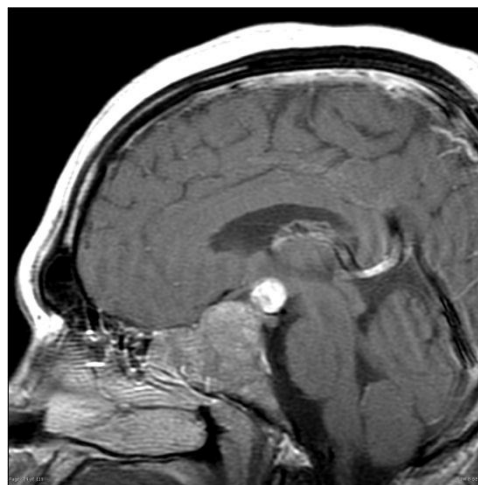


Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Medicina

2011-2012

*Uma abordagem dos Prolactinomas, à luz das evidências científicas
atuais.*



Diana Isabel Pinto Silva

Morada: Rua da Granja nº5, Gondizalves - Braga

E-mail: dianapintosilva@gmail.com

Orientador: Dra. Maria Helena Ramos

Chefe do serviço de Endocrinologia do HSA/CHP

Co-orientador: Dra. Isabel Ribeiro

Chefe do Serviço de Neurocirurgia do HSA/CHP

Agradecimentos

À Dra. Helena Ramos, que para além de orientadora, é uma amiga.

À Dra. Isabel Ribeiro.

Aos meus pais.

Ao Jorge.

I. Resumo

Introdução: Os prolactinomas são responsáveis por 40% dos adenomas hipofisários, constituindo uma causa importante de hipogonadismo e infertilidade. O tratamento médico com agonistas dopaminérgicos é o “gold standard” na sua abordagem, sendo muito efetivo, na maioria dos casos. Os principais objetivos do tratamento são adquirir a normoprolactinémia, controlar o crescimento da massa tumoral e restaurar o eugonadismo. A segurança destes fármacos tem vindo a ser questionada devido à sua possível associação com cardiopatia valvular, observada em doentes submetidos a tratamento para a doença de Parkinson.

As formas de doença complicada representam os principais focos de estudo na atualidade, correspondendo aos casos resistentes ao tratamento médico, aos casos recidivantes após a sua suspensão, ao surgimento da doença durante a gravidez e às formas malignas e invasivas. Estes casos geralmente necessitam de uma abordagem multimodal que inclui a cirurgia transesfenoidal e a radioterapia.

Objetivos: A presente revisão pretende reunir as evidências mais atuais sobre prolactinomas bem como abordar e discutir as várias perspetivas dos diferentes autores, relativas às temáticas chave e situações de desafio, associadas a esta patologia.

Material e Métodos: O material bibliográfico utilizado para a realização desta revisão foi obtido através de uma pesquisa efetuada em bases de dados eletrónicas, nomeadamente o PUBMED, UpToDate, MEDLINE e Medscape, bem como em jornais médicos como o New England Journal of Medicine (NEJM) e o The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (JCEM).

Desenvolvimento: Os prolactinomas, são na sua grande maioria benignos, tendo a particularidade de apresentar alto sucesso terapêutico com a abordagem médica que consiste nos agonistas dopaminérgicos.

A bromocriptina foi o primeiro fármaco a surgir para o seu tratamento, constituindo a primeira linha até à introdução da cabergolina, no entanto, ainda se mantém como primeira linha em algumas situações, como a gravidez. A cabergolina atualmente representa o fármaco com maior comodidade posológica, melhor tolerância e menores perfis de resistência farmacológica.

A utilização destes fármacos em doentes com a doença de Parkinson foi associada a um aumento de cardiopatia valvular, principalmente do tipo regurgitante, fator que levantou

algumas considerações relativamente ao seu perfil de segurança nos doentes sob tratamento dos prolactinomas. Vários autores debruçaram-se sobre este tema que motivou vários estudos, principalmente com a utilização da cabergolina.

Existem casos refratários ao tratamento médico que se consideram formas resistentes da doença e que podem necessitar de abordagem multimodal com necessidade de cirurgia e radioterapia. Existem ainda vários casos de recorrência tumoral após a suspensão do tratamento médico, pelo que a sua suspensão deve ser rigorosa e sempre seguida de um follow-up estreito e apropriado.

Existem situações especiais que pelas suas características próprias, merecem atenção especial na abordagem e conduta, tais como a gravidez, os casos malignos e invasivos e a sua associação com a neoplasia endócrina múltipla do tipo 1.

Novos tratamentos experimentais têm vindo a ser explorados, que se espera que possam resolver os casos não solucionáveis com as abordagens atuais.

Conclusão: No presente, a maioria dos prolactinomas apresenta altas taxas de sucesso terapêutico com o tratamento médico. A sua resposta extraordinária aos agonistas dopaminérgicos representa um dos feitos mais notáveis e alvo de satisfação da endocrinologia e que veio diminuir a morbilidade associada à intervenção neurocirúrgica do passado. Contudo, as formas de doença resistente, maligna e invasiva continuam a ser alvo de estudo por constituírem um desafio à sua abordagem. A apreensão relativa à associação dos agonistas dopaminérgicos com a cardiopatia valvular, não parece ter uma base sólida atendendo às doses e tempos de exposição utilizados nestes doentes.

II. Abstract

Introduction: Prolactinomas account for approximately 40% of all pituitary adenomas and are an important cause of hypogonadism and infertility. The medical treatment using dopamine agonists represents the “gold standard” in their approach, being highly effective in most of cases. The goals of treatment are the achievement of normoprolactinemia, tumor grow control and restoration of eugonadism. The security of these drugs has been questioned since they have been associated with valvular cardiopathy, saw in patients treated for Parkinson’s disease.

Nowadays, cases of complicated disease represent the greatest focus of study, corresponding to treatment resistant and recurrent cases, occurrence the disease in pregnancy and malignant and invasive forms. These cases may require multimodal therapy involving transsphenoidal surgery and radiotherapy.

Objectives: The present review’s purposes are: gather the best evidences about prolactinomas as well as address and discuss the different author’s opinions of the key themes and challenging situations associated with this pathology.

Methods: The research strategy for this review was to consult bibliographic material in electronic databases such as PUBMED, UpToDate. MEDLINE and Medscape, as well as in medical journals like the New England Journal of Medicine (NEJM) and The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (JCEM).

Development: The most of prolactinomas are benign situations, with the particularity of achieve highly therapy success with the medical approach that consists in dopamine agonists.

