), situado no 11q13. O prolactinoma é o tumor hipofisário mais frequente, tendo comportamento mais agressivo do que o esporádico sem mutações no MEN1. Macroadenomas correspondem a 85% dos tumores hipofisários encontrados nessa síndrome (Vergès *et al.*, 2002).

a. **Diagnóstico**

i. Clínico

- *Efeitos da hiperprolactinemia:*

Pacientes com tumores secretores de PRL apresentam disfunção gonadal e sexual relacionadas à hiperprolactinemia, além de galactorrêia e sintomas decorrentes da expansão tumoral. A descarga papilar ocorre em 30 a 80% das mulheres e em 14 a 33% dos homens, sendo um achado quase patognômico neste grupo (Vance *et al.*, 1987; Molitch, 2001; Vilar *et al.*, 2003). Por outro lado, muitas mulheres com galactorreia apresentam normoprolactinemia (galactorreia idiopática). Os níveis séricos elevados de PRL causam hipogonadismo hipogonadotrófico devido à inibição da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), com consequente redução da pulsatilidade dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH), levando a menor produção de esteroides sexuais. No sexo feminino podem ser observadas irregularidade menstrual, amenorreia e mais raramente hirsutismo e/ou acne, estes últimos decorrentes da elevação da testosterona livre, por diminuição da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), resultante da deficiência estrogênica e também, pelo aumento da produção adrenal de sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS) (Molitch, 2001; Vilar *et al.*, 2003). Em ambos os gêneros podem ocorrer disfunção sexual, infertilidade e diminuição de massa óssea. A hiperprolactinemia pode reduzir a libido independente dos níveis de testosterona, além de provocar alterações na espermatogênese (viabilidade e quantidade) (Buvat *et al.*, 2003; Corona *et al.*, 2007;). Johri *et al.*, relataram que a normalização dos níveis de andrógenos não foi suficiente para corrigir a disfunção sexual e seminal, sendo necessária a obtenção da normoprolactinemia (Johri *et al.*, 2001).

- *Efeitos de massa*

Os pacientes com tumores maiores ou iguais a 1 cm, podem apresentar sinais e sintomas decorrentes do efeito de massa sobre as estruturas adjacentes. Cefaleia é um sintoma frequentemente relatado, decorrente do estiramento dos vasos da dura mater. Também podem ser observados defeitos no campo visual,

resultado da compressão do quiasma óptico, variando de quadrantopsia à clássica hemianopsia bitemporal ou escotomas; paresia/paralisia de pares cranianos, secundária à expansão parasselar, sendo o VI par (nervo abducente) o mais comumente acometido, seguido dos III (oculomotor), IV (troclear) e V (trigêmeo) pares cranianos. Manifestações menos comuns incluem a hidrocefalia (por compressão do III ventrículo), convulsões (invasão do lobo temporal), exoftalmia (por invasão da órbita). Pan hipopituitarismo pode ocorrer por compressão da haste hipofisária ou por destruição do tecido hipofisário normal (Poon *et al.*, 1995; Mah *et al.*, 2002). Ao diagnóstico, hipopituitarismo parcial ou total ocorre em 78% dos homens com macroprolactinomas, sendo o eixo gonadotrófico o mais comumente acometido (74%), seguido dos eixos somatotróficos (31%), tireotrófico (25%) e corticotrófico (23%) (Iglesias *et al.*, 2012). Anemia é observada em cerca de 45% dos indivíduos do sexo masculino com prolactinomas (Iglesias *et al.*, 2011; Shimon *et al.*, 2011). Este fato se deve ao hipogonadismo encontrado nesses indivíduos, tendo em vista que a testosterona modula os níveis de hemoglobina através do estímulo à hematopoiese (Coviello *et al.*, 2008).

ii. Laboratorial

Diante de valores muito elevados de PRL, uma única dosagem é suficiente, em geral, para estabelecer o diagnóstico de hiperprolactinemia. Em casos duvidosos, uma segunda amostra pode ser coletada em qualquer horário (Melmed *et al.*, 2011). O diagnóstico de prolactinoma baseia-se no achado de níveis séricos elevados de PRL, acompanhado de sinais e/ou sintomas do excesso hormonal, associado ao exame de imagem, em especial a ressonância magnética (RM), evidenciando tumor hipofisário. Em geral, existe uma boa correlação entre os níveis de PRL e o tamanho tumoral. Nos microprolactinomas, os níveis situam-se entre 100 e 250 ng/mL, não raramente inferior a 100 ng/mL (Vilar *et al.*, 2008). Já nos macroprolactinomas, esses valores variam, em geral, de 200 a 5000 ng/mL (Glezer *et al.*, 2015), sendo em mais da metade dos casos acima de 250 ng/mL (Vilar *et al.*, 2008). Desproporção entre os níveis de PRL e o volume tumoral pode ser observado em prolactinomas císticos e naqueles com áreas de necrose, devido ao menor número de células lactotróficas, e nos prolactinomas gigantes devido ao efeito gancho. Este se caracteriza pela presença de níveis falsamente baixos de PRL

quando se empregam imunoenaios contendo dois sítios, sejam eles imunorradiométricos (IRMA), por quimioluminescência ou enzima-imunoenaios (Musolino *et al.*, 1995; Vilar *et al.*, 2000; Molitch, 2001;). Nestes ensaios são utilizados dois anticorpos que formam "complexos sanduíches" com o antígeno (PRL), o anticorpo de fase sólida (captura) e o de fase líquida (sinalizador) [Musolino *et al.*, 1995; Vilar *et al.*, 2000; Molitch, 2001;]. Na presença de níveis muito elevados de PRL, após a ligação desse hormônio ao anticorpo de captura, o excesso de PRL impede a ligação do segundo anticorpo, o sinalizador, não havendo a formação dos referidos "complexos sanduíches". O efeito gancho pode ser "revelado" com a nova dosagem de PRL após diluição do soro a 1:100, sendo então, observado aumento importante dos níveis hormonais (Musolino *et al.*, 1995; Vilar *et al.*, 2000; Molitch, 2001;). Em tumores hipofisários não secretores de PRL e em outros tumores da região selar, hiperprolactinemia pode ocorrer, sendo resultado da compressão da haste hipofisária, levando à perda do efeito inibitório da dopamina (DA) sobre os lactotrofos, sendo chamados de pseudoprolactinomas. Nestes casos, os níveis geralmente são menores que 100 ng/mL (Karavitaki *et al.*, 2006; Behan *et al.*, 2013).

iii. Imagem

O estudo neurorradiológico com tomografia computadorizada (TC), ou de preferência, RM é fundamental para o diagnóstico de prolactinoma, associado à elevação dos níveis séricos de PRL. Cerca de 80% dos tumores são menores que 1 cm (figura 1A), enquanto que os tumores maiores ou iguais a 1 cm (figura 1B) predominam no sexo masculino (Cunnah *et al.*, 1991; Gillam *et al.*, 2006). No passado, postulava-se esse evento ao atraso no diagnóstico, pelo fato dos homens subestimarem os sintomas de disfunção erétil leve e redução da libido, levando a uma idade média, para o diagnóstico, superior a 10 anos. No entanto, diversos estudos têm mostrado o desenvolvimento de tumores, no sexo masculino, com maior atividade mitótica e, portanto, maior capacidade de proliferação e invasividade (Delgrange *et al.*, 1997; Nishioka *et al.*, 2003; Schaller *et al.*, 2005). É importante excluir do diagnóstico diferencial um incidentaloma hipofisário, tendo em vista que microincidentalomas são observados em exames de TC em 4-20% (Chambers *et al.*, 1982; Wolpert *et al.*, 1984; Peyster *et al.*, 1986) e em RM, em 10-38% (Hall *et al.*, 1994). Neste caso, havendo elevação dos níveis de PRL, as causas possíveis podem ser: uso de fármacos, macroprolactinemia ou doenças sistêmicas. O

hipotireoidismo primário pode resultar em hiperplasia hipofisária (Atchison *et al.*, 1989), levando ao diagnóstico equívoco de prolactinoma ou pseudoprolactinoma.



Figura 1A: Ressonância magnética de sela túrcica, sequência pesada em T1 sem contraste, corte coronal, evidenciando lesão hipointensa em topografia de adeno hipófise à esquerda,

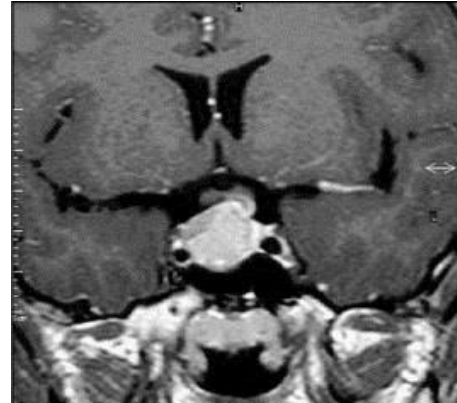


Figura 1B: Ressonância magnética de sela túrcica, sequência pesada, em T1 com contraste, corte coronal, evidenciando lesão com impregnação homogênea pelo contraste, localizada na sela túrcica, em íntimo contato com o quiasma óptico, correspondendo a um macroadenoma.

b. Tratamento

Os principais objetivos do tratamento são: reduzir a secreção hormonal excessiva e suas consequências clínicas; controle da massa tumoral, com possível recuperação do campo visual e função de nervos cranianos; preservar ou restaurar a função hipofisária residual; e prevenir recorrência ou progressão da doença (Gillam *et al.*, 2006). As metas terapêuticas dependem da idade, sexo e tamanho do tumor. Os microprolactinomas apresentam baixo risco de crescimento (menor que 7% na ausência de tratamento) e, portanto, o objetivo do tratamento é a normalização dos níveis de PRL, restauração do eugonadismo e da fertilidade (Casanueva *et al.*, 2006; Gillam *et al.*, 2006). Mulheres na peri ou pós menopausa, assintomáticas, podem ser observadas sem nenhum tratamento, enquanto aquelas na pré menopausa e que não desejam engravidar podem ser tratadas com contraceptivos orais (Melmed *et al.*, 2011). Estudos com dois anos de duração não mostraram crescimento do tumor nestes indivíduos (Corenblum *et al.*, 1993; Testa *et al.*, 1998). Em contraste, os macroprolactinomas exibem um maior potencial de crescimento, com efeito de massa em cerca de 50% dos casos (Delgrange *et al.*, 1997; Casanueva *et al.*, 2006;

Gillam *et al.*, 2006), sendo mandatório o tratamento, objetivando alcançar a normalização dos níveis de PRL e controle do volume tumoral.

i. Agonistas dopaminérgicos

Desde a introdução da bromocriptina (BRC), há mais de 35 anos (Thorner *et al.*, 1974), os AD têm demonstrado grande eficácia no tratamento desses tumores, sendo considerados a opção de primeira linha (Casanueva *et al.*, 2006; Gillam *et al.*, 2006; Melmed *et al.*, 2011; Webster 1994). Diversos estudos apontam que os pacientes tratados com AD apresentam normalização dos níveis de PRL e dos ciclos menstruais, interrupção da galactorreia e resolução da infertilidade, em 70 a 90% dos casos, dependendo do estudo e do tipo de AD utilizado (Melmed *et al.*, 2011).

- *Bromocriptina*

Primeiro fármaco iniciado para o tratamento dos tumores secretores de PRL (Parlodel®, comprimidos 2,5 e 5 mg; Parlodel SRO® – liberação lenta – cápsulas 2,5 e 5 mg). Trata-se de um medicamento semissintético derivado do ergot, agonista do DR2 e antagonista do receptor da DA D1 (DR1). Apresenta meia vida relativamente curta, sendo administrada duas a três vezes por dia, embora uma dose diária possa ser efetiva em alguns pacientes (Gillam *et al.*, 2006). A dose terapêutica varia, em geral, de 2,5-15 mg/dia, sendo necessário doses tão elevadas quanto 20-30 mg/dia para pacientes resistentes (Gillam *et al.*, 2006). Em pacientes com microprolactinomas, BRC normaliza os níveis séricos de PRL, restaura a função gonadal e reduz o volume tumoral em 80 a 90% e 70% dos casos, respectivamente (Colao *et al.*, 2002; Molitch, 2002). Nos macroprolactinomas, normalização da PRL e redução do volume tumoral é observado em 70% dos casos, enquanto a melhora no campo visual é vista na maioria dos pacientes (Colao *et al.*, 2002; Gillam *et al.*, 2006; Colao *et al.*, 2011). Atualmente, a BRC não tem sido amplamente utilizada devido a maior incidência de intolerância medicamentosa (náuseas, vômitos, hipotensão postural e cefaleia) (Moraes *et al.*, 2013).

- *Quinagolida*

Agonista dopaminérgico não derivado do ergot com atividade para o DR2, administrado via oral, diariamente. Possui mesma eficácia que a CAB (Colao *et al.*, 2002; Colao *et al.*, 2011). Um estudo demonstrou redução nos níveis de PRL, normalização nos parâmetros do esperma em 13 de 14 homens e redução tumoral de pelo menos 30% em oito de 13 homens com macroprolactinoma (Colao *et al.*, 1996). No entanto, a quinagolida não está disponível no Brasil.

- *Pergolida*

Derivado do ergot sintético, com propriedades agonistas nos DR1 e DR2 (Gillam *et al.*, 2006). É aproximadamente 100 vezes mais potente que a BRC, levando à supressão da secreção de PRL em até 24 horas após uma única dose (Lemberger *et al.*, 1980; Franks *et al.*, 1981; L'Hermite *et al.*, 1982). Estudos anteriores mostram bons resultados em relação à normalização dos níveis de PRL no tratamento de micro e macroprolactinomas (Franks *et al.*, 1981; Horowitz *et al.*, 1983; Freda *et al.*, 2000) e na redução do volume tumoral (Orrego *et al.*, 2000). Seu uso é aprovado nos Estados Unidos apenas para o tratamento da doença de Parkinson. Não é mais prescrita para o tratamento da hiperprolactinemia em função de seus efeitos negativos sobre as válvulas cardíacas, induzindo fibrose valvar e podendo resultar em insuficiência das válvulas em até 25% dos casos (Apostolakis *et al.*, 2009).