Bromocriptine was the first drug introduced for their treatment, and it was the first line therapy until the cabergoline has been introduced, however, it stills being the first line in some situations, like pregnancy. Nowadays, cabergoline represents the drug with greatest convenience doses, best tolerance and less resistant profiles.

The use of these drugs in Parkinson’s disease was associated with an improve of valvular cardiopathy, specially the regurgitation type, so this find brought issues about their security in patients treated for prolactinomas. Many authors studied this question and many studies have been developed, specially focused in the use of cabergoline.

The cases that are unresponsive to medical treatment represent the resistance forms of disease and they may need multimodal approach such surgery or radiotherapy.

After treatment withdrawal, we assist of disease's relapse in many patients, so the withdrawal should be carefully done and always followed by a strict and appropriated follow-up.

The special situations, such as pregnancy, malignant and invasive cases and associated with multiple endocrine neoplasia type-1, because of their own characteristics, deserve special attention in their approach.

New experimental treatments have been explored and they are expected to become the solution for difficult cases that are not answering to current approaches.

Conclusions: Currently, most of prolactinomas represent highly treatment success with medical treatment. Their extraordinary response to dopamine agonists represents one of the most remarkable and satisfying achievements in field of endocrinology that decrease the morbidity associated with neurosurgical procedures doing in the past. However, the resistant, malignant and invasive cases still being studied because they represent a challenge in their approach. The issue of the development of valvular cardiopathy with dopamine agonist's use does not seem to have a solid base, attending to the doses and time of exposition that these patients are submitted.

III. Índice

I.	Resumo.....	3
II.	Abstract	5
III.	Índice	7
IV.	Introdução	8
	Os prolactinomas: Fisiopatologia e epidemiologia	8
	Apresentação clínica	9
	Classificação e abordagem terapêutica	11
V.	Objetivos do trabalho.....	12
VI.	Material e métodos.....	12
VII.	Desenvolvimento	14
	Tratamento Médico	14
	Bromocriptina	14
	Cabergolina	16
	Pergolida	17
	Quinagolida	17
	Tratamento com agonistas dopaminérgicos e Cardiopatia Valvular	18
	Resistência aos Agonistas Dopaminérgicos	22
	Recorrência após suspensão dos AD.....	25
VIII.	Discussão	36
IX.	Conclusão	39
X.	Referências Bibliográficas	40

IV. Introdução

Os prolactinomas: Fisiopatologia e epidemiologia

Os prolactinomas são adenomas hipofisários, originados nas células dos lactotrófos, que caracteristicamente, hipersecretam prolactina e que, portanto, surgem associados a hiperprolactinémia.

A prolactina é uma hormona produzida pela hipófise anterior, cuja produção em condições basais se encontra inibida, e é mediada pelo hipotálamo através do neurotransmissor cerebral, a dopamina.

A dopamina é produzida pelos neurónios pré-sinápticos e através da sua atuação na via túbero-infundibular, inibe a produção de prolactina. (1)

Embora a produção da prolactina seja efetuada essencialmente a nível da hipófise anterior, esta também pode ocorrer, numa fração menor, em outros locais como os folículos pilosos, o tecido adiposo e as células imunes.

A sua principal ação no organismo é estimular a lactação após o nascimento.

Os valores séricos normais de prolactina, variam com o sexo, sendo menores que 25 µg/l nas mulheres e menores que 20 µg/l nos homens. (3)

Os prolactinomas constituem os adenomas mais frequentes da hipófise, sendo responsáveis por 40% dos adenomas hipofisários. Estima-se que a sua prevalência seja de 60 a 100 casos por milhão de habitantes (5), contudo, estudos mais recentes apontam para uma prevalência mais elevada de 44000 a 62000 casos por milhão de habitantes. (6;7)

A prevalência varia com o sexo e a idade, verificando-se uma maior frequência no sexo feminino em idade fértil (idade compreendida entre os 20 e os 50 anos). Nesta faixa etária, as mulheres apresentam dez vezes mais a doença do que os homens (ratio mulher/homem de 10:1). A partir da sexta década de vida, a frequência passa a ser similar para ambos os sexos. (10)

Na população pediátrica, são raros, representando 2% do total de tumores intracranianos e metade dos tumores hipofisários. (11)

Até ao momento, foram postuladas duas hipóteses principais relativamente à patogénese subjacente aos prolactinomas: a teoria da desregulação dos recetores sinápticos e pós-sinápticos dopaminérgicos e a teoria das mutações somáticas clonais. (1)

Apresentação clínica

Os sintomas associados aos prolactinomas são provocados fundamentalmente por dois fenómenos: a hiperprolactinémia e a expansão tumoral.

A hiperprolactinémia, representa uma situação clínica relativamente frequente, na qual se verifica excesso de produção de prolactina. A sua prevalência na população geral é de 0,4% e em mulheres com problemas reprodutivos varia entre 9-17%. (2)

Tem três etiologias principais, a fisiológica, farmacológica e patológica.

A hiperprolactinémia fisiológica ocorre durante a gravidez, aquando da estimulação do mamilo na amamentação e em períodos de stress, físico ou psicológico, intenso.

A hiperprolactinémia farmacológica constitui a causa mais frequente não tumoral. É induzida por fármacos que estimulam o sistema serotoninérgico, como os antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina; que bloqueiam os recetores dopaminérgicos, como a clorpromazina, haloperidol, metoclopramida e a sulpirida ou que inibem a produção de dopamina pelo hipotálamo, como os inibidores da monoamino-oxidase ou os antidepressivos tricíclicos. Entre estes fármacos, os mais frequentemente associados à elevação dos níveis de prolactina são os neuroléticos e os antipsicóticos. O valor sérico de prolactina encontra-se apenas moderadamente elevado (raramente excedendo os 100 µg/l) com a maioria destes fármacos, podendo atingir os 200 µg/l com a metoclopramida, a risperidona e as fenotiazidas.

A hiperprolactinémia patológica é causada essencialmente pelos prolactinomas, no entanto, lesões com extensão supraselar que causem compressão do eixo hipotálamo-hipófise como o craniofaringioma, meningioma, macroadenomas não funcionantes ou traumatismo craniano severo, podem causar a disrupção do transporte de dopamina até à hipófise, o que resulta na perda da inibição da síntese de prolactina. (4) A insuficiência renal crónica, o hipotiroidismo e a cirrose hepática, são outro tipo de patologias que podem levar ao aumento dos níveis circulantes de prolactina.

O diagnóstico de hiperprolactinémia é estabelecido através de uma única medição dos níveis séricos de prolactina, que pode ser realizada a qualquer momento do dia, desde que a punção venosa não tenha sido traumática. Geralmente, uma única medição é suficiente para estabelecer o diagnóstico, no entanto, quando há dúvidas, pode-se repetir a colheita num dia diferente, em intervalos espaçados de 15 a 20 minutos para evitar a possível pulsatilidade da prolactina. Não há evidências que suportem a superioridade dos testes dinâmicos de secreção de prolactina em detrimento da medição dos níveis séricos. (14)

Existem duas situações diagnósticas especiais associadas à hiperprolactinémia:

A primeira diz respeito aos doentes assintomáticos com níveis elevados de prolactina. Nestes, deve-se excluir a presença de macroprolactinémia, uma situação peculiar, responsável por cerca de 40% das hiperprolactinémias bioquimicamente documentadas. Esta condição refere-se à presença de concentrações elevadas de prolactina de alta massa molecular que forma complexos monoméricos com imunoglobulinas (complexos de prolactina-anticorpo) que são menos bioativos. (15) Desta forma, como esta é uma causa comum de hiperprolactinémia, numa fase inicial de diagnóstico, especialmente em doentes assintomáticos, o soro do paciente deve ser tratado com polietilenoglicol (PEG) para excluir a presença desta etiologia. (16;17;18)

A segunda, ocorre nos pacientes com discrepância entre as grandes dimensões tumorais e elevações apenas ligeiras do valor de prolactina. Esta situação é habitualmente causada pelo “Efeito de Hook”, um artefacto que ocorre em alguns ensaios imunoradiométricos quando concentrações séricas elevadas de prolactina saturam os anticorpos em dois locais imunoradiológicos. (19;20)

A hiperprolactinémia causa hipogonadismo hipogonadotrópico, que se traduz por sinais de disfunção gonadal e sexual, em ambos os sexos.

O aumento da concentração de prolactina, provoca um efeito negativo na produção de GnRH pelo hipotálamo e conseqüentemente, na produção de gonadotropinas hipofisárias como a FSH e LH.

A mulher pré-menopáusicas, apresenta sintomas derivados da diminuição da produção de gonadotrofinas, como amenorreia, oligomenorreia ou infertilidade, e do excesso de prolactina, como a galactorreia. A mulher pós-menopausica, geralmente, tem uma apresentação sintomatológica menos evidente, apresentando principalmente galactorreia.

No homem, a sintomatologia relacionada com a hiperprolactinemia é mais ténue e muitas vezes não valorizada. Os principais sintomas são a impotência sexual e a diminuição da libido. A ginecomastia e a galactorreia podem surgir, no entanto, são menos comuns.

A redução da densidade mineral óssea, traduzida por osteopenia e osteoporose, ocorre em ambos os sexos. Está diretamente relacionada com a duração do hipogonadismo secundário, pelo que, é tanto menor e reversível, quanto mais precocemente for realizado o diagnóstico e instituído o tratamento. Um estudo transversal mostrou que em 45 mulheres com prolactinomas, 22% tinha Z-scores de densidade mineral óssea abaixo do previsto para a idade, em um ou mais locais. Mostrou ainda que 15% dos homens com prolactinomas apresentavam osteoporose da coluna lombar. (12)

A expansão tumoral caracteriza-se pelo crescimento do tumor que pode cursar com sintomas de massa, como a cefaléia, e sintomas por compressão de estruturas anatómicas próximas, como distúrbios visuais (mais comumente a hemianópsia bitemporal) aquando do atingimento do quiasma ótico e disfunção de nervos cranianos, especialmente quando há compressão dos seios cavernosos. Este tipo de sintomas ocorre mais frequentemente no homem devido ao facto de nestes, os sintomas relacionados com a hiperprolactinémia serem mais subtis, o que dificulta o diagnóstico da patologia em estadios iniciais, evoluindo progressivamente o crescimento tumoral.

Classificação e abordagem terapêutica

Os prolactinomas são classificados de acordo com o seu diâmetro em microprolactinomas (diâmetro inferior a 1 cm), macroprolactinomas (diâmetro maior ou igual a 1 cm) ou prolactinomas gigantes (diâmetro maior de 4 cm).

Os microprolactinomas, habitualmente, não são acompanhados de insuficiência hipofisária, à exceção da supressão da produção de gonadotropinas, nem de sintomas de expansão tumoral, dado as suas reduzidas dimensões e elevação apenas moderada da concentração de prolactina no momento de apresentação.

Por outro lado, os macroprolactinomas, à apresentação, geralmente, apresentam concentrações de prolactina superiores a 200 µg/l, sintomas de expansão tumoral, havendo distúrbios visuais em 35% dos doentes e acompanham-se ainda de insuficiência hipofisária em 45% dos casos. (13)

Os prolactinomas gigantes constituem uma situação clínica rara, estima-se que ocorram em 0,5 a 4,4% de todos os prolactinomas. Estão associados a concentrações de prolactina muito elevadas, a sintomas de expansão tumoral e, em algumas situações mais complexas, a apoplexia hipofisária. (15)

V. Objetivos do trabalho

Apesar de toda a investigação relativa a este tema, ainda existem temáticas que geram controvérsia não só entre os clínicos como entre os diferentes autores dos estudos publicados até ao momento.

O presente trabalho, visa rever, reunir e discutir as diferentes perspetivas dos diferentes autores, relativas às temáticas chave e situações desafio, associadas a esta patologia.

VI. Material e métodos

Revisão de artigos científicos publicados em revistas referidas no IndexMedicus utilizando para tal os motores de busca UpToDate, PUBMED, MEDLINE e Medscape. Consulta de artigos incluídos nos jornais médicos: New England Journal of Medicine (NEJM) e The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (JCEM).

As palavras-chave: a) *Prolactinomas*, b) *Prolactina*, c) *Agonistas dopaminérgicos*, d) *Bromocriptina*, e) *Cabergolina*, f) *Valvulopatia*, g) *Cirurgia Transesfenoidal*, f) *c+f*.

Caraterísticas dos artigos incluídos:

1. Publicados entre 1990 e 2011.
2. Publicados em Inglês.
3. Referentes à fisiopatologia e apresentação clínica dos prolactinomas.
4. Relativos à epidemiologia dos prolactinomas.
5. Relativos ao tratamento médico dos prolactinomas, nomeadamente os que focam a resistência e recorrência pós terapêuticas.
6. De evidência, sobre os efeitos das substâncias ergo-derivadas, no desenvolvimento de valvulopatias cardíacas.
7. De revisão sistemática acerca da abordagem nos casos especiais: gravidez, doença maligna e invasiva e associados ao MEN-1.
8. De revisão sistemática sobre as novas terapêuticas em estudo.