- *Cabergolina*

A CAB, um agonista seletivo do receptor de DA tipo 2 (DR2) é o medicamento de escolha devido a sua excelente eficácia e tolerabilidade, além de melhor comodidade posológica. Em um estudo multicêntrico, retrospectivo, com 455 pacientes, observou-se normalização dos níveis de PRL em 92% dos pacientes com microprolactinomas, com dose média de 0,5 mg /semana e 77% dos macroprolactinomas com dose média de 1,0 mg /semana (Verhelst *et al.*, 1999). Além disso, 91% dos pacientes intolerantes à BRC e 70% dos pacientes resistentes

mostraram normalização com a CAB (Verhelst *et al.*, 1999). Cerca de 75% dos pacientes com macroprolactinomas apresentarão resposta tumoral significativa à CAB, podendo ser completa (ausência do tumor) ou parcial (redução de pelo menos 30% no maior diâmetro) (Colao *et al.*, 2000; Corsello *et al.*, 2003; Delgrange *et al.*, 2004). Em um estudo placebo-controlado, o tratamento com CAB (0,125 – 1,0 mg duas vezes por semana), por 12 a 24 meses, em pacientes com microprolactinomas, resultou em normoprolactinemia em 95% e recuperação gonadal, nas mulheres, em 82% (Webster *et al.*, 1992). Em um estudo prospectivo com 26 pacientes com macroprolactinomas e sem tratamento prévio, foi observado normalização dos níveis de PRL em 81%, nos primeiros seis meses, com dose de 0,25 a 2,0 mg/semana, além de redução tumoral significativa em 92% (Colao *et al.*, 2000). Em casos de resistência à BRC, observa-se resposta satisfatória à troca para CAB, com a maioria dos pacientes atingindo normalização dos níveis hormonais com a dose de até 3 mg/semana (Cunnah *et al.*, 1991; Colao *et al.*, 1997; Di Sarno *et al.*, 2001). Nos casos de intolerância à BRC, a troca para CAB levou à normalização da prolactinemia em 84 a 100% dos pacientes, com redução tumoral significativa em até dois terços dos casos, em diversas séries (Colao *et al.*, 1998; ; Molitch, 2002; Schlechte *et al.*, 2003; Gillam *et al.*, 2006; Colao *et la.*, 2011).

- *Efeitos colaterais dos agonistas dopaminérgicos*

Conforme mencionado, a CAB está associada a menos efeitos colaterais que a BRC (Webster, 1996). Quando ocorrem, os sintomas geralmente surgem no início do tratamento e com o aumento da dose, podendo ser minimizados com o aumento gradual, administração com alimentos e preferencialmente a noite (Colao *et al.*, 2011; Molitch, 2002). Em um estudo multicêntrico, apenas 3% por cento das mulheres interromperam o tratamento com CAB em função de efeitos colaterais, enquanto 12% do grupo tratado com BRC o fizeram (Webster *et al.*, 1994). Os efeitos colaterais mais comuns são: hipotensão postural, podendo resultar em vertigem e síncope; cefaleia, náuseas, vômitos, constipação, dispepsia e sintomas sugestivos de esofagite de refluxo. Congestão nasal e câimbras são menos

frequentes. Distúrbios psiquiátricos, discinesia, diplopia e parestesia podem ocorrer mais raramente (Gillam *et al.*, 2006).

- Doença valvar cardíaca

Nos últimos oito anos, a segurança do tratamento com os AD foi questionada por dois estudos em pacientes com doença de Parkinson, mostrando um risco de insuficiência valvar cardíaca 3 a 5 vezes maior, após o tratamento com pergolida e CAB, esta última com dose de pelo menos 3 mg/dia (Schade *et al.*, 2007; Zanettini *et al.*, 2007). Sabe-se que a CAB tem uma elevada afinidade pelo receptor 2B da 5-hidroxitriptamina (HTR2B), expresso de forma abundante em válvulas cardíacas, e sua ativação pode levar à mitogênese e à proliferação de fibroblastos (Roth, 2007). Desde 2007 vários estudos retrospectivos foram conduzidos com o intuito de avaliar o possível aumento da prevalência de complicações cardíacas em pacientes com prolactinomas tratados com BRC e CAB (Lancellotti *et al.*, 2008; Vallete *et al.*, 2009; Kars *et al.*, 2008; Colao *et al.*, 2008; Valassi *et al.*, 2010). A maioria deles não observou doença valvar cardíaca clinicamente significativa nos 700 pacientes que receberam dose padrão de CAB. Apenas um estudo relatou incidência elevada de regurgitação tricúspide nos pacientes tratados com CAB, porém o mesmo foi observado no grupo controle (Kars *et al.*, 2008). Mais recentemente, Delgado *et al* publicaram os resultados do primeiro estudo longitudinal, não sendo observada alteração na prevalência de disfunção valvar após dois anos de tratamento com AD em pacientes com prolactinomas. No entanto foi relatado discreto aumento de calcificações na válvula aórtica. Recomenda-se avaliação com ecocardiograma transtorácico antes do início do tratamento e anualmente ou bianual, em particular nos pacientes que fazem uso de doses maiores ou iguais a 2,0 mg/semana (Delgrange *et al.*, 2009).

- *Resistência aos agonistas dopaminérgicos*

Diferentes definições têm sido utilizadas na literatura, incluindo não normalização dos níveis de PRL com a máxima dose tolerada, incapacidade em reduzir os níveis de PRL para restaurar a ovulação, incapacidade de obter redução de 50% nos valores de PRL e/ou ausência de redução tumoral (Gillam *et al.*, 2006;

Vilar L., 1994; Oh MC *et al.*, 2011). Outros autores utilizam a definição de resistência ao AD, como falha em normalizar os níveis de PRL ou redução no tamanho do tumor após 12 a 24 meses de tratamento com 15mg/dia de BRC ou 0,5 mg/dia de CAB (Cannavo *et al.*, 1999; Molitch, 2003; Colao *et al.*, 2009). Alguns pacientes apresentam respostas discordantes, com redução do volume tumoral, mas sem normalização da PRL e vice versa, enquanto outros pacientes podem ser parcialmente resistentes, necessitando de doses maiores de CAB ($\geq 2,0$ mg/semana) para alcançar uma resposta completa (Delgrange *et al.*, 1996; Di Sarno *et al.*, 2001). Os mecanismos de resistência aos AD não estão totalmente elucidados, mas parecem apontar para alterações de ligação ao DR2, existência de variantes dos DR2 e genótipos dos DR2 (Bression *et al.*, 1980; Pellegrini *et al.*, 1989; Caccavelli *et al.*, 1994; Filopanti *et al.*, 2008). Cerca de 24% dos pacientes apresentam resistência à BRC e 11% à CAB (Gillam *et al.*, 2006; Colao *et al.*, 2009). Sabe-se que além dos DR2, os prolactinomas expressam receptores de somatostatina (SSTR), principalmente os tipos 1 (SSTR1) e 5 (SSTR5), e em menor quantidade os receptores tipo 2 (SSTR2) (Jaquet *et al.*, 1999; Fusco *et al.*, 2008). Hofland *et al.* compararam os efeitos, *in vitro*, do pasireotide vs octreotide (este último apresentando maior afinidade pelo SSTR2) em três pacientes sensíveis aos AD, sendo observado melhor resposta na redução da secreção de PRL com o pasireotide devido a maior afinidade pelo SSTR5 (Hofland *et al.*, 2004). Em contrapartida, Fusco *et al.* encontraram resultados desanimadores com o uso do pasireotide e do BIM-23268 (ação preferencial no SSTR5) em relação à redução da secreção de PRL em culturas de prolactinomas resistentes aos AD (Fusco *et al.*, 2008). Recentemente Fukuoka *et al.* mostraram supressão da expressão de PRL e da formação de colônia em cultura de células com o uso do lapatinib, um inibidor da tirosina quinase, demonstrando ser, possivelmente, uma nova classe de drogas para pacientes com resistência ou intolerância aos AD (Fukuoka *et al.*, 2011).

- *Suspensão do agonista dopaminérgico*

Nos últimos anos mostrou-se a possibilidade de remissão após o uso do AD em alguns pacientes. Alguns autores mostraram taxas de remissão da doença satisfatórias após a suspensão do AD (Colao *et al.*, 2003; Kharlip *et al.*, 2009), sendo

avaliados alguns critérios antes da suspensão: pelo menos dois anos de tratamento contínuo, normoprolactinemia com baixas doses de CAB e ausência do tumor ou redução no diâmetro máximo tumoral de pelo menos 50%. Quando utilizados estes critérios, não foi observada recorrência em cerca de 70% dos micro e 45% dos macroprolactinomas. Outros estudos relataram resultados menos otimistas. Uma metanálise recente, incluindo 19 estudos e 743 pacientes, mostrou uma taxa de remissão global de apenas 21% de todos os prolactinomas após suspensão do AD (Dekkers *et al.*, 2010). As recomendações das sociedades de especialidade recentes (Klibanski 2009; Melmed *et al.*, 2011) recomendam interrupção do tratamento com boas chances de remissão após avaliação dos seguintes critérios: tratamento contínuo por pelo menos dois anos; normoprolactinemia obtida com baixas doses do AD ($\leq 0,5$ mg/semana de CAB); redução de pelo menos 50% no diâmetro máximo do tumor; ausência de invasão dos seios cavernosos. Os pacientes submetidos à suspensão do tratamento necessitam de seguimento em longo prazo, com dosagem de PRL a cada três meses no primeiro ano e após, anualmente. Exame de imagem (RM) deve ser repetido se houver elevação dos níveis de PRL (Schlechte 2007; Klibanski 2009).

ii. Cirúrgico

O tratamento cirúrgico desses tumores é, atualmente, considerado terapia de segunda linha (Melmed *et al.*, 2011), sendo a abordagem transesfenoidal a mais utilizada. Craniotomia é reservada para tumores grandes e inacessíveis pelas técnicas convencionais (Laws *et al.*, 1999). As principais indicações são: resistência, intolerância ou falta de adesão ao tratamento medicamentoso, fístula líquórica, defeitos neuroftalmológicos como a rápida perda visual ou paralisia de nervos cranianos devido à apoplexia hipofisária (Casanueva *et al.*, 2006; Melmed *et al.*, 2011).

Gillam *et al.* observaram remissão em cerca de 74,7% e 34% dos micro e macroprolactinomas submetidos à cirurgia, com recorrência em 18% e 23% dos casos, respectivamente. É importante que a cirurgia seja realizada por um neurocirurgião experiente, para que aumentem as chances de cura e minimizem os riscos de complicações, incluindo hipopituitarismo, *diabetes insipidus*, fístula líquórica e infecção local (Melmed *et al.*, 2009; Melmed *et al.*, 2011). Alguns estudos

relataram que as taxas de remissão no pós-operatório imediato, em centros de referência, foi de 70-90% para microprolactinomas e 30-50% para macroprolactinomas (Losa *et al.*, 2002; Amar *et al.*, 2002; Hamilton *et al.*, 2005; Kreutzer *et al.*, 2008). No entanto, recorrência da hiperprolactinemia é frequente, ocorrendo em 10-50% dos pacientes dependendo do estudo (Losa *et al.*, 2002; Amar *et al.*, 2002; Hamilton *et al.*, 2005; Kreutzer *et al.*, 2008; Raverot *et al.*, 2010) e estando relacionado com elevados níveis de PRL no pré operatório e com a invasividade do tumor observada durante a cirurgia (Kreutzer *et al.*, 2008; Webster *et al.*, 1992). Nos últimos anos, outras duas indicações cirúrgicas têm sido consideradas: pacientes jovens com elevada probabilidade de ressecção completa do tumor e que não desejam fazer uso de medicação por tempo prolongado; pacientes com tumores císticos, devido ao menor número de células lactotróficas e, portanto, uma possível menor resposta ao tratamento medicamentoso (Kreutzer *et al.*, 2008).

- Complicações

Complicações da cirurgia transesfenoidal para microadenomas são bastante incomuns. A taxa de mortalidade é de cerca de 0,6% e morbidade de 3,4% (deterioração visual – 0,1%, injúria vascular cerebral – 0,2%, meningite/abscesso – 0,1%, paralisia do nervo oculomotor – 0,1%, fístula liquórica – 1,9%) (Laws *et al.*, 1999; Barker *et al.*, 2003; Sudhakar *et al.*, 2004). Em relação aos macroadenomas, secretores e não secretores, a taxa de mortalidade encontrada na literatura é de cerca de 0,9% e a taxa de morbidade de 6,5% (deterioração visual – 1,5%, injúria vascular cerebral – 0,6%, meningite/abscesso – 0,5%, paralisia do nervo oculomotor – 0,6%, fístula liquórica – 3,3%) (Laws *et al.*, 1999; Barker *et al.*, 2003; Sudhakar *et al.*, 2004). *Diabetes insipidus* transitório é relativamente comum após cirurgia dos micro e macroprolactinomas, enquanto *diabetes insipidus* permanente ocorre em cerca de 1% das cirurgias para os tumores maiores ou iguais a 1 cm (Sudhakar *et al.*, 2004). Hipopituitarismo ocorre em cerca de 50% dos pacientes com macroadenomas antes da cirurgia, podendo piorar ou melhorar após (Nelson Jr *et al.*, 1984).

iii. Radioterápico

Radioterapia está indicada para controle do crescimento tumoral nos casos resistentes ao tratamento com AD e sem resposta após o manejo cirúrgico (Glezer *et al.*, 2015). Existem dois tipos de tratamento radioterápico: a radioterapia convencional e a estereotáxica. Gillam *et al* revisaram alguns estudos, totalizando 250 pacientes que foram submetidos à radioterapia convencional isoladamente ou após falha do tratamento cirúrgico. Observaram que a taxa de normalização da PRL foi de 34,1%, após uma média de 10 anos (Gillam *et al.*, 2006). Os tumores secretores de PRL são os mais radiorresistentes (Cunnah *et al.*, 1991) e portanto, em muitos casos o objetivo principal da radioterapia é obter o controle do crescimento tumoral e descompressão do efeito de massa nos nervos cranianos (Gillam *et al.*, 2006). Os dados relacionados à radioterapia estereotáxica (dose única), também mostram que a normalização da PRL não é frequente, atingindo uma taxa global de 31,4% (Gillam *et al.*, 2006). Segundo Gillam *et al* e Sheplan *et al.* não existe diferença com relação à eficácia entre as duas técnicas. Os possíveis efeitos colaterais incluem o hipopituitarismo, que é o mais frequente e apresenta risco cumulativo de 50% em 10 a 20 anos (Snyder *et al.*, 1986; Littlely *et al.*, 1989; Tsang *et al.*, 1994) , dano ao nervo óptico, desordens neuropsiquiátricas, doença cerebrovascular e desenvolvimento de tumores cerebrais secundários.