Foram excluídos:

1. Artigos não editados em inglês.
2. Artigos editados antes de 1990.

VII. Desenvolvimento

Tratamento Médico

Os *Agonistas Dopaminérgicos (AD)* são os fármacos usados como 1ª linha no tratamento dos prolactinomas e que vieram revolucionar a sua abordagem.

Podem ser divididos em duas classes: os ergo-derivados que incluem a bromocriptina (BRC), cabergolina (CBG) e pergolida e os não ergo-derivados como a quinagolida.

Estes fármacos atuam por vários mecanismos de forma a provocar uma redução franca nas dimensões dos prolactinomas: numa fase inicial, reduzem indiretamente o volume celular através da inibição da secreção hormonal; numa fase mais tardia, inibem a transcrição genética e síntese de prolactina; induzem ainda fibrose perivascular e necrose celular.

Os principais recetores da dopamina são os recetores D1 que estimulam a atividade da adenil ciclase, e os recetores D2 que inibem a atividade desta enzima. A dopamina inibe a secreção de prolactina através da sua ação agonista sobre os recetores D2 expressos pelas células normais e tumorais, mecanismo no qual também se baseia a ação destes fármacos. Esta estimulação resulta numa diminuição da atividade da adenil ciclase com consequente redução dos níveis de AMPcíclico. A inibição do AMPcíclico constitui o ponto-chave na inibição da secreção de prolactina mediada pela dopamina. (21)

Bromocriptina

Foi o primeiro fármaco a ser introduzido para o tratamento médico dos prolactinomas, há 25 anos. (22;23)

É um ergo derivado semissintético, agonista dos recetores D2 e antagonista dos recetores D1. Tem uma semi-vida curta pelo que são necessárias duas a três tomas diárias, embora existam raros casos de grande sensibilidade ao fármaco em que basta uma administração diária. As doses terapêuticas padrão variam entre 2,5-15 mg/dia e muitos pacientes têm bons resultados com doses iguais ou inferiores a 7,5 mg/dia. Doses mais altas, 20 a 30 mg/dia, podem ser necessárias nos pacientes resistentes ao tratamento. (24)

Controla a hiperprolactinemia, restaura a função gonadal e reduz o tamanho tumoral em 80 a 90% dos microprolactinomas e 70% dos macroprolactinomas. Os efeitos de massa tumoral, como as cefaléias e distúrbios visuais, melhoram dias após o início do tratamento. As funções gonadal e sexual também apresentam melhorias, mesmo quando os níveis de prolactina ainda se mantêm em níveis superiores ao normal. A normalização posterior dos níveis da prolactina é seguida por um aumento da densidade óssea em ambos os sexos e por aumento da qualidade do esperma no homem. (25)

Regra geral, os prolactinomas permanecem sensíveis à bromocriptina, e a resistência a longo prazo é rara, contudo, a suspensão do tratamento resulta frequentemente em recorrência da hiperprolactinemia, com crescimento tumoral tardio.

Os principais efeitos laterais ocorrem a nível gastrointestinal, cardiovascular e neurológico, sendo derivados da sua rápida absorção intestinal. (26) Tendem a ocorrer após a dose inicial e variam diretamente com a dose administrada, podendo ser minimizados diminuindo a dose para 0,625-0,125 mg/dia, administrando à noite antes de deitar, ingerindo com alimentos ou por um aumento muito gradual da dose. Cerca de 12% dos doentes experimenta intolerância às doses terapêuticas padrão.

Os efeitos gastrointestinais mais comuns são a náusea (30%) que tende a ser persistente, e os vômitos (20%). A obstipação está presente em 10% dos casos. Outros efeitos laterais gastrointestinais menos comuns são boca seca, dispepsia e sintomas sugestivos de refluxo gastro- esofágico. (26)

A hipotensão postural ocorre no início do tratamento em cerca de 25% dos pacientes, podendo resultar em tontura e síncope (mais rara).

Uma síndrome dolorosa de vasoespasm digital ocorre em 30% dos pacientes que recebem altas doses de fármaco (30-75 mg/dia), face à exposição a temperaturas baixas. (26) Contudo, a sua ocorrência é muito rara com doses baixas. Menos frequentemente, podem ocorrer câibras nos membros inferiores, flushing e congestão nasal.

Os efeitos neurológicos mais comuns são a cefaléia e a sonolência. Os distúrbios psiquiátricos adversos são raros com as doses terapêuticas utilizadas por rotina, contudo, doses mais baixas foram associadas a casos de mania no pós-parto. O desenvolvimento de psicose ou exacerbação de psicose pré-existente também foi descrito. (26)

Podem ocorrer outros sintomas, relacionados com o tratamento com altas doses, como ansiedade, depressão, confusão, alucinações auditivas, hiperatividade, desinibição, insónia, paranóia e discinesias.

A hiponatremia foi descrita em pacientes com cirrose ou encefalopatia hepática.

A sua utilização por períodos longos de tempo foi associada a aumento da fibrose das lesões e aumento da consistência tumoral.

Apesar de atualmente o agonista dopaminérgico mais comumente prescrito ser a cabergolina, a bromocriptina ainda é amplamente usada na prática clínica, constituindo a melhor alternativa à cabergolina. (22)

Cabergolina

É um fármaco mais recente, com atividade agonista seletiva sobre os recetores D2, com um sucesso amplamente conhecido na resolução da hiperprolactinémia. (27)

O tratamento crónico tem uma posologia cómoda para o doente, consistindo em duas tomas semanais, o que reduz os níveis séricos de prolactina em 95% das mulheres. (28)

A dose inicial é de 0,5 mg/semana nos pacientes com hiperprolactinémia idiopática e microprolactinomas e de 0,25 mg/semana nos pacientes com macroprolactinomas. A dose inicial mais baixa no caso dos macroprolactinomas é recomendada a fim de evitar uma redução muito rápida do tamanho tumoral que poderia provocar hemorragia intratumoral com necessidade de cirurgia imediata. (30;52) A dose é progressivamente aumentada de acordo com a condição individual de cada doente.

Um estudo retrospectivo mostrou que a sua eficácia é superior à da bromocriptina. (24;42;64)

Após 12 a 24 meses de tratamento, observa-se em mais de 80% dos casos uma redução de 20% da massa tumoral e em 26-36% dos casos o desaparecimento tumoral total. A normalização dos níveis de prolactina é conseguida em 75 a 90% dos pacientes com micro ou macroprolactinomas.

A sua utilização em pacientes previamente tratados com bromocriptina ou quinagolida, mostrou uma redução adicional no tamanho tumoral na maioria dos indivíduos, mesmo naqueles considerados resistentes aos agonistas dopaminérgicos. Contudo, o melhor controlo dos níveis de prolactina e redução tumoral, é obtido em pacientes previamente não tratados comparativamente aos já tratados previamente. (31)

O conhecimento relativamente à sua eficácia é mais limitado nos homens devido à menor prevalência da patologia neste sexo. Apesar disto, os dados atualmente disponíveis, mostram um controlo dos níveis de prolactina e do tamanho tumoral além de incremento da função sexual e aumento da qualidade do esperma. (32)

Os efeitos laterais, geralmente, são menos frequentes, severos e de menor duração comparativamente aos restantes agonistas dopaminérgicos. Os mais comuns são as náuseas e os vômitos (35%), a cefaleia (30%) e as tonturas e vertigens (25%). A necessidade de abandono do tratamento devido a estes efeitos é inferior a 3%. (33)

Os principais e mais preocupantes efeitos laterais reportados, ocorrem a nível cardiovascular, havendo atualmente controvérsia acerca do seu possível efeito negativo sobre as válvulas cardíacas. Esta constitui uma das temáticas chave que tem motivado vários estudos e que tem gerado diversas opiniões clínicas. (34)

No presente, a cabergolina constitui o fármaco preferencialmente utilizado no tratamento dos prolactinomas, dada a sua maior eficácia na normalização dos níveis de prolactina e na redução da dimensão tumoral, apresentando uma boa adesão terapêutica a longo prazo, em parte devido à menor incidência de efeitos laterais bem como à maior comodidade posológica. (42)

Ainda não está totalmente compreendida a razão da cabergolina ser mais efetiva que a bromocriptina, pensa-se que este facto possa ser explicado pela maior afinidade de ligação da cabergolina aos recetores dopaminérgicos. Os resultados de vários estudos demonstraram que a houve diminuição da dimensão tumoral em 50% dos pacientes tratados com bromocriptina em comparação com 90% dos tratados com cabergolina. (42)

Pergolida

É um ergo-derivado que similarmente à bromocriptina, atua nos recetores D1 e D2, apresentando no entanto, uma potência bastante superior. Controla os níveis excessivos de prolactina e reduz a dimensão tumoral na maioria dos indivíduos com macroprolactinomas tratados.

Contudo, o seu potencial efeito adverso sobre as válvulas cardíacas, suscitou que fosse retirado do mercado em 2007. (40;41)

Quinagolida

É um agonista dopaminérgico não ergo-derivado, com atividade seletiva para os recetores D2. A sua via de administração é oral, numa dose única diária. Os estudos mostraram que a sua utilização em mulheres com hiperprolactinémia, reduz os níveis de prolactina, a dimensão tumoral e melhora a disfunção gonadal, restaurando a fertilidade (35); nos homens também ocorre redução dos níveis de prolactina bem como estabilização dos parâmetros do esperma. (36)

Outros estudos compararam a sua eficácia relativamente aos ergo-derivados. Os resultados obtidos mostraram que o tratamento com quinagolida é tão efetivo quanto o tratamento com a bromocriptina. Após 24 semanas de tratamento, o controlo bioquímico da prolactina em excesso foi obtido em 81% dos doentes tratados com quinagolida em comparação com 70% dos tratados com bromocriptina. Com ambos os fármacos se obteve, numa proporção semelhante de pacientes, o restabelecimento das menstruações e da fertilidade e controlo da galactorreia. Todavia, a quinagolida mostrou ter um perfil de segurança superior. (37)

A quinagolida mostrou ser menos eficaz e ter um perfil de segurança inferior ao da cabergolina, contudo, a sua utilização, não está associada a doença cardíaca valvular. (38;39)

Atualmente, este fármaco está aprovado para o tratamento da hiperprolactinémia nos países europeus e no Canadá, o mesmo não se verificando nos EUA.

O follow-up após o início do tratamento com AD inclui: a medição periódica dos níveis de prolactina, um mês após o início do AD, para auxiliar no estabelecimento da posologia com que se obtém normoprolactinémia e reversão do hipogonadismo; realização de ressonância magnética cerebral (RMC) um ano após o início dos AD, ou após três meses no caso dos macroprolactinomas, da subida dos níveis de prolactina, ou do aparecimento de sintomas como galactorreia, distúrbios visuais, cefaléias ou outros distúrbios hormonais; realização de campimetrias nos casos de macroprolactinomas com risco de atingimento do quiasma ótico; e avaliação das comorbilidades associadas como a desmineralização óssea. (42)

Tratamento com agonistas dopaminérgicos e Cardiopatia Valvular

A utilização de agonistas dopaminérgicos no tratamento da doença de Parkinson (DP), foi associada a patologia cardíaca valvular, constatação que colocou em causa a segurança destes fármacos no tratamento das doenças endocrinológicas, como os prolactinomas, nos quais, embora se utilizem doses consideravelmente inferiores às utilizadas na DP, estas são usadas por longos períodos de tempo.

A cabergolina possui alta afinidade de ligação aos recetores serotoninérgicos, HTR2B, muito abundantes nos fibroblastos das válvulas cardíacas. A ativação destes recetores estimula a mitogénese e proliferação de fibroblastos valvulares, o que pode causar espessamento, retração e aumento da rigidez do aparelho valvular. Estas alterações vão levar a um encerramento inadequado das válvulas, com subsequente regurgitação clinicamente significativa, embora assintomática na maioria dos casos. (52)

Histologicamente, as válvulas dos pacientes com DP tratados com cabergolina ou pergolida, mostraram anomalias semelhantes às encontradas nos pacientes com síndrome carcinóide também tratados com ergo-derivados e às dos pacientes sob tratamento com fármacos anorexiantes como a fenfluramina. (52)

Ao considerar os possíveis efeitos adversos dos agonistas dopaminérgicos nos pacientes com hiperprolactinemia, é relevante ter conhecimento da prevalência da doença cardíaca valvular na população geral.