3. PROLACTINOMAS MALIGNOS

Os carcinomas hipofisários representam menos de 0,5% dos tumores hipofisários sintomáticos (Pernicone *et al.*, 1997). De acordo com a literatura existem cerca de 165 casos de carcinomas hipofisários (Kars *et al.*, 2006; Heaney *et al.*, 2011), sendo um terço deles prolactinomas. Histologicamente são idênticos aos adenomas, sendo o critério para seu diagnóstico a presença de metástase dentro ou fora do sistema nervoso central (Melmed *et al.*, 2011). À apresentação, mais comumente os prolactinomas malignos são indistinguíveis dos macroadenomas invasivos, tanto radiologicamente quanto laboratorialmente (níveis de PRL) (Trivedi *et al.*, 2010). Cirurgia, radioterapia e doses máximas de AD têm sido propostos para o tratamento, com resultados insatisfatórios e mediana de sobrevida de cerca de um

ano (Kaltsas *et al.*, 2005; Kars *et al.*, 2006). Alguns estudos têm mostrado eficácia com o uso da temozolamida, um agente alquilante oral que se liga a um grupamento metila em base guanina determinando dano ao DNA e conseqüentemente parada da transcrição gênica. A temozolomida não é específica de fase do ciclo celular, sendo por este motivo ideal para tumores hipofisários, de crescimento lento, mas tradicionalmente utilizada para o tratamento dos gliomas. Foi observado redução dos níveis de PRL e controle do crescimento tumoral em cerca de 50% dos carcinomas hipofisários (Hagen *et al.*, 2009; Raverot *et al.*, 2010; Syro *et al.*, 2011).

4. PROLACTINOMA GIGANTE

É um raro subtipo dos macroprolactinomas, sendo, com frequência, uma condição com diagnóstico e manejo desafiadores. Nas últimas três décadas cerca de 150 artigos foram publicados, em sua maioria relatos de caso. Ainda existe uma escassez de grandes estudos acerca deste tipo de tumor. Não existe um consenso quanto à definição (Murphy *et al.*, 1987; Asano *et al.*, 2001; Shrivastava *et al.*, 2002; Corsello *et al.*, 2003; Yu *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2006; Cho *et al.*, 2009; Mallea *et al.*, 2009), no entanto o critério mais comumente utilizado é de tumor secretor de PRL com diâmetro máximo maior que 4 cm, associado a níveis séricos de PRL acima de 1000 ng/mL (Asano *et al.*, 2001; Shrivastava *et al.*, 2002). Recentemente Maiter *et al.* propuseram os seguintes critérios diagnósticos: 1) adenoma hipofisário com maior diâmetro de 40 mm ou mais em qualquer direção e com importante extensão extrasselar; 2) níveis séricos de PRL maior ou igual a 1000 mcg/L; 3) exclusão de secreção concomitante de GH e ACTH (Maiter *et al.*, 2014). Sua prevalência não está bem estabelecida, mas baseado em análises retrospectivas, parece ser estimada em 0,5 a 4,4% de todos os tumores hipofisários (Molitch *et al.*, 1997; Shrivastava *et al.*, 2002; Corsello *et al.*, 2003; Colao *et al.*, 2003; Schaller *et al.*, 2005) e 2-3% de todos os tumores secretores de PRL. Diferente dos tumores não gigantes predominam no sexo masculino, em jovens/meia idade, com mediana de idade ao diagnóstico de 42 anos (24 – 59) (Murphy *et al.*, 1987; Shrivastava *et al.*, 2002; Shimon *et al.*, 2007; Cho *et al.*, 2009) e razão entres os gêneros de 9:1 (Maiter *et al.*, 2014). Em muitos pacientes existe associação entre os níveis de PRL e o volume tumoral, porém em alguns casos essa

correlação pode não existir. Um dos motivos pode ser pelo efeito gancho anteriormente explicado, sendo relatado em 20% dos casos (St-Jean *et al.*, 1996) e em tumores com grande área de necrose ou hemorragia ou com conteúdo heterogêneo.

Em geral, esses tumores causam sinais e sintomas decorrentes do efeito de massa, além do excesso de PRL. Em diversos casos observa-se um importante atraso no diagnóstico devido à apresentação ser atípica. Dados da literatura mostram que amenorreia primária ou secundária ocorre em mais de 3/4 das mulheres, hipogonadismo masculino em 61%, defeitos no campo visual em 71% e cefaleia recorrente em 59% dos pacientes (Maiter *et al.*, 2014). Galactorreia parece ocorrer em 10% dos casos, sendo rara em homens. Hipopituitarismo é observado em cerca de 1/3 dos pacientes, porém uma avaliação endócrina criteriosa, ao diagnóstico, muitas vezes não é realizada ou relatada. Apresentações atípicas são frequentes, decorrentes, em sua maioria, da extensão do tumor sobre as estruturas adjacentes. Extensões suprasselar, parasselar, retrosselar, infra e anterosselar são observadas, cada uma, em cerca de 60% dos casos relatados (Maiter *et al.*, 2014). Quando tumores gigantes se estendem lateralmente, englobando os seios cavernosos, pode ocorrer paresia/paralisia de nervos cranianos. Os nervos mais comumente acometidos são os VI, III, IV e V, respectivamente. Em casos bastante raros, o tumor pode invadir os lobos temporal e frontal, causando convulsão e distúrbios de personalidade (Shrivastava *et al.*, 2002). Pacientes com invasão da nasofaringe podem apresentar obstrução nasal, epistaxe e problemas respiratórios (Minniti *et al.*, 2002; Inagawa *et al.*, 2005; Cho *et al.*, 2009; Care *et al.*, 2012). Hidrocefalia é outra condição rara, secundária à obstrução do fluxo liquórico, podendo levar à hipertensão intracraniana. Fístula liquórica, levando à rinorréia também pode ocorrer, sendo decorrente de tratamento cirúrgico, medicamentoso (devido à rápida redução tumoral) e de forma menos comum, espontaneamente (Corsello *et al.*, 2003; Chattopadhyay *et al.*, 2005; Grozinsky-Glasberg *et al.*, 2011). Lam *et al* revisaram a literatura entre os anos de 1980 e 2011, relatando 52 pacientes com adenomas hipofisários que evoluíram com fístula liquórica espontânea ou induzida por medicamento. Quarenta e dois pacientes (81%) tinham prolactinoma e em 97% o AD foi o medicamento associado ao desenvolvimento da fístula. Apenas seis pacientes evoluíram espontaneamente (Lam *et al.*, 2012).

De forma geral, os prolactinomas gigantes apresentam maior agressividade e invasividade. Os critérios de agressividade incluem resistência ao AD e altas taxas de recorrência após cirurgia (Gurlek *et al.*, 2007). Invasividade é avaliada através de critérios radiológicos, cirúrgicos e patológicos (Scheithauer *et al.*, 2006). Invasão macroscópica dos tecidos adjacentes à sela túrcica (seios cavernosos e seio esfenoidal), observada em exame de imagem ou durante a cirurgia é considerada um importante fator prognóstico (Kaltsas *et al.*, 2005). Algumas classificações radiológicas têm sido propostas para avaliar a invasividade do tumor, como Knosp – Steiner (avalia a extensão parasselar), SIPAP (avaliação da extensão tumoral em todas as direções) e Hardy, porém ainda sem um consenso definido (Knosp *et al.*, 1993; Bates *et al.*, 1997; Edal *et al.*, 1997). A classificação de Hardy modificada é a mais utilizada (Bates *et al.*, 1997; Kaltsas *et al.*, 2005), sendo definida como: grau 1 = microadenoma, grau 2 = macroadenoma com ou sem extensão supresselar, grau 3 = tumor localmente invasivo com destruição óssea e tumor com invasão do seio esfenoidal e/ou do seio cavernoso e grau 4 = tumor com invasão do sistema nervoso central ou invasão extracraniana visualizado em exame de imagem (TC ou RM), com ou sem metástases à distância (Hardy 1979). Alguns marcadores de proliferação têm sido investigados em prolactinomas invasivos (Raverot *et al.*, 2010), porém ainda sem resultados consistentes. Na prática clínica, o marcador Ki-67 > 3% é o mais frequentemente utilizado, podendo sugerir agressividade (Thapar *et al.*, 1996).

Dentre os objetivos do tratamento, a meta principal nesses tumores é obter rápida descompressão dos sintomas neurológicos, o que levou no passado a considerar a cirurgia como tratamento primário. No entanto, a taxa de mortalidade era considerável, em torno de 5 a 10%, no início dos anos 80 (Pia *et al.*, 1985), assim como a morbidade. Os AD têm se tornado, progressivamente, a opção de primeira linha, mesmo em pacientes com defeitos no campo visual, pelo fato de induzirem rápida redução tumoral (Shimon *et al.*, 2007; Melmed *et al.*, 2011; Dash *et al.*, 2013). CAB é o agonista de escolha devido à excelente eficácia, tolerabilidade e comodidade posológica. A tabela 1 resume a eficácia do tratamento primário com o uso dos AD, nas principais séries. Os critérios de seleção foram: 1) PRL \geq 1000 mcg/L, diâmetro máximo do tumor \geq 4 cm e ausência de secreção concomitante de ACTH e GH; 2) ausência de cirurgia e radioterapia prévias; 3) pelo menos 3 pacientes com o diagnóstico de prolactinoma gigante tratados primariamente com

AD. Dos dados disponíveis quanto à resposta no campo visual, cerca de 50% dos pacientes apresentaram normalização. Oitenta e três por cento dos pacientes alcançaram redução tumoral significativa (redução no maior diâmetro $\geq 30\%$). Normoprolactinemia foi observada em mais da metade dos pacientes, sendo que os que não alcançaram normalização, a dose do AD era relativamente baixa (menos que 15 mg/d de BRC e 2 mg/semana de CAB). Não há experiência com o uso da QG neste cenário.

O tratamento cirúrgico faz parte de uma abordagem multidisciplinar em pacientes com tumores resistentes aos AD. A principal via de acesso é a transesfenoidal. A maioria das séries relataram persistência da hiperprolactinemia e resíduo tumoral significativo (Davis *et al.*, 1990; Murphy *et al.*, 1987; Yu *et al.*, 2005; Ciric *et al.*, 1983; Guideti *et al.*, 1987). Dos 97 pacientes selecionados (tabela 1), apenas 14 foram submetidos à cirurgia, devido ao surgimento de fístula líquórica, intolerância à BRC, resposta tumoral insuficiente e crescimento tumoral a despeito do tratamento medicamentoso. Yu *et al.* avaliaram 18 pacientes que foram submetidos ao tratamento primário cirúrgico, com resultados insatisfatórios. As principais complicações relatadas foram *diabetes insipidus* em 61%, deterioração visual em 39%, paralisia de nervo craniano em 33%, fístula líquórica em 11% e mortalidade em um paciente. Outras indicações de cirurgia são: apoplexia hipofisária, herniação do quiasma óptico e do lobo frontal. Radioterapia é uma alternativa para os pacientes sem controle após cirurgia e uso do AD (Yang *et al.*, 2004). Wu *et al.* observaram os desfechos da radioterapia convencional em 11 de 20 pacientes com prolactinomas gigantes invasivos, tratados com BRC. O objetivo dessa modalidade de tratamento foi acelerar a redução do volume tumoral e o controle dos níveis de PRL. No entanto, não houve diferença significativa na redução do volume tumoral nos grupos com e sem radioterapia adjuvante (Wu *et al.*, 2006). Não existe um estudo prospectivo demonstrando a utilidade do tratamento radioterápico nesses tumores. A maioria dos pacientes não alcançarão normalização dos níveis de PRL e precisarão do uso contínuo do AD (Maiter *et al.*, 2014). Temozolamida tem se mostrado uma opção terapêutica em prolactinomas gigantes clinicamente agressivos ou em tumores sem resposta às modalidades de tratamento convencional (Hagen *et al.*, 2009). Whitelaw *et al.* avaliaram o seu uso em 11

pacientes com prolactinomas agressivos, incluindo os gigantes, observando redução tumoral em nove (Whitelaw *et al.*, 2012).

Tabela 1. Eficácia do tratamento primário com AD nos prolactinomas gigantes.