Os últimos estudos publicados mostraram que a prevalência da regurgitação tricúspide (RT) varia entre 24 e 96%, enquanto a regurgitação mitral (RM) varia entre 10 e 80%. (52;89)

Esta temática tem sido alvo de muitos estudos, dos quais onze, pretenderam avaliar a potencial relação entre o uso de cabergolina no tratamento dos prolactinomas, e a ocorrência de regurgitação valvular.

No total, 795 pacientes foram submetidos ao tratamento com cabergolina com uma dose média cumulativa de 290 mg e duração média de 59 meses; o grupo controle era constituído por 1202 indivíduos saudáveis.

Cinco destes estudos (45%), não evidenciaram qualquer achado cardíaco de relevo; outros cinco (45%), mostraram aumento da prevalência de regurgitação em qualquer válvula e um estudo (10%) mostrou um aumento da “tenting área” da válvula mitral¹.

¹ Tenting Area: Corresponde a um índice de deformação da válvula mitral. Constitui um ótimo indicador de regurgitação mitral funcional.

Table 1 Cardiac valve disease in patients with hyperprolactinemia treated with cabergoline						
Author	Year	Patients	Controls	Cumulative dose (mg)	Treatment duration (months)	Cardiac findings
Bogazzi et al. ¹²⁵	2008	100	100	279	67	No relevant findings
Colao et al. ¹²⁶	2008	50	50	414	74	Increased prevalence of moderate tricuspid regurgitation
Vallette et al. ¹²⁶	2008	70	70	282	55	No relevant findings
Devn et al. ¹²⁷	2008	45	0	NA	39	7% abnormalities
Lancellotti et al. ¹²⁸	2008	102	51	204	79	Significant increase in mitral tenting area
Kars et al. ¹²⁹	2008	47	78	363	62	Increased prevalence of mild tricuspid regurgitation; more mitral and aortic calcification and tricuspid thickening
Wakil et al. ¹³⁰	2008	44	566	311	45	Increased prevalence of mild tricuspid and pulmonic regurgitation
Herring et al. ¹³¹	2009	50	50	443	79	No relevant findings
Nachtigall et al. ¹³²	2009	100	100	253	48	Mild increase in tricuspid regurgitation in female patients
Lafeber et al. ^{133*}	2010	115	115	227	115	No relevant findings
Tan et al. ¹³⁴	2010	72	72	126	53	No relevant findings

Figura I: Tabela que reúne 11 dos estudos realizados para avaliar a doença valvular cardíaca em pacientes com hiperprolactinémia tratados com cabergolina (52). **Legenda:** NA, not available.

Colao et al. (43), realizou um estudo com 50 pacientes tratados com cabergolina e 50 controlos, tendo detetado uma prevalência de RT moderada significativamente maior (54%) no grupo tratado, comparativamente ao grupo controlo.

Wakil et al. (44), realizou um estudo no qual comparou os dados ecocardiográficos de 44 pacientes tratados com cabergolina com 566 controlos do banco de dados. Com uma dose cumulativa de 311 mg de cabergolina, não se obteve um aumento de regurgitação valvular clinicamente significativa ou alterações no aparelho valvular. Contudo, a prevalência de RT e Regurgitação pulmonar (RP) leves, foi maior no grupo tratado comparativamente ao grupo controlo.

Bogazzi et al. (45), comparou a prevalência da regurgitação valvular clinicamente relevante, de qualquer válvula, em 100 pacientes tratados com cabergolina e em 100 controlos saudáveis recrutados de um centro médico, não tendo encontrado qualquer diferença entre estes dois grupos.

Vallete et al. (46), avaliou 70 indivíduos com prolactinomas que foram submetidos ao tratamento com cabergolina por um período médio de 55 meses e nos quais detetou uma prevalência de regurgitação valvular moderada em 5,7% destes indivíduos e em 7,1% dos indivíduos do grupo controlo.

Henrring et al (47), estudou 50 pacientes com prolactinomas tratados com cabergolina, expostos a doses altas cumulativas deste fármaco, superiores às dos outros estudos, não tendo encontrado diferença na prevalência de regurgitação valvular quando comparados com os indivíduos do grupo controlo.

No estudo levado a cabo por *Nachtigall et al* (48), não se descobriram diferenças na prevalência ou grau de regurgitação valvular em qualquer válvula, nos 100 pacientes tratados, quando comparados com igual número de controlos que foram cautelosamente agrupados por idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e pressão arterial.

Outra questão pertinente e alvo de vários estudos, é se os efeitos adversos valvulares induzidos pelo tratamento com ergo-derivados são dose-dependentes.

Nos estudos desenvolvidos por *Nachtigall et al*, *Bogazziet al*, *Herring et al*, *Kars et al* e *Ono et al*, todos utilizando doses de cabergolina superiores à dose padrão (sendo que as doses mais elevadas foram utilizadas no estudo de *Herring et al*), não foi encontrada qualquer relação entre a prevalência de regurgitação valvular clinicamente significativa e a utilização de doses cumulativas de cabergolina.

Já no estudo de *Colao et al*, foi encontrada uma relação entre a exposição a doses elevadas e cumulativas de cabergolina (média de 280 mg) e maior prevalência de RT.

Este estudo mostrou que a ocorrência de RT moderada foi significativamente maior nos indivíduos tratados com doses cumulativas mais altas de cabergolina (72%), comparativamente àqueles que receberam doses mais baixas (36%).

Lancelotti et al (50), num estudo sobre o efeito da cabergolina sobre as válvulas cardíacas, descreveu um aumento na área de “tenting mitral”, que não estava relacionado com a dose nem com a duração da exposição ao fármaco. O significado clínico deste aumento da “área de tenting” mitral em pacientes tratados com cabergolina, ainda necessita de ser elucidado já que também na DP este achado foi documentado, mesmo em pacientes que não tinham regurgitação valvular clinicamente significativa.

A maioria dos estudos publicados, neste sentido, foca-se principalmente nos efeitos valvulares cardíacos associados à cabergolina, havendo dados limitados relativamente à bromocriptina.

Boguszewski et al (49), desenvolveu um estudo inovador no qual pretendeu avaliar os efeitos adversos nas válvulas cardíacas após tratamento com cabergolina e bromocriptina, em pacientes com prolactinomas.

Os resultados deste estudo mostraram que a cabergolina aparentemente confere um risco mais elevado de RM, RT vestigial e RT leve, quando comparada com o grupo controlo, enquanto que a bromocriptina confere maior risco de RT vestigial, quando comparada com o mesmo grupo. A exposição prévia à BRC no grupo da CBG ou à CBG no grupo da BRC, não alterou os resultados, o que sugere um efeito independente destes fármacos.