Autor (ano)	Casos analisados n	AD	Melhora no CV	Resposta tumoral	Normalização PRL	Seguimento (meses)
Davis (1990)	4	BRC	NA	NA	2/4	54 (36-84)
Saeki (1998)	9	BRC	NA	5/8	4/9	108(48-204)
Freda (2000)	5	PER	NA	2/5	3/5	15 (12-47)
Orrego (2000)	3	PER	NA	3/3	3/3	6 (3-26)
Shrivastava (2002)	9	BRC	8/8	6/9	2/9	NA(60-144)
Corsello (2003)	5	CAB	3/4	2/5	4/5	19 (13-68)
Wu (2006)	6	BRC	3/3	5/6	1/6	32 (7-71)
Shimon (2007)	10	CAB	7/7	6/9	9/10	32 (7-71)
Delgrange (2009)	8	CAB	NA	8/8	6/8	NA
Cho (2009)	10	CAB	NA	9/10	7/10	NA (≥12)
Acharya (2010)	10	BRC/CAB	7/7	5/7	7/10	NA

Tabela 1. Eficácia do tratamento primário com AD nos prolactinomas gigantes (Continuação).

Autor (ano)	Casos analisados n	AD	Melhora no CV	Resposta tumoral	Normalização PRL	Seguimento (meses)
Yarman (2012)	4	BRC/C AB	NA	¾	4/4	66 (43-111)
Delgrange (2014)	14	BRC/C AB	NA	11/14	6/14	41 (3-198)
Total	n z 97		28/29 (96%)	65/88 (74%)	58/97 (60%)	37 (3-204)

AD: agonista dopaminérgico; PER: pergolida; CV: campo visual; resposta tumoral: redução no maior diâmetro > 30% ou redução no volume tumoral > 65%; normalização PRL (prolactina): ≤ 25 mcg/l. NA: não avaliado. Modificado de Maiter *et al.*, 2014.

III. OBJETIVOS:

Comparar as características clínicas, laboratoriais, de imagem e de resposta ao tratamento com agonistas dopaminérgicos entre os prolactinomas gigantes e os prolactinomas não gigantes dos pacientes em acompanhamento no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Antônio Pedro.

IV. MATERIAL E MÉTODOS:

1. PACIENTES:

Foram avaliados os prontuários dos pacientes com diagnóstico de prolactinoma, acompanhados no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. Foi feita busca ativa de prontuários no arquivo médico do mesmo hospital através do CID: E 22.1, nos últimos cinco anos. Foram avaliados 29 pacientes e excluídos dois por perda de seguimento, resultando, portanto, em 27 pacientes (7 microprolactinomas, 12 macroprolactinomas e 8 prolactinomas gigantes).

2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Prolactinoma gigante: tumor hipofisário secretor de prolactina > 4 cm de diâmetro.
- Macroprolactinoma: tumor hipofisário secretor de prolactina com tamanho entre 1 cm e 4 cm.
- Microprolactinoma: tumor hipofisário secretor de prolactina < 1 cm.
- Ambos os sexos.
- Maiores de 18 anos.

3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Gestantes

4. DESENHO DO ESTUDO:

Trata-se de um estudo de casos, observacional, unicêntrico, feito a partir da análise de prontuários.

5. COLETA DE DADOS:

Foram coletadas as seguintes informações (Ficha de coleta de dados no anexo I):

Demográficas: sexo.

Do diagnóstico: idade; valor da prolactina; dimensões tumorais; método de imagem utilizado; presença de disfunção hipofisária (com detalhamento dos eixos acometidos – corticotrófico, gonadotrófico, somatotrófico, tireotrófico); presença de acometimento neurooftalmológico; tratamento inicial instituído (medicamentoso – especificado – ou cirúrgico).

Do seguimento: sucesso na normalização da prolactina com o agonista dopaminérgico; dose utilizada do agonista dopaminérgico; tempo para normalização dos níveis de prolactina; redução das dimensões tumorais; tempo para redução das dimensões tumorais (volume tumoral $\geq 25\%$ ou redução no maior diâmetro tumoral $\geq 30\%$); recuperação da função gonadal; tempo para recuperação da função gonadal; valor da prolactina antes do início do agonista dopaminérgico nos pacientes submetidos à abordagem cirúrgica.

V. ASPECTOS ÉTICOS:

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina/ Hospital Universitário Antônio Pedro, nº 39431 (data: 19/06/2012) (Anexo II).

VI. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Os resultados foram apresentados como mediana (mínimo - máximo). Foram utilizados testes não paramétricos para análise dos dados. O teste H de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar variáveis numéricas entre os grupos. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar variáveis numéricas entre si. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparar variáveis categóricas entre os grupos (gigantes e macroprolactinomas). Um p valor menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas utilizando o programa estatístico SPSS versão 13.0 para *Windows* (SPSS, Inc., Chicago, IL).

VII. RESULTADOS

1. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

Foram incluídos no estudo 27 pacientes, sendo sete com microprolactinomas, 12 com macroprolactinomas e oito com prolactinomas gigantes.

- **Microprolactinomas:**

Características clínicas:

Um total de sete pacientes foram avaliados, sendo 100% do sexo feminino. A mediana de idade foi de 43 anos (18 – 45). Nenhum paciente apresentou acometimento neuroftalmológico.

Características laboratoriais:

A mediana de PRL foi de 111,5 ng/ml (76 – 222; n=6); uma paciente foi incluída no estudo já em tratamento com AD e por isso não foi considerado o valor inicial da PRL. Todas as pacientes apresentaram acometimento da função hipofisária, sendo o eixo gonadotrófico o único acometido. Uma paciente foi submetida a duas cirurgias (via transesfenoidal) devido ao crescimento tumoral a despeito do tratamento com AD, apresentando valor de PRL antes do procedimento de 113 ng/ml. A mesma foi submetida à radiocirurgia devido ao comportamento agressivo do tumor, evoluindo com comprometimento neuroftalmológico (contração de todo o campo visual em ambos os olhos) e deficiência do eixo corticotrófico após 15 meses.

Características de imagem:

Todas as pacientes foram submetidas à RM. A mediana do maior diâmetro tumoral foi de 6,0 mm (5 – 7). Não foi calculado o volume tumoral devido à dificuldade de avaliação das três dimensões.

Resposta ao tratamento com AD:

Apenas uma paciente iniciou o tratamento com BRC (a mesma que foi submetida aos tratamentos cirúrgico e radioterápico). Normalização da PRL com AD foi observada em 85,7% (n=6), com mediana de dose de 0,75 mg/semana (0,5 – 1,0) e mediana de tempo de 3,0 meses (1 – 110; n=7). Uma paciente atingiu normalização dos níveis de PRL após duas cirurgias. Redução tumoral significativa (redução no maior diâmetro tumoral $\geq 30\%$) foi observada em 33,3% da amostra (n=2), sendo uma paciente após duas cirurgias. A mediana de tempo para redução tumoral significativa foi de 68 meses (24 – 112). Em relação à recuperação da função gonadal, 83,3% (n=5) apresentaram recuperação, com mediana de tempo de 2,0 meses (1 – 3).

- **Macroprolactinomas**

Características clínicas:

Doze pacientes foram avaliados, sendo 10 pacientes do sexo feminino (83,3%). A mediana de idade foi de 32,5 anos (16 – 77; n=12). Quatro pacientes (33,3%) apresentaram acometimento neuroftalmológico.

Características laboratoriais:

A mediana de PRL encontrada foi de 326 ng/ml (54 – 4100; n=12). Todos os pacientes apresentaram acometimento da função hipofisária: eixo gonadotrófico (100%; n=12), corticotrófico (16,6%; n=2), somatotrófico (25%; n=3;), tireotrófico (16,6%; n=2). Dois pacientes foram submetidos à cirurgia por via transesfenoidal, um deles devido à apoplexia hipofisária e o outro devido ao tumor ser predominantemente cístico. Apresentaram níveis de PRL pré AD de 835 e 50 ng/ml, respectivamente.

Características de imagem:

Todos os pacientes foram submetidos à RM. A mediana do maior diâmetro tumoral encontrado foi de 15,5 mm (10 – 30) e do volume tumoral foi de 3,31 cm³

(2,8 – 5,9; n=3). Só foram registradas as medidas do volume tumoral inicial dos pacientes em que também foram obtidas as medidas finais.

Resposta ao tratamento com AD:

Dois pacientes foram tratados inicialmente com cirurgia e outros dois com BRC, sendo posteriormente trocado para CAB. Normalização da PRL com AD foi observada em 100% (n=11), um paciente ainda não havia iniciado o tratamento com AD após a cirurgia. A mediana de dose para normalização foi de 1,0 mg/semana (0,5 – 3,0; n=11), com mediana de tempo de 5,0 meses (1 – 41; n=11). Redução tumoral significativa (redução no maior diâmetro tumoral $\geq 30\%$) foi observada em 83,3% da amostra (n=10). A mediana de tempo para redução tumoral significativa foi de 26,5 meses (8 – 59; n=10). Em relação à recuperação da função gonadal, 58,3% (n=7) apresentaram recuperação, com mediana de tempo de 2,0 meses (1 - 6).

- **Prolactinomas gigantes**

Características clínicas:

Oito pacientes foram avaliados, sendo duas pacientes do sexo feminino (25%). A mediana de idade foi de 29 anos (18 – 54; n=8). Cinco pacientes (62,5%) apresentaram acometimento neuroftalmológico.

Características laboratoriais:

A mediana de PRL foi de 4562 ng/ml (1543 – 18690; n=8). Todos os pacientes apresentaram acometimento da função hipofisária: eixo gonadotrófico (100%; n=8), corticotrófico (25%; n=2), somatotrófico (25%; n=2), tireotrófico (37,5%; n=3). Um paciente foi submetido à cirurgia como tratamento primário, em 1998, em outro hospital, por razões desconhecidas e apresentava níveis de PRL pré AD de 270 ng/ml.

Características de imagem:

Todos os pacientes submetidos à RM. A mediana do maior diâmetro tumoral foi de 50 mm (41 – 60) e do volume tumoral foi de 39,6 cm³ (23,9 – 82,6; n=4). Só

foram relatadas as medidas do volume tumoral inicial dos pacientes em que também foram obtidas as medidas finais.

Resposta ao tratamento com AD:

Um paciente foi tratado inicialmente com cirurgia, sendo iniciado tratamento com CAB após seis anos, quando iniciou acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário Antônio Pedro. Normalização da PRL com AD foi observada em 75% (n=6). A mediana de dose para normalização foi de 2,0 mg/semana (1,0 – 3,0; n=6), com mediana de tempo de 10,5 meses (7 – 84; n=6). Redução tumoral significativa (redução no maior diâmetro tumoral $\geq 30\%$) foi observada em 100% da amostra (n=8) com mediana de tempo para redução tumoral significativa de 17,5 meses (3 – 96; n=8). Em relação à recuperação da função gonadal, 12,5% (n=1) apresentou recuperação, com mediana de tempo de 4,0 meses.

A tabela 2 resume as características basais dos pacientes com prolactinomas gigantes. A tabela 3 explicita o tratamento e seguimento desses pacientes.

Tabela 2. Características basais dos pacientes com prolactinoma gigante.

Paciente #	Sexo	Idade ao diagnóstico	Níveis de PRL ao diagnóstico (ng/mL)	Sintomas Iniciais	Deficiências hormonais	Defeitos no CV	Maior diâmetro tumoral (mm)
1	M	50	18690	Incidental / AVC isquêmico	Gonadotrofinas	Amaurose à direita + Hemianopsia temporal à esquerda	55
2	M	18	1543	Cefaleia + defeitos no CV + ptose à esquerda (compressão do III par craniano)	Gonadotrofinas	Amaurose à esquerda + paresia do III par craniano	60
3	M	54	5746	Disfunção erétil	Gonadotrofinas	Não	50
4	M	27	3404	Cefaleia + defeitos no CV	Eixos gonadotrófico e tireotrófico	Hemianopsia bitemporal	50
5	M	30	13039	Cefaleia + defeitos no CV	Gonadotrofinas	Hemianopsia bitemporal	59
6	M	50	4128	Incidental / congestão nasal crônica	Gonadotrofinas	Não	41
7	F	23	4996	Síndrome amenorreia galactorreia	Todos os eixos	Não	41
8	F	28	2000	Síndrome amenorreia galactorreia + defeitos no CV	Todos os eixos	Amaurose à esquerda + hemianopsia temporal à direita	41

AVC: acidente vascular cerebral; CV: campo visual; F: feminino; M: masculino; PRL: prolactina.

Tabela 3. Tratamento e seguimento dos pacientes com prolactinoma gigante.

Paciente #	Tratamento inicial	Dose de CAB (mg/semana)	Níveis de PRL (ng/mL) / % redução	Tempo para normalização (meses)	Defeitos no CV	% redução no tamanho tumoral
1	AD	3.0	6.81 / 99.9	7	Hemianopsia bitemporal (melhora no olho direito)	95
2	AD	3.5	110 / 93	-	Hemianopsia temporal à esquerda (melhora) + paresia do III par craniano	Sela parcialmente vazia
3	AD	1.0	17 / 99.7	49	Não	54
4	Cirurgia	2.0	15 / 99.6	84	Hemianopsia bitemporal	Sela vazia
5	AD	3.0	157 / 98.8	-	Nenhum (melhora bilateral)	45
6	AD	2.0	4.86 / 99.8	10	Não	67
7	AD	2.5	8.6 / 99.8	7	Não	49
8	AD	2.0	3.61 / 99.8	11	Amaurose à esquerda + hemianopsia temporal à direita	76

AD: agonista dopaminérgico; CAB: cabergolina; CV: campo visual; PRL: prolactina.

2. COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS (micro vs macro vs gigante).

Em relação às variáveis idade, tempo para redução tumoral e tempo para recuperação da função gonadal, não foi observada diferença significativa entre os três grupos (tabela 4). Em relação aos valores de PRL, os tumores gigantes apresentaram níveis significativamente maiores que os macro e microprolactinomas [PRL: 111,5 (76 – 222) x 326 (54 – 4100) x 4562 (1543 – 18690) nos micro x macro x gigantes, respectivamente; $p < 0,001$] [tabela 4 e figura 1], assim como quando avaliado o maior diâmetro do tumor [maior diâmetro: 6,0 (5 – 7) x 15,5 (10 – 30) x 50 (41 – 60) nos micro, macro e gigantes, respectivamente; $p < 0,001$] [tabela 4 e figura 2]. A mediana de dose do AD necessária para normalização dos níveis de PRL foi maior no grupo dos gigantes, assim como a mediana de tempo para normalização da PRL [dose do AD: 0,75 (0,5 – 1,0) x 1,0 (0,5 – 3,0) x 2,0 (1 – 3,0); tempo para normalização: 3,0 (1 – 110) x 5,0 (1 – 41) x 10,5 (7 – 84) nos micro x macro x gigantes, respectivamente; $p = 0,023$ e $p = 0,034$] [tabela 4].

Tabela 4. Comparação das características clínicas, laboratoriais e de imagem entre os grupos (micro, macro e gigantes).

TUMOR	Micro	Macro	Gigantes	p valor
	Min-máx n	Min-máx n	Min-máx n	
Idade (anos)	43 (18-45)	32,5 (16-77)	29 (18-54)	0,869
	7	12	8	
PRL ng/mL	111,5 (76-222)	326 (54-4100)	4562 (1543-18690)	<0,001
	6	12	8	
Volume tumoral cm ³		3,31 (2,8-5,9)	39,6 (23,9-82,6)	0,034
		3	4	
Maior diâmetro tumoral mm	6,0 (5-7)	15,5 (10-30)	50 (41-60)	<0,001
	7	12	8	
Dose do AD mg/semana	0,75 (0,5-1,0)	1,0 (0,5-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	0,023
	6	11	6	
Tempo normalização PRL (meses)	3,0 (1-110)	5,0 (1-41)	10,50 (7-84)	0,034
	7	11		
Tempo redução tumoral (meses)	68 (24-112)	26,5 (8-59)	17,5 (3-96)	0,438
	2	10	8	
Tempo recuperação gonadal (meses)	2,0 (1-3)	2,0 (1-6)	4,0 (4)	0,536
	5	7	1	

AD: agonista dopaminérgico; Micro: Microprolactinomas; Macro: macroprolactinomas; Gigantes: prolactinomas gigantes; PRL: prolactina.

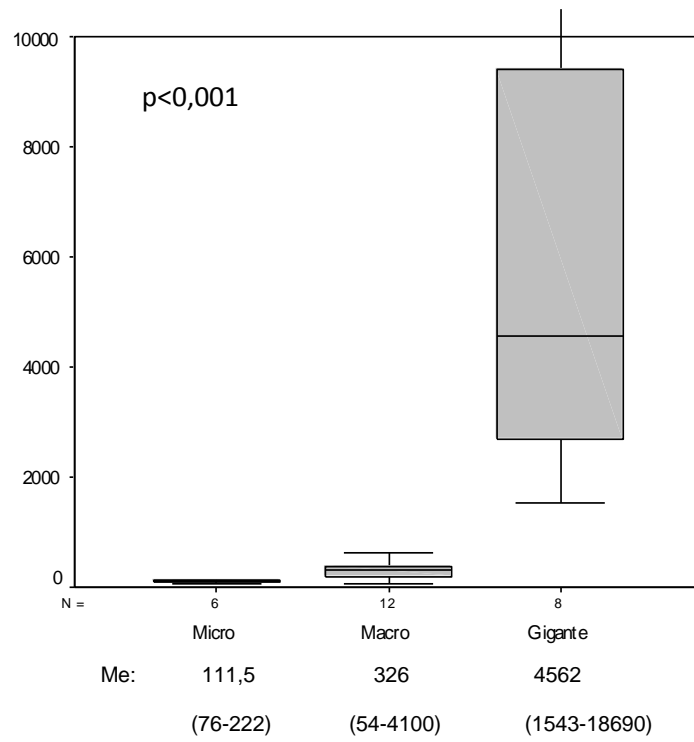


Figura 1. Comparação dos níveis de PRL entre os três grupos.

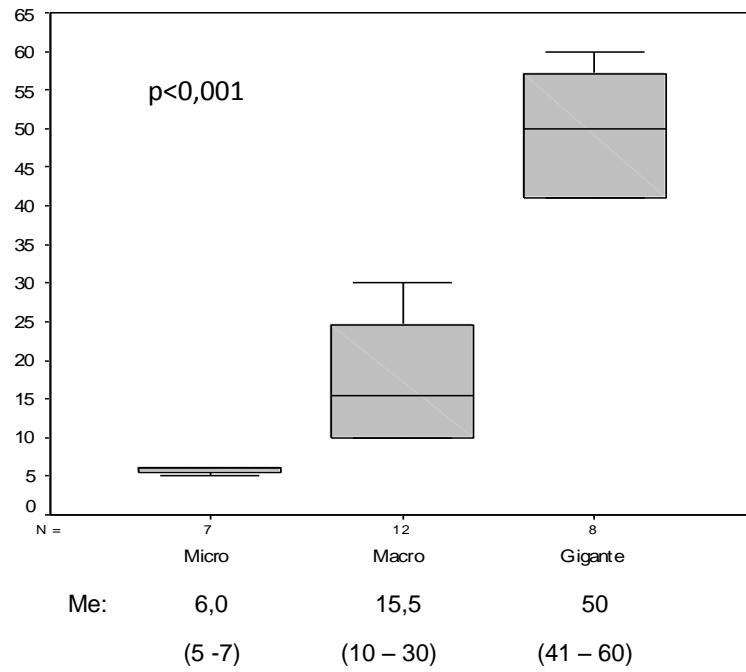


Figura 2. Comparação do maior diâmetro tumoral nos três grupos.

3. CORRELAÇÃO:

Foi observada correlação entre os níveis de prolactina e o maior diâmetro tumoral ($r=0,873$; $p<0,001$; $n=26$) [figura 3].

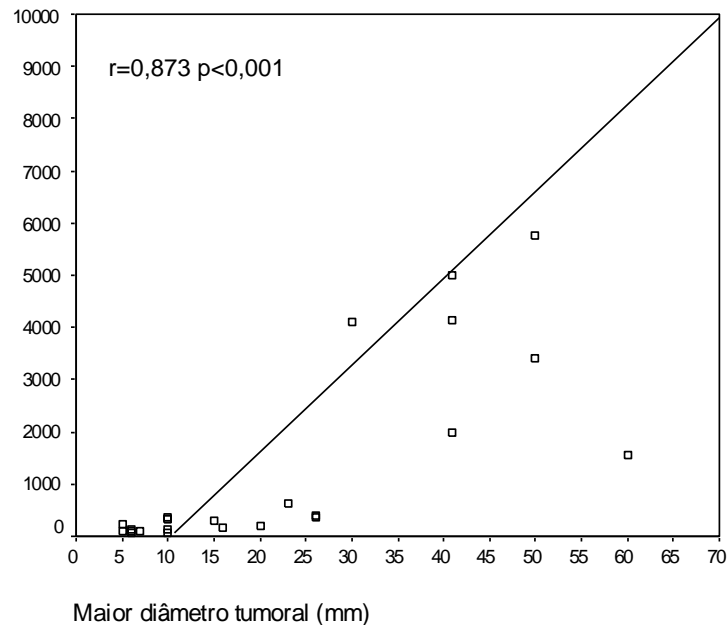


Figura 3. Correlação entre os níveis de PRL e o maior diâmetro tumoral.

Quando avaliadas as variáveis categóricas entre os prolactinomas gigantes e os macroprolactinomas, foi observada diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao sexo. Houve predomínio do sexo feminino nos pacientes com macroprolactinomas (83,3%, $n=10$) e do gênero masculino nos gigantes (75%, $n=6$) [$p=0,019$]. Em relação ao acometimento neuroftalmológico, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (33,3%, $n=4$ x 62,5%, $n=5$, nos macro x gigantes, respectivamente; $p=0,362$). Também não foi observada diferença estatisticamente significativa entre esses dois grupos com relação à normalização da PRL com AD (100%, $n=11$ x 75%, $n=6$, nos macro x gigantes, respectivamente; $p=0,164$); redução tumoral (83,3%, $n=10$ x 100%, $n=8$, nos macro e gigantes, respectivamente; $p=0,495$) e recuperação da função gonadal (58,3%, $n=7$ x 12,5%, $n=1$; nos macro e gigantes, respectivamente; $p=0,070$).

VIII. DISCUSSÃO

De acordo com os dados encontrados neste estudo, a mediana de idade nos micro e macroprolactinomas (43 e 32,5 anos, respectivamente), foi compatível com o descrito na literatura (entre 20 e 50 anos) [Gillam *et al.*, 2006]. Nos pacientes com prolactinomas gigantes a mediana de idade foi inferior à encontrada nos principais estudos (29 x 42 anos) [Murphy *et al.*, 1987; Shrivastava *et al.*, 2002; Shimon *et al.*, 2007; Cho *et al.*, 2009]. Além disso, a razão masculino/feminino de 3:1 foi inferior às descritas em outras séries que variam entre 6,5-9:1 (Shrivastava *et al.*, 2002; Corsello *et al.*, 2003; Delgrange *et al.*, 2014; Schaller *et al.*, 2005; Yu *et al.*, 2005). Nenhuma explicação particular foi encontrada para justificar essas diferenças. No grupo dos macroprolactinomas houve predomínio no sexo feminino (10/12 pacientes, 83,3%), diferente do que é descrito nos estudos (Molitch 1999; Pinzone *et al.*, 2000; Vaneckova *et al.*, 2007; Fernandez *et al.*, 2010; Klinbanski 2010; Iglesias *et al.*, 2012). Uma possível explicação para este resultado inesperado é o grande número de pacientes neste grupo com tumores cujo maior diâmetro é próximo a um centímetro, se comportando de maneira semelhante aos microprolactinomas.

Outro achado atípico desta casuística e que contraria os dados da literatura é o fato da amostra encontrada ter predomínio de tumores maiores ou iguais a 1 cm (20/27, 74%). Sabe-se que mais de 90% dos tumores secretores de PRL são microprolactinomas (Molitch 1999; Pinzone *et al.*, 2000; Fernandez *et al.*, 2010; Klinbanski 2010). Neste estudo, o número de pacientes com prolactinomas gigantes, que são tumores raros, foi maior que o número de pacientes com tumores menores que um centímetro. Isso pode ser justificado pelo fato do Hospital Universitário Antônio Pedro ser um centro de referência, além do ambulatório de endocrinologia receber pacientes provenientes de outras especialidades, como a neurocirurgia e oftalmologia, muitos deles com acometimento neurooftalmológico, o que é observado em tumores maiores.

Ainda sobre as características clínicas, quatro pacientes com macroprolactinomas (33,3%) apresentaram defeitos no campo visual, sendo a hemianopsia bitemporal (por compressão do quiasma óptico) a alteração mais encontrada, enquanto cinco pacientes com tumores gigantes (#1, #2, #4, #5 e #8; 62,5%) apresentaram alteração (tabela 2). O paciente #2 apresentou amaurose à

esquerda e ptose no olho esquerdo, resultado da compressão tumoral do nervo oculomotor. Quando o tumor se estende lateralmente (extensão parasselar), pode ocorrer paresia/plegia de nervos cranianos, sendo o nervo abducente o mais frequentemente acometido, seguido dos nervos oculomotor, troclear e trigêmeo (Schofl *et al.*, 2002; Chattopadhyay *et al.*, 2005; Fleseriu *et al.*, 2006; Baldari *et al.*, 2012). É importante ressaltar que dos cinco pacientes com alteração no campo visual, três (#1, #2 e #5, 60%) apresentaram melhora com o uso primário do AD (tabela 3). Algumas séries (Shrivastava *et al.*, 2002; Corsello *et al.*, 2003; Wu *et al.*, 2006, Shimon *et al.*, 2007, Acharya *et al.*, 2010) relataram dados quanto aos defeitos no campo visual pré e pós tratamento primário com AD, totalizando 40 pacientes. Setenta e três por cento dos pacientes (29/40) apresentaram defeitos no campo visual, (porcentagem discretamente maior à encontrada no presente estudo), com melhora em 96% (28/29). Shrivastava *et al.* relataram que a média de dias antes da melhora visual foi de 5 dias (2 – 15 dias), compatível com o encontrado nos três pacientes deste estudo (Shrivastava *et al.*, 2002).

No grupo dos pacientes com prolactinomas gigantes, dois pacientes (#1 e #6) apresentaram-se de forma incomum. O paciente #1 foi diagnosticado após ser admitido no serviço de emergência com hemiplegia em dimídio direito. Foi submetido a exame de imagem que evidenciou lesão cerebral isquêmica recente. Além desta alteração, foi visualizada lesão expansiva selar medindo 4,8 x 4,0 x 5,5 cm. Este caso configura, portanto, um verdadeiro incidentaloma de hipófise, o que é bastante raro entre os pacientes com tumores gigantes. O paciente alcançou normalização dos níveis de PRL e redução tumoral significativa com o tratamento primário com a CAB (os dados estão resumidos nas tabelas 2 e 3). Poucos casos estão descritos na literatura sobre acidente vascular cerebral associado a tumores hipofisários gigantes. Os mesmos estão associados à apoplexia hipofisária (Navarro-Bonnet *et al.*, 2014), o que não parece ter sido o caso do paciente em questão.