Um aspeto que deve ser notado, diz respeito ao efeito cardíaco valvular documentado nos pacientes com DP tratados com agonistas dopaminérgicos e que motivou toda esta investigação para os prolactinomas.

Nos estudos realizados no âmbito da DP, a média das idades variou entre os 62 e os 73 anos, sendo utilizadas doses de cabergolina cumulativas entre 2,579 e 3,000 mg. Já nos estudos referentes aos prolactinomas, os pacientes tratados são mais jovens (média de idades variou entre os 37 e os 51 anos) e as doses cumulativas de cabergolina utilizadas são substancialmente mais baixas (cerca de 10 vezes mais baixas), do que as usadas para a DP. De forma análoga, as doses de bromocriptina utilizadas no tratamento de pacientes com DP, são frequentemente superiores a 18 mg/dia, substancialmente mais elevadas do que a dose de manutenção utilizada no tratamento dos prolactinomas. (51)

Resistência aos Agonistas Dopaminérgicos

Os prolactinomas apresentam taxas muito variáveis de resposta aos AD de diferentes classes, podendo variar desde resposta completa até ausência de resposta.

A resistência aos AD define-se como a ausência de normalização dos níveis de prolactina ou redução de pelo menos 50% da massa tumoral, utilizando a dose máxima de fármaco tolerada. A incapacidade de restaurar a fertilidade nos indivíduos tratados com doses padrão, também pode ser um indicador de resistência ao tratamento. Alguns pacientes podem ainda ter respostas discordantes, como normalização dos níveis de prolactina sem redução da massa tumoral ou vice-versa. (53)

Os mecanismos responsáveis por este fenómeno têm sido amplamente investigados, no entanto, ainda não estão completamente percebidos.

Os estudos realizados por *Pellegrini et al.*, mostraram que existe um menor número de recetores D2 expressos nas formas resistentes da doença, no entanto, a capacidade de ligação nos recetores expressos não parece afetada. Este estudo, comparou a densidade e a afinidade dos recetores dopaminérgicos em células de cultura de prolactinomas sensíveis e resistentes à BRC. A densidade de recetores D2 mostrou-se inferior em 50% dos indivíduos do grupo resistente à BRC, em comparação com o grupo sensível. No grupo resistente, verificou-se uma redução dramática do número de recetores D2, havendo apenas 10% dos recetores, comparativamente aos tumores normais e responsivos, em cinco pacientes. A afinidade de ligação recetor-fármaco, mostrou-se similar em ambos os grupos. Além disso, na maioria dos indivíduos do grupo resistente, a atividade da adenil ciclase dentro das células mostrou acompanhar proporcionalmente a diminuição do número de recetores D2, o que faz supor que embora em número reduzido, os recetores D2 se ligam normalmente à adenil ciclase. (22)

Estes achados foram corroborados por um outro estudo de *Caccavelli et al.*, que mostrou que existia quatro vezes menos RNAm codificante para os recetores D2 e cinco vezes menos locais de ligação, nos indivíduos com prolactinomas resistentes à BRC, comparativamente aos indivíduos com formas de doença sensíveis a este AD (54).

Assim, existem sólidas evidências a favor desta hipótese da diminuição do número e expressão de recetores D2, mas não da afinidade de ligação, nos prolactinomas resistentes. De uma forma geral, todos os autores são consensuais ao considerar que existe uma associação entre a menor densidade de receptores D2 e a ocorrência de resistência aos AD, o que resulta na progressão da doença para estadios mais indiferenciados.

Outra hipótese estudada, focou-se nas diferenças entre as duas isoformas dos recetores D2, a curta (D2s) e a longa (D2L), e na sua relação com a resposta aos AD. Os estudos mostraram que a forma D2s tem uma afinidade maior na ligação à adenil ciclase do que a forma D2L e de que existe uma menor expressão do RNAm que codifica a forma D2s nos prolactinomas resistentes comparativamente aos responsivos aos AD, não havendo diferença na expressão do RNAm da forma D2L (ratio D2s/D2L=0,74 e 1, nos prolactinomas resistentes e sensíveis aos AD, respetivamente). Estas alterações no ratio das isoformas dos recetores D2, embora contribuam para a resistência aos AD, não parecem ser suficientes por si só.

A terceira hipótese está relacionada com as vias autócrinas de sinalização do crescimento. *Missale e Spano*, identificaram um fator de crescimento nervoso, o NGF, cuja função é controlar a proliferação e diferenciação celular nos lactótrofos hipofisários.

Esta via autócrina, parece estar presente nos prolactinomas sensíveis aos AD, mas não nos resistentes, o que pode contribuir para a progressão tumoral apesar de tratamento, nos indivíduos deste último grupo.

Os microadenomas são menos resistentes aos AD do que os macroprolactinomas. Cerca de 10% dos microprolactinomas e 18% dos macroprolactinomas apresentam resistência à cabergolina. (56) Além disso, a resistência aos AD é mais comum nos homens do que nas mulheres. (57)

A prevalência de resistência estimada, por fármaco, no que diz respeito à normalização dos níveis de prolactina, é de 11% para a cabergolina, 24% para a bromocriptina. Relativamente à quinagolida, é difícil estimar a sua resistência uma vez que não há estudos em que seja administrada a pacientes que ainda não foram tratados com outros AD, principalmente com a bromocriptina.

Colao et al, mostraram que 85% dos pacientes resistentes tanto à bromocriptina como à quinagolida, obtiveram normalização dos níveis de prolactina e 70% obteve redução da massa tumoral, após o tratamento com cabergolina.

Molitch, avaliou a normalização dos níveis de prolactina em pacientes submetidos a tratamento com bromocriptina ou cabergolina, tendo obtido normalização em 76% no primeiro grupo e 89% no segundo, ou seja, a resistência, traduzida pela não normalização dos valores de prolactina, verificou-se em 24% dos indivíduos tratados com bromocriptina e em 11% dos tratados com cabergolina. (53)

Di Sarno e cols., realizaram um estudo semelhante ao de Molitch, apenas com a particularidade de avaliar a resistência em função da dimensão do prolactinoma. Observaram resistência à cabergolina em 18% dos macroprolactinomas e 10% dos microprolactinomas, e à bromocriptina em 54% dos macroprolactinomas e 44% dos microprolactinomas. (58)

Avaliando a redução tumoral, esta foi superior a 50% em 96% dos indivíduos tratados com cabergolina e em 64% dos tratados com bromocriptina. Desta forma, a resistência em relação a ausência de redução tumoral, seria de 4% e 36%, respetivamente. (52;57)

As possíveis intervenções nos pacientes resistentes aos AD incluem: mudança de AD, escalonamento das doses do mesmo AD, ressecção tumoral cirúrgica, radioterapia e os novos tratamentos experimentais.