O segundo paciente com apresentação não usual foi o #6 cujo diagnóstico de tumor hipofisário foi feito durante investigação de congestão nasal crônica. Uma TC de seios da face evidenciou um tumor hipofisário com extensão para nasofaringe, com maior diâmetro de 4,1 cm. Sabe-se que os prolactinomas gigantes podem invadir o seio esfenoidal e a base do crânio, apresentando ou não extensão supresselar e parasselar. Assim como os somatotropinomas, os tumores secretores

de PRL apresentam predileção pela extensão infrasselar (Zada *et al.*, 2010). Existem poucos casos descritos na literatura sobre esse tipo de apresentação. Sunil *et al* relataram o caso de um paciente de 14 anos que apresentou ganho de peso progressivo, congestão nasal e uma massa polipoide em narina esquerda. O exame de imagem revelou uma massa medindo cerca de 9,9 cm no maior diâmetro que se estendia do diafragma selar à nasofaringe. Somente após biópsia foi feito o diagnóstico de prolactinoma gigante (Sunil *et al.*, 2013). Outro caso relatado por Care *et al* foi de um paciente masculino, de 30 anos, com quadro de sinusite de repetição. Após ser submetido a exames de imagem foi evidenciada massa extensa localizada na base do crânio com componente na nasofaringe, sugerindo um carcinoma de nasofaringe. Paciente foi submetido à biópsia do tumor, sendo sugerido o diagnóstico de tumor neuroendócrino de baixo grau. No entanto, somente após exames laboratoriais e técnicas específicas de coloração, o diagnóstico de prolactinoma gigante foi feito (Care *et al.*, 2012). Portanto, os tumores hipofisários gigantes e notadamente os prolactinomas gigantes, podem se estender além da sela e causar sintomas diferentes de compressão de nervos cranianos. O paciente do estudo apresentou normalização dos níveis de PRL e redução tumoral significativa com o tratamento primário com a CAB.

Em relação às características laboratoriais, a mediana de PRL na população do estudo foi compatível com o descrito na literatura (111,5 x 326 x 4562 ng/mL nos micro x macro x gigantes, respectivamente) [Asano *et al.*, 2001; Shrivastava *et al.*, 2002; Vilar *et al.*, 2008]. Os tumores gigantes, como esperado, apresentaram níveis séricos de PRL significativamente maiores que os não gigantes. Além disso, conforme esperado, foi observada uma forte correlação ($r=0,873$; $p<0,001$) entre os níveis de PRL e o maior diâmetro tumoral nesta casuística. De fato, sabe-se que existe uma boa correlação entre os níveis de PRL e o tamanho do prolactinoma. Desproporção pode ser observada em tumores císticos e naqueles com áreas de necrose, devido ao menor número de células lactotróficas, e nos prolactinomas gigantes devido ao efeito gancho, já explicado anteriormente.

Quanto ao acometimento da função hipofisária, nos pacientes com microprolactinomas, como já esperado, apenas o eixo gonadotrófico foi acometido e apenas uma paciente (1/7, 14%) não recuperou a função gonadal. Esta paciente foi submetida a duas cirurgias e à radioterapia devido ao crescimento tumoral a

despeito do tratamento com AD. Entre os macroprolactinomas, o principal eixo acometido foi o gonadotrófico (100%), seguido do somatotrófico (25%), e com a mesma porcentagem, os eixos tireotrófico (16,6%) e corticotrófico (16,6%). Os dados encontrados foram compatíveis com os descritos por Iglesias *et al.* (74%, 31%, 25% e 23%, respectivamente) [Iglesias *et al.*, 2012]. Entre os prolactinomas gigantes, todos os pacientes tiveram acometimento da função gonadal, em contraste com o descrito na literatura (75% no sexo feminino e 61% no sexo masculino) [Maiter *et al.*, 2014]. Pan hipopituitarismo (deficiência de dois ou mais eixos) foi observado em 37,5% (n=3), semelhante ao relatado em outros estudos (1/3) [Maiter *et al.*, 2014].

Faz-se importante relatar que uma paciente com microprolactinoma evoluiu de forma atípica. Apresentava ao diagnóstico um tumor com seis milímetros no maior diâmetro que a despeito do uso de CAB, evoluiu com crescimento tumoral (15 mm), sendo submetida à cirurgia por via transesfenoidal. Houve novo crescimento do tumor, mesmo após aumento gradual da dose do AD (12 x 12 x 15 mm). Foi submetida novamente à cirurgia por via transesfenoidal evoluindo com normalização dos níveis de PRL. Foi optado por tratamento radioterápico (radiocirurgia) devido ao comportamento agressivo do tumor. Após dois anos de seguimento mantém níveis baixos de PRL e nenhuma evidência de recidiva tumoral. Esta paciente evoluiu com deficiência do eixo corticotrófico após 15 meses da radioterapia. Esta paciente apresenta um prolactinoma resistente, de comportamento agressivo o que é bastante raro entre os microprolactinomas e contraria os achados de baixo risco de crescimento destes tumores (menor que 7% na ausência de tratamento) [Casanueva *et al.*, 2006; Gillam *et al.*, 2006]. Por este motivo ela deve permanecer em vigilância clínica, laboratorial e de imagem pelo risco de recidiva e até de malignização do tumor, conforme descrito por Guastamacchia *et al.* em relato de caso semelhante a este (Guastamacchia *et al.*, 2007).

Com relação à mediana de dose do AD necessária para normalização dos níveis de PRL, os valores encontrados foram semelhantes aos descritos na literatura (0,75 x 1,0 x 2,0 mg/semana nos micro x macro x gigantes, respectivamente). Verhelst *et al.* relataram normalização dos níveis de PRL em 92% dos pacientes com microprolactinomas, com dose média de 0,5 mg /semana e 77% dos

macroprolactinomas com dose média de 1,0 mg /semana (Verhelst *et al.* 1999). No presente estudo foi observado, nos microprolactinomas, normalização dos níveis de PRL em 85,7% (6/7) da amostra, com mediana de dose de 0,75 mg/semana. Nos macroprolactinomas houve normalização em 100% dos pacientes que fizeram uso do AD (11/11), com mediana de dose de 1 mg/semana. Uma paciente foi submetida a tratamento primário cirúrgico devido a tumor cístico e ainda não havia iniciado o AD, por isso não foi incluída nesta análise. Em relação aos prolactinomas gigantes, 75% (6/8) alcançaram normalização da PRL, com mediana de dose de 2,0 mg/semana. Considerando os dados de 13 séries da literatura resumidos na tabela 1 (Davis *et al.*, 1990; Saeki *et al.*, 1998; Freda *et al.*, 2000; Orrego *et al.*, 2000; Shrivastava *et al.*, 2002; Corsello *et al.*, 2003; Wu *et al.*, 2006; Shimon *et al.*, 2007; Delgrange *et al.*, 2009; Cho *et al.*, 2009; Acharya *et al.*, 2010; Yarman *et al.*, 2012; Delgrange *et al.*, 2014), dos 97 pacientes em que foi avaliado o tratamento primário com AD, 60% (58/97) alcançaram normalização da PRL. Em 21/39 pacientes sem normalização da PRL a dose do AD era relativamente baixa (menor que 15mg/dia de BRC e menor que 2,0 mg/semana de CAB). O aumento da dose, em alguns desses pacientes, provavelmente resultaria em normoprolactinemia, entretanto não é descrito nestes trabalhos o motivo pelo qual o incremento de dose não foi realizado.

Quando comparado o tempo necessário para atingir níveis séricos normais de PRL, os prolactinomas gigantes necessitaram de tempo maior, conforme esperado, (10,5 x 5 x 3 meses nos gigantes x macro x microprolactinomas, respectivamente).

Quanto à redução tumoral significativa, apenas 33,3% (2/6) pacientes com microprolactinomas apresentaram resultado satisfatório, um achado bastante inesperado, tendo em vista os resultados otimistas quanto à normalização dos níveis de PRL e recuperação da função gonadal. Nenhuma explicação foi encontrada para este achado, com exceção da amostra pequena. Quanto aos macroprolactinomas, 83,3% (10/12) tiveram redução tumoral significativa, consistente com os dados relatados na literatura (Colao *et al.*, 2000; Corsello *et al.*, 2003; Delgrange *et al.*, 2004). No grupo dos gigantes, todos os pacientes apresentaram redução tumoral significativa, sendo um paciente (nº 4) com tratamento primário cirúrgico. Os pacientes #2 e #4 evoluíram com sela parcialmente vazia e vazia, respectivamente, sem piora do defeito no campo visual. Convém mencionar que o paciente #2 obteve

resposta tumoral significativa a despeito de persistência da hiperprolactinemia, apesar de redução de 93% nos níveis séricos. Dados das principais séries disponíveis são heterogêneos quanto aos parâmetros utilizados (maior diâmetro e volume tumoral estimado de formas diferentes). Quando avaliada a redução tumoral no maior diâmetro, redução significativa ($\geq 30\%$) foi observada em 83% (58 pacientes) [Shimon *et al.*, 2007; Delgrange *et al.*, 2009; Acharya *et al.*, 2010; Yarman *et al.*, 2012; Delgrange *et al.*, 2014]. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao tempo para redução tumoral entre os três grupos.

Com relação à recuperação da função gonadal, nos microprolactinomas o percentual é semelhante ao de normalização da PRL (em torno de 80%) o que é esperado, já que nesses tumores hipopituitarismo não é previsto, o que justifica a disfunção gonadal ser relacionada exclusivamente à hiperprolactinemia. Já nos macroprolactinomas, apesar de 100% dos pacientes apresentarem normalização da PRL, apenas 58,3% recuperaram função gonadal, sugerindo acometimento do eixo pelo efeito de massa do tumor. O mesmo sendo observado no tumores gigantes, em que o percentual de recuperação foi de apenas 12,5% (1/8 pacientes). Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparado o tempo para recuperação da função gonadal entre os três grupos.

Um paciente com prolactinoma gigante (#5) evoluiu com fístula liquórica, uma possível complicação associada ao tratamento com AD, após dois meses do início da CAB (1,5 mg/semana). Existem relatos na literatura sobre o desenvolvimento de rinorreia em adenomas hipofisários após o início do tratamento medicamentoso. A clássica descrição deste fenômeno tem sido abordada no contexto do tratamento com AD (Afsher *et al.*, 2004). Lam *et al.* revisaram a literatura entre os anos de 1980 e 2011, quando relataram 52 pacientes com adenomas hipofisários que evoluíram com fístula liquórica induzida por medicamento ou espontaneamente (Lam *et al.*, 2012). Em 38 pacientes (73%), o desenvolvimento da fístula foi após o tratamento farmacológico. Em quarenta e dois pacientes (81%), o tumor era secretor de PRL, e o medicamento associado foi o AD em 97%. A média do início do tratamento ao surgimento da rinorréia foi de 3,3 meses (3 dias - 17 meses). A rápida redução tumoral pode levar ao surgimento da fístula, com rinorreia. O paciente do estudo recusou o tratamento cirúrgico, o qual é a terapia de primeira linha para esta complicação, sendo orientado quanto às medidas

conservadoras, incluindo redução da dose do AD (CAB), com o objetivo de promover o crescimento tumoral e a interrupção da fístula (Barlas et al., 1994). No entanto, mesmo após redução do dose da CAB, o paciente manteve a rinorreia e recusou novamente o tratamento cirúrgico. Foi optado por aumento progressivo da dose da CAB e manutenção das medidas conservadoras quanto à fístula líquórica, havendo resolução espontânea da rinorreia após sete meses e sem complicações infecciosas.

IX. CONCLUSÃO

- Em relação às características clínicas:
 - Sexo: houve predomínio do gênero masculino nos tumores gigantes quando comparado com os macroprolactinomas.
 - Idade: não houve diferença entre os três grupos.
 - Acometimento neuroftalmológico: os tumores gigantes comportaram-se de forma semelhante aos macroprolactinomas.
- Em relação às características laboratoriais:
 - Níveis séricos de PRL: os tumores gigantes apresentaram níveis significativamente maiores que os macro e microprolactinomas.
 - Acometimento da função hipofisária: os grupos comportaram-se de forma semelhante.
- Em relação à resposta aos agonistas dopaminérgicos:
 - Os prolactinomas gigantes necessitaram de dose maior do AD para normalização dos níveis séricos de PRL, assim como maior tempo para normalização hormonal quando comparado aos macroprolactinomas.
 - Foi observado comportamento semelhante entre os tumores gigantes e macroprolactinomas quanto à normalização dos níveis séricos de PRL, redução tumoral, tempo para redução tumoral, recuperação da função gonadal e o tempo necessário para obter o eugonadismo.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acharya SV, Gopal RA, Menon PS, Bandgar TR & Shah NS. Giant prolactinoma and effectiveness of medical management. *Endocr Pract.* 2010;16:42-6.
2. Afsher F, Thomas A. Bromocriptine induced cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Surg Neurol.* 2004;18:61-3.
3. Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, Weiss M. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2002;97:307-14.
4. Apostolakis EE, Baikoussis NG, Tselikos D, Koniari I, Prokakis C, Fokaeas E, *et al.* Cardiac surgery in a patient with retroperitoneal fibrosis and heart valvulopathy, both due to pergolide medication for Parkinson's disease. *J Cardiothorac Sur.* 2009;4:65.
5. Asano S, Ueki K, Suzuki I, Kirino T. Clinical features and medical treatment of male prolactinomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143:465-70.
6. Asano S, Ueki K, Suzuki I, Kirino T. Clinical features and medical treatment of male prolactinomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143:465-70.
7. Atchison JA, Lee PA, Albright AL. Reversible suprasellar pituitary mass secondary to hypothyroidism. *JAMA.* 1989;262:3175-7.
8. Baldari S, Ferrau F, Alafaci C, Herberg A, Granata F, Militano V, *et al.* First demonstration of the effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with ¹¹¹In-DTPA-octreotide in a giant PRL-secreting pituitary adenoma resistant to conventional treatment. *Pituitary.* 2012;15:S57-60.
9. Barker 2nd FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000:mortality, morbidity, and effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4709-19.
10. Barlas O, Bayinder C, Hepgul K, Can M, Kiris T, Sencer E, *et al.* Bromocriptine induced cerebrospinal fluid fistula in patients with macroprolactinomas. Report of three cases and a review of the literature. *Surg Neurol.* 1994;41:486-9.
11. Bates AS, Farrel WE, Bicknell EJ, McNicol AM, Talbot AJ, Broome JC, *et al.* Allelic deletion in pituitary adenomas reflects aggressive biological activity and has potential value as a prognostic marker. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:818-24.
12. Behan LA, O'Sullivan EP, Glynn N, Woods C, Crowley RK, Tun TK, *et al.* Serum prolactin concentration at presentation of non-functioning pituitary macroadenomas. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:508-14.
13. Bression D, Brandi AM, Martres MP, Nussbaum A, Cesselin F, Racadot J, *et al.* Dopaminergic receptors in human prolactin-secreting adenomas: a quantitative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:1037-44.
14. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res.* 2003;15:373-7.
15. Caccavelli L, Feron F, Morange I, Rouer E, Benarous R, Dewailly D, *et al.* Decreased expression of the two D2 dopamine receptor isoforms in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 1994;60:314-22.
16. Cannavo S, Bartolone L, Blandino A, Spinella S, Galatioto S, Trimarchi F. Shrinkage of a PRL-secreting pituitary macroadenoma resistant to cabergoline. *J Endocrinol Invest.* 1999;22:306-9.
17. Care RH, Sunkaraneni VS, Theaker J, Harries PG: Rapidly progressing giant invasive prolactinoma. *J Laryngol Otol.* 2012;126:840-3.