Nos pacientes resistentes à cabergolina, deve-se aumentar a dose até se observar resposta clínica, desde que esse aumento seja bem tolerado pelo paciente e desde que este seja monitorizado por ecocardiograma dada a possibilidade de regurgitação valvular. Contudo, o aumento progressivo para doses superiores a 15 mg/dia para a bromocriptina e a 3 mg/semana para a cabergolina, raramente aparenta melhorar a responsividade ao tratamento.

A cirurgia transesfenoidal fica reservada para os pacientes que não respondem à mudança de AD ou não toleram aumento de dose do fármaco.

A radioterapia tem indicação quando a cirurgia falha, como no caso dos tumores gigantes ou malignos e agressivos. A normalização dos níveis de prolactina ocorre em 33% dos pacientes submetidos a radioterapia, obtendo-se também redução tumoral, no entanto este, é um processo longo que pode demorar mais de vinte anos para que o efeito máximo seja alcançado, podendo os níveis de prolactina nunca normalizar completamente.

Recorrência após suspensão dos AD

O preditor mais fidedigno de persistência da hiperprolactinémia após suspensão dos AD é o diâmetro tumoral máximo durante o tratamento.

Ao estimar as dimensões tumorais por RMC, antes da suspensão dos AD, por cada milímetro adicional no diâmetro máximo tumoral, o risco de recorrência da hiperprolactinémia aumenta 19%. (42;52)

A suspensão do tratamento com AD deve ser realizada para que o paciente não seja submetido a tratamentos desnecessários, particularmente os que reúnem os critérios de suspensão.

Tais critérios englobam: níveis de prolactina iguais ou inferiores a 25µg/dl nas mulheres e 15µg/dl nos homens, durante o tratamento com cabergolina com duração mínima de dois anos; lesão tumoral remanescente não visível na RMC ou redução da dimensão tumoral superior a 50% relativamente às dimensões de base, durante o tratamento com cabergolina, durante pelo menos dois anos.

Nos indivíduos com persistência tumoral, a suspensão dos AD só pode ocorrer se o bordo externo tumoral distar de pelo menos 5mm do quiasma ótico, sem evidência de invasão de um ou ambos os seios cavernosos ou qualquer estrutura anatômica crítica. (52)

Colao et al, realizou um estudo no qual se pretendia estimar a recorrência da hiperprolactinémia, após 5 anos de suspensão de cabergolina.

A recorrência verificou-se em 24% dos pacientes com hiperprolactinémia de etiologia não tumoral, 32,6% dos pacientes com microprolactinomas e 43,3% dos pacientes com macroprolactinomas. Não foi observado crescimento tumoral, documentado por RMC, em nenhum elemento do estudo. A disfunção gonadal consequente à recidiva da hiperprolactinémia, foi observada em 22,2% das mulheres e 38,9% dos homens participantes do estudo.

Com o intuito de minimizar possíveis viéses na estimativa da dimensão tumoral e na interpretação da RMC, todos os pacientes devem continuar a receber tratamento com AD durante 12 meses após cumprirem os critérios de suspensão do tratamento, antes de o suspenderem por completo. (22)

Está indicado o follow-up destes pacientes, após suspensão dos AD, durante pelo menos 24 meses, sendo que nos primeiros 12 meses deve haver um controlo mais estrito, dado corresponder ao período no qual se verifica maiores taxas de recorrência da hiperprolactinémia. (52)

O follow-up pós suspensão farmacológica inclui a medição dos níveis séricos de prolactina a cada três meses durante o primeiro ano após a suspensão e a partir desta altura anualmente, bem como a realização de RMC nos casos em que se detetar recidiva da elevação dos níveis de prolactina ou ressurgimento de sintomas. (42)

Situações Especiais

Gravidez

A abordagem dos prolactinomas na gravidez constitui uma questão delicada. Tal, deve-se principalmente aos possíveis efeitos que a gravidez pode ter sobre os prolactinomas, dada a possibilidade de poder induzir o crescimento dos mesmos e aos efeitos laterais que os AD podem ter sobre o desenvolvimento fetal.

Durante a gravidez, existe um estado de hiperestrogenismo fisiológico que estimula a síntese e a secreção de prolactina bem como promove a hiperplasia das células dos lactótrofos. Além disso, após se diagnosticar a presença de gravidez, procede-se à suspensão dos AD. Desta forma, na gravidez, há um aumento dos níveis de prolactina, verificando-se uma concentração média de 150-300 µg/L perto do termo. Ao longo da gestação, ocorre um aumento de cerca de 136% do volume da hipófise, que se inicia no segundo mês e que atinge o máximo na primeira semana pós-parto, atingindo umas dimensões médias de 11,8 mm. Após o nascimento, há uma involução rápida da glândula que retorna às suas dimensões normais por volta dos seis meses pós-parto. (60)

De acordo com os dados colhidos por Gillam et al., cinco estudos mostraram um risco acrescido de crescimento dos prolactinomas em mulheres grávidas.

Estes estudos mostraram que o risco de crescimento tumoral na gravidez para os microprolactinomas era baixo, correspondendo a cerca de 3%. Neste grupo, em nenhum paciente foi necessária abordagem cirúrgica do prolactinoma. Por outro lado, este risco aumenta consideravelmente no caso dos macroprolactinomas, sendo particularmente elevado, cerca de 32%, nos casos previamente não tratados por cirurgia ou radioterapia. Nos casos de mulheres com macroprolactinomas tratados por cirurgia ou radioterapia antes da gravidez, o risco de crescimento é baixo e semelhante ao dos microprolactinomas, cerca de 5%. (22)

A maioria das mulheres diagnosticadas com prolactinomas virão a necessitar de tratamento para a hiperprolactinémia com o intuito de restaurar a sua fertilidade. Assim, nas fases iniciais da gestação, até cerca das 4 semanas, é provável que o feto esteja exposto aos AD numa das fases críticas do início da organogénese.

Foi demonstrado que em Humanos, todos os AD ultrapassam a barreira placentária, por este motivo, a exposição fetal aos AD deve ocorrer durante o mínimo período de tempo possível. (56)

Desta forma, é necessário avaliar o tratamento com os diferentes AD na gestação.

Como valores de referência tem-se que a incidência