18. Care RH, Sunkaraneni VS, Theaker J, Harries PG: Rapidly progressing giant invasive prolactinoma. *J Laryngol Otol.* 2012;126:840–3.
19. Casaco B, Leite V, Santos MA, Arranhado E, Sobrinho LG. Some forms of big-big prolactina behave as a complexo f monomeric prolactina with na immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2342-6.
20. Casanueva FF, Molich 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.* 2006; 65:265 – 73.
21. Chambers EF, Turski PA, LaMasters D, Newton TH. Regions of low density in the contrast-enhanced pituitary gland:normal and pathologic processes. *Radiology.* 1982;144:109-13.
22. Chattopadhyay A, Bhansali A, Masoodi SR. Long-term efficacy of bromocriptine in macroprolactinomas and giant prolactinomas in men. *Pituitary.* 2005;8:147-54.
23. Cho EH, Lee SA, Chung JY, Koh EH, Cho YH, Kim CJ. Efficacy and safety of cabergoline as first line treatment for invasive giant prolactinoma. *J Korean Med Sci.* 2009;24:874-8.
24. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary.* 2005;8:3-6.
25. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L & Garces R. Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg.* 1983;59:395-401.
26. 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;349:2023-33.
27. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, *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.* 2000;85:2247-52.
28. Colao A, Di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin on Investig Drugs.* 2002;11:787-800.
29. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, *et al.* Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:876-83.
30. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, *et al.* Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3777-84.
31. Colao A, Lombardi G. Growth hormone and prolactin excess. *Lancet.* 1998;352:1455-61.
32. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, *et al.* Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148:325-31.
33. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7:267-78.
34. Colao A. The prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:575-96.

35. 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;59:671-3.
36. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, *et al.* Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J sex Med.* 2007;4:1485-93.
37. Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA, *et al.* Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol.* 2003;58:662-70.
38. Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA, *et al.* Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol.* 2003;58:662-70.
39. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:914-9.
40. Cunnah D, Besser M. Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34:231 – 5.
41. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, Valdes-Socin H, Rohmer V, Tamburrano G. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:3316-23.
42. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4769-75.
43. Dash S, Annamalai AK, Simpson HL, Sarkies N, Antoun NM, Mannion R. Acute shrinkage of a giant prolactinoma, masquerading as an erosive skull base tumour with cabergoline. *QJM.* 2013;106:85.
44. Davis JRE, Sheppard MC & Heath DA. Giant invasive prolactinoma: a case report and review of nine further cases. *QJM.* 1990;275:227-38.
45. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:43-51.
46. Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2012;77:99-105.
47. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:747-52.
48. Delgrange E, Maiter D, Donckier J. Effects of the dopamine agonist cabergoline in patients with prolactinoma intolerant or resistant to bromocriptine. *Eur J Endocrinol.* 1996;134:454-6.
49. Delgrange E, Maiter D. Macroadénome hypophysaire à prolactine: traitement par la cabergoline. *Med Clin Endocrinol Diab.* 2004;4-9.
50. Delgrange E, Raverot G, Bex M, Burman P, Decoudier B, Devuyst F, *et al.* Giant prolactinomas in women. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:31-8.
51. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2102-7.
52. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, *et al.* Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyper-

prolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5256-61.

53. Edal AL, Skjodt K, Nepper-Rasmussen HJ. SIPAP-a new MR classification for pituitary adenomas. Suprasellar, infrasellar, parasellar, anterior and posterior. *Acta Radiol.* 1997;38:30-6.

54. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol.* 2010;72:377-82.

55. Fideleff H, Ruibal G, Boquete H, Pujol A, Sequera A, Sobrado P. Macroprolactinemia in childhood and adolescence: a cause of asymptomatic hyperprolactinemia. *Horm Res.* 2000;87:5408-9.

56. Fleseriu M, Lee M, Pineyro MM, Skugor M, Reddy SK, Siraj ES, *et al.* Giant invasive pituitary prolactinomas with falsely low serum prolactin: the significance of "hook effect". *J Neurooncol.* 2006;79:41-3.

57. Franks S, Horrocks PM, Lynch SS, Butt WR, London DR. Treatment of hyperprolactinemia with pergolide mesylate: acute effects and preliminary evaluation of long-term treatment. *Lancet.* 1981;2:659-61.

58. Freda PU, Andreadis CI, Khandji AG, Khoury M, Bruce JN, Jacobs TP, *et al.* Long-term treatment of prolactin-secreting macroadenomas with pergolide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:8-13.

59. Fukuoka H, Cooper O, Mizutani J, Tong Y, Ren SG, Bannykh S, *et al.* HER2/ErbB2 receptor signaling in rat and human prolactinoma cells: strategy for targeted prolactinoma therapy. *Mol Endocrinol.* 2011;25:92-103.

60. Fusco A, Gunz G, Jaquet P, Dufour H, Germanetti AL, Culler MD, *et al.* Somatostatinergic ligands in dopamine-sensitive and resistant prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:595-603.

61. Gadelha MR, Une K. Avaliação diagnóstica da hiperprolactinemia. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E, editors. *Endocrinologia clínica.* 2ª ed. Rio de Janeiro:Medsi; 2001.

62. Gadelha MR, Une KN, Rohde K, Vaisman M, Kineman RD, Frohman LA. Isolated familial somatotropinomas: establishment of linkage to chromosome 11q13.1-11q13.3 and evidence for a potential second *locus* at chromosome 2p16-12. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:707-14.

63. Gillam MP, Molitch, ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27:485-534.

64. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2015;44:71-8.

65. Grozinsky-Glasberg S, Shimon I. Unusual clinical presentation of giant prolactinomas. *Pituitary.* 2011;14:340-4.

66. Guastamacchia E, Triggiani V, Tafaro E, De Tommasi A, De Tommasi C, Luzzi S *et al.* Evolution of a prolactin-secreting pituitary microadenoma into a fatal carcinoma: a case report. *Minerva Endocrinol.* 2007;32:231-6.

67. Guidetti B, Fraioli B & Cantore GP. Results of surgical management of 319 pituitary adenomas. *Acta Neurochir.* 1987;85:117-24.

68. Gurlek A, Karavitaki N, Ansorge O, Wass JA. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell genetics. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:143-53.

69. Hagen C, Schroeder HD, Hansen S, Andersen M. Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy, case report. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:631-7.

70. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med.* 1994;120:817-20.
71. Hamilton DK, Vance ML, Boulos PT, Laws ER. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. *Pituitary.* 2005;8:53-60.
72. Hardy J. Transphenoidal microsurgical treatment of pituitary tumours. In: Linfoot J, editor. *Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumours.* New York: Raven Press. 1979. P 375-88.
73. Hatori N, Inagaki C. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL-immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3107-10.
74. Heaney AP. Clinical review: Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3649-60.
75. Herman V, Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, Melmed S. Clonal origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:1427-33
76. Hofland LJ, van der Hoek J, van Koetsveld PM, de Herder WW, Waaijers M, Sprij-Mooij D, *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.* 2004;89:1577-85.
77. Horowitz BL, Hamilton DJ, Sommers CJ, Bryan RN, Boyd 3rd AE. Effects of bromocriptine and pergolide on pituitary tumor size and serum prolactin. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1983;4:415-17.
78. Iglesias P, Bernal C, Villabona C, Castro JC, Arrieta F, Diez JJ. Prolactinomas in men: a multicentre and retrospective analysis of treatment outcome. *Clin Endocrinol.* 2012;77:281-7.
79. Iglesias P, Castro JC, Diez JJ. Clinical significance of anaemia associated with prolactin-secreting pituitary tumours in men. *Int J Clin Pract.* 2011;65:669-73.
80. Iglesias P, Díez JJ. Macroprolactinomas: a diagnostic and therapeutic update. *Q J Med.* 2013;106:495-504.
81. Inagawa H, Ishizawa K, Mitsuhashi T, Shimizu M, Adachi J, Nishikawa R, *et al.* Giant invasive pituitary adenoma extending into the sphenoid sinus and nasopharynx: report of a case with intraoperative cytologic diagnosis. *Acta Cytol.* 2005;49:452-6.
82. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:258-64.
83. Jaquet P, Ouafikn L, Saveanu A, Gunz G, Fina F, Dufour H, *et al.* Quantitative and functional expression of somatostatin receptor subtypes in human prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3268-76.
84. Johri AM, Heaton JP, Morales A. Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia. *Int J Imp Res.* 2001;13:176-82.
85. Kaldas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3089-99.
86. Kaldas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3089-99.

87. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, *et al.* Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:524-9.
88. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, *et al.* Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3348-56.
89. Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:523-34.
90. Kars M, Souverein PC, Herings RM, Romijn JA, Vandenbroucke JP, de Boer, *et al.* Estimated age- and sex- specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2729-34.
91. Kelley SR, Kamal TJ, Molitch ME. Mechanism of verapamil calcium channel blockade-induced hyperprolactinemia. *Am J Physiol*. 1996; 270:E96-E100.
92. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2428-36.
93. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:57-61.
94. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2247-9.
95. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurg*. 1993;33:610-7;discussion 617-8.
96. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch F, *et al.* Operative treatment of prolactinomas: indications and results in current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:11-8.
97. L'Hermite M, Debusschere P. Potent 48 hours inhibition of prolactin secretion by pergolide in hyperprolactinaemic women. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;101:481-83.
98. Lam G, Mehta V and Zada G: Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2012;32(6):E2.
99. Lancellotti S, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Betea D, *et al.* Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:1-5.
100. Laws ER, Thapak K. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:119-31.
101. Lee PA, Kelly MR, Wallin JD. Increased prolactin levels during reserpine treatment of hypertensive patients. *JAMA*. 1976;235:2316-27.
102. Lemberger L, Crabtree R, Callaghan JT. Pergolide, a potent long-acting dopamine-receptor agonist. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27:642-51.
103. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med*. 1989;70:145-160.

104. 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;87:3180-6.
105. Low M. Neuroendocrinology. In: Melmed S *et al*, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*; 2011. p. 155-262.
106. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med.* 2002;20:365-74.
107. Maiter D, Delgrange E. The challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:213-27.
108. Maiter D, Primeau V. 2012 update in the treatment of prolactinomas. *Ann Endocrinol.* 2012;73:90-8.
109. Mallea-Gil MS, Cristina C, Perez-Millan MI, Villafañe AM, Ballarino C, Stalldecker G. Invasive giant prolactinoma with loss of therapeutic response to cabergoline: expression of angiogenic markers. *Endocr Pathol.* 2009;20:35-40.
110. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:67-99.
111. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, *et al.* Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:273-88.
112. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*; 2008. p. 155-262.
113. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Santoro A, Esposito V, Ferrante L, Delfini R. Giant prolactinomas presenting as skull base tumors. *Surg Neurol.* 2002;57:99-103; discussion 103-4.
114. Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinemia and prolactinoma in the general population-mass screening by a paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1986;25:549-54.
115. Molitch ME, Thorner MO, Wilson C. Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:996-1000.
116. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin.* 2001;30:585-610.
117. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. 2002;5:55-65.
118. Moraes AB, Silva CM, Viera Neto L, Gadelha MR. Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clin Endocrinol.* 2013;79:447-56.
119. Murphy FY, Vesely DL, Jordan RM, Flanigan S, Kohler PO. Giant Invasive prolactinomas. *Am J Med.* 1987;83: 995–1002.
120. Musolino NRC, Cunha Neto MB, Bronstein MD. Macroprolactinoma masquerading as pseudoprolactinoma: The hook effect. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1995;39(Supl.1):46
121. Navarro-Bonnet J, Martínez-Anda J J, Balderrama-Soto A, Pérez-Reyes S P, Neri-Pérez I, Portocarrero-Ortiz L. Stroke associated with pituitary apoplexy in a giant prolactinoma: A case report. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;116:101-3.
122. Nelson Jr AT, Tucker Jr HS, Becker DP. Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Neurosurg.* 1984;61:577-80.

123. Nishioka H, Haraoka J, Akada K. Growth potential of prolactinomas in men: is it really different from women? *Surg Neurol.* 2003;59:386-91.
124. Oh MC, Aghi MK. Dopamine agonist-resistant prolactinomas. *J Neurosurg.* 2011;114:1369-79.
125. Orrego JJ, Chandler WF, Barkan AL. Pergolide as primary therapy for macroprolactinomas. *Pituitary.* 2000;3:251-56.
126. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz, Bertrand P, Delivet S, Jedynack, *et al.* Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:500-9.
127. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young Jr, *et al.* Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer.* 1997;79:804-12.
128. Peyster RG, Adler LP, Viscarello RR, Hoover ED, Skarzynski J. CT of the normal pituitary gland. *Neuroradiology.* 1986;28:161-65.
129. Pia HW, Grote E & Hildebrandt G. Giant pituitary adenomas. *Neurosurg Rev.* 1985;8:207-20.
130. Poon A, McNeill P, Harper A, O'Day J. Patterns of visual loss associated with pituitary macroadenomas. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1995;23:107-15.
131. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4268-75.
132. Raverot G, Sturm N, de Fraipont F, Muller M, Salenave S, Caron P, *et al.* Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: A French multicenter experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4592-9.
133. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, Auger C, Chapas G, Villeneuve L, *et al.* Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a post-operative follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1708-16.
134. Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med.* 2007;356:6-9.
135. Saeki N, Nakamura M, Sunami K & Yamaura A. Surgical indication after bromocriptine therapy on giant prolactinomas: effects and limitations of the medical treatment. *Endocr J.* 1985;45:529-37
136. Sari F, Sari R, Ozdem S, Sarikaya M, Cetinkaya R. Serum prolactin and macroprolactin levels in diabetic nephropathy. *Clin Nephrol.* 2012;78:33-9.
137. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garde E. Dopamine agonists and the use risk of cardiac valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007;356:29-38.
138. Schaller B. Gender-related differences in prolactinomas. A clinicopathological study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26:152-59.
139. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, *et al.* Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurg.* 2006;59:341-53; discussion:341-53.
140. Schlechte JA. Clinical Practice. Prolactinoma. *N Engl J Med.* 2003;349:2035-41.
141. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2861-5.
142. Schofl C, Schofl-Siergert B, Karstens JH, Bremer M, Lenarz T, Cuarezma JS, *et al.* Falsely serum prolactin in two cases of invasive macroprolactinomas. *Pituitary.* 2002;5:261-5.

143. Sheplan Olsen LJ, Robles Irizarry L, Chao ST, Weil RJ, Hamrahan AH, Hatipoglu B, *et al.* Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary*. 2012;15:135-45.
144. Shimon I, Benbassat C, Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinomas: study of 12 men. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:225-31.
145. Shimon I, Benbassat C, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S. Anemia in a cohort of men with macroprolactinomas: increase in hemoglobin levels follows prolactin suppression. *Pituitary*. 2011;14:11-5.
146. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD. Giant prolactinomas: clinical management and long term follow up. *J Neurosurg*. 2002;97:299-306.
147. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD: Giant prolactinomas: clinical management and long term follow up. *J Neurosurg*. 2002;97:299-306.
148. Snyder PJ, Fowblw BF, Schatz NJ, Savino PJ, Gennarelli TA. Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med*. 1986;81:457-62.
149. Soares BS, Eguchi K, Frohman LA. Tumor deletion mapping on chromosome 11q13 in eight families with isolated familial somatotropinoma and in 15 sporadic somatotropinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6580-7.
150. Steiner J, Cassar J, Mashiter K, Dawes I, Fraser TR, Breckenridge A. Effect of methyl dopa on prolactin and growth hormone. *Br Med J*. 1976;1:1186-8.
151. St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 1996;44:305-9.
152. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after transsphenoidal surgery: our experience and review of the literature. *Br J Neurosurg*. 2004;18:507-12.
153. Sunil B, Reddy A, Bryant N, Young DW, Ashraf AP. Invasive giant prolactinoma presenting as a nasal polyp. *J Pediatr*. 2013;162:435.
154. Syro LV, Ortiz LD, Scheithauer BW, Lloyd R, Lau Q, Gonzalez R, *et al.* Treatment of pituitary neoplasm with temozolomide: a review. *Cancer*. 2011;95:4592-9.
155. Testa G, Vegetti W, Motta T, Alagna F, Blanchedi D, Carlucci C, *et al.* Two year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemia patients. *Contraception*. 1998;58:69-73.
156. Thapar K, Kovacks K, Scheithauer BW, Stefanescu L, Horvath E, Pernicone PJ, *et al.* Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurg*. 1996;38:99-106;discussion 106-7.
157. Thorner MO, McNeilly AS, Hagan C, Besser GM. Long-term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. *BMJ*. 1974;2:419-22.
158. Trivedi P, Gupta A, Pasricha S, Patel D. Malignant prolactinoma: a rare case report. *Neurol India*. 2010;58:778-80.
159. 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;30:557-65.
160. Valassi E, Klinbanski A, Biller BMK. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1025-33.

161. Vallete S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, *et al.* Long term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinoma. *Pituitary*. 2009;12:153-7.
162. Vallete-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjabert A, *et al.* Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:581-8.
163. Vaneckova M, Seidl Z, Hana V, Jarkovska Z. Macroprolactinomas: retrospective follow up study in the MR imaging and correlation with clinical symptomatology. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28:841-5.
164. Vasilev V, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. Familial pituitary tumor syndromes. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 3:41-6.
165. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:457-65.
166. Verhelst J, Abs R, Maiter D, Van den Bruel A, Vandeweghe M. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2518-22.
167. Vieira JGH. Macroprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46:45-50.
168. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, *et al.* Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science*. 2006;312:1228-30.
169. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, *et al.* Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:436-44.
170. Vilar L, Naves L, Freitas MC, Oliveira S, Leite V, Canadas V. Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários. Parte I: Prolactinomas e adenomas secretores de GH. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44:367-81.
171. Vilar L, Naves L, Gadelha M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47:347-57.
172. Webster J, Page MD, Bevan JS, Richards SH, Douglas-Jones AG, Scanlon MF. Low recurrence rate after partial hypophysectomy for prolactinoma: the predictive value of dynamic prolactin tests. *Clin Endocrinol*. 1992;36:35-44.
173. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med*. 1994;331:904-9.
174. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition of lactation. *Drug Safety*. 1996;14:228-38.
175. Webster J. Clinical management of prolactinomas. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1999;13:395-408.
176. Whitelaw BC, Dworakowska D, Thomas NW, Barazi S, Riordan-Eva P, King AP, *et al.* Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. *Clin Endocrinol*. 2012;76:877-86.
177. Wolpert SM, Molitch ME, Goldman JA, Wood JB. Size, shape and appearance of the normal female pituitary gland. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143:377-81.
178. Wu ZB, Yu CJ, Su ZP, Zhuge QC, Wu JS, Zheng WM. Bromocriptine treatment of invasive giant prolactinomas involving the cavernous sinus: result of a long-term follow up. *J Neurosurg*. 2006;104:54-61.

179. Wudarsky M, Nicolson R, Hamburger SD, Spechler L, Gochman P, Bedwell J *et al.* Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1999;9:239-45.

180. Yang MY, Shen CC & Ho WL. Treatment of multi-invasive giant prolactinoma. *J Clin Neurosci.* 2004;11:70-5.

181. Yarman S, Kurtulmus N & Bilge A. Optimal effective doses of cabergoline and bromocriptine and valvular lesions in men with prolactinomas. *Neuroendocrinol Lett.* 2012;33:340-6.

182. Yu C, Wu Z, Gong J. Combined treatment of invasive giant prolactinomas. *Pituitary.* 2005;8:61-5.

183. Zada G, Lin N, Laws ER Jr. Patterns of extrasellar extension in growth hormone-secreting and nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurg Focus.* 2010;29 (4):E4.

184. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007;356:39-46.

XI. ANEXOS:**ANEXO I:**

Ficha de coleta de dados

Número do prontuário _____	Sexo (0) Masc (1) Fem	Idade ao diagnóstico _____ anos
Valor da prolactina ao diagnóstico _____ ng/ml	Acometimento da função hipofisária (0) Não (1) Sim	
Eixos acometidos	Dimensões tumorais ao diagnóstico _____ mm	
Corticotrófico () Sim () Não () Não avaliado		
Gonadotrófico () Sim () Não () Não avaliado		
Somatotrófico () Sim () Não () Não avaliado	Método de imagem	
Tireotrófico () Sim () Não () Não avaliado	(0) TC (1) RM	
Acometimento neurooftalmológico (0) Não (1) Sim	Tratamento inicial (0) Cabergolina (1) Bromocriptina (2) Cirurgia	
Normalização da prolactina com agonista dopaminérgico (AD) (0) Não (1) Sim	Dose do AD _____ mg/sem	
Tempo para normalização _____ meses	Redução tumoral (0) Não (1) Sim	Tempo para redução tumoral _____ meses
Dimensões tumorais (último exame de imagem disponível) _____ mm	Recuperação da função gonadal (0) Não (1) Sim	
Tempo para recuperação _____ meses	Valor da prolactina pré AD (pacientes operados) _____ ng/ml	

ANEXO II:

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina/
Hospital Universitário Antônio Pedro, nº 39431 (data: 19/06/2012).

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense/ FM/ UFF/ HU Antônio Pedro

PROJETO DE PESQUISA

Título: Estudo das características clínicas, laboratoriais, de imagem e de resposta ao tratamento com agonistas dopaminérgicos dos prolactinomas gigantes acompanhados no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Antônio Pedro

Pesquisador: Giselle Fernandes Taboada

Versão: 2

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense/ HU Antônio Pedro

CAAE: 02383412.1.0000.5243

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 39431

Data da Relatoria: 06/07/2012

Apresentação do Projeto:

Prolactinomas são os tumores hipofisários funcionantes mais frequentes, com prevalência estimada na população adulta de 100 casos por milhão(1). Esta última varia com a idade e o gênero, ocorrendo mais frequentemente em mulheres entre 20 e 50 anos, com razão entre os sexos de 10:1(1). Em homens, observa-se maior ocorrência de macroprolactinomas (tumores maiores ou iguais a 1 cm), assim como maior preponderância de formas agressivas da doença (prolactinomas gigantes e invasivos) (1). Os tumores secretores de prolactina causam disfunção gonadal e sexual relacionadas à hiperprolactinemia, além de outros sintomas relacionados à expansão tumoral (1). Os principais objetivos do tratamento são: reduzir a secreção hormonal excessiva e suas consequências clínicas, como infertilidade, disfunção sexual e osteoporose; controle da massa tumoral, com possível recuperação do campo visual, hipopituitarismo e função de nervos cranianos; preservar ou restaurar a função hipofisária residual; e prevenir recorrência ou progressão da doença (1). O tratamento dos prolactinomas, tanto dos micro (quando indicado, tendo em vista o baixo risco de crescimento), quanto dos macroprolactinomas, baseia-se primariamente no uso de agonistas dopaminérgicos(6). A cabergolina, um agonista seletivo do receptor da dopamina, promove redução significativa dos níveis de prolactina e do volume tumoral, com boa tolerabilidade e poucos efeitos colaterais (6). Cirurgia está indicada para pacientes não respondedores ou intolerantes aos agonistas dopaminérgicos e/ou portadores de tumores invasivos com comprometimento visual, sem melhora com o tratamento medicamentoso inicial(4). Prolactinomas gigantes são definidos como tumores com mais de 4 cm de diâmetro ou com mais de 2 cm de extensão supra selar (1). São geralmente associados a níveis muito elevados de prolactina (> 1000 ng/ml), acometendo mais comumente homens jovens (2, 4). Sua prevalência exata ainda é desconhecida, porém acredita-se que sejam tumores incomuns, correspondendo a 0,5 a 4,4% de todos os tumores hipofisários (1). O tratamento destes tumores, com cabergolina, parece ser eficaz e seguro. No entanto, por serem lesões tumorais volumosas, frequentemente apresentam-se com comprometimento do campo visual, colocando em debate a melhor abordagem terapêutica inicial (cirurgia x agonista dopaminérgico). Poucas séries na literatura estão disponíveis para esclarecer este aspecto e parecem apontar para um comportamento destes tumores semelhante ao dos não gigantes, com boa redução do volume tumoral e dos níveis de prolactina, com o uso dos agonistas dopaminérgicos, favorecendo portanto, o tratamento primário medicamentoso (1, 2, 4). A hipótese é que os prolactinomas gigantes comportam-se da mesma maneira que os macroprolactinomas menores que 4 cm. Metodologia Proposta: Serão avaliados os pacientes com diagnóstico de prolactinoma gigante, macroprolactinoma e microprolactinoma acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. Os dados relevantes para o estudo serão coletados a partir do prontuário dos pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar as características clínicas, laboratoriais, de imagem e de resposta ao tratamento com agonistas dopaminérgicos entre os prolactinomas gigantes e os prolactinomas não gigantes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O presente projeto não apresenta riscos aos paciente envolvidos por se tratar de estudo de revisão de prontuários.



Não existe benefício pessoal específico para os pacientes em decorrência da participação no projeto de pesquisa.
O benefício gerado pela realização da pesquisa é a aquisição de conhecimento científico acerca da patologia em estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo observacional, com análise de prontuários. As dúvidas quanto ao desenho do estudo e o número de sujeitos da pesquisa foram devidamente esclarecidas. Nova análise de riscos e benefícios foi apresentada

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora justifica a não necessidade do TCLE por se tratar de estudo retrospectivo com coleta de dados em prontuários, acrescentando que a vinda dos pacientes ao HUAP com a finalidade única de assinatura do TCLE acarretaria ônus em decorrência do estudo, sem benefício específico.

Recomendações:

Não há recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Consideramos como atendidas as pendências e esclarecidas as dúvidas que impediam a aprovação do projeto.


Situação do Parecer:


Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

19 de Junho de 2012


Assinado por:
ROSANGELA ARRABAL THOMA



ANEXO III:

Artigo enviado para a revista “Arquivos de Neuro-psiquiatria” em 24 de novembro de 2015 (“Giant prolactinomas: a series of 8 cases for important reminders”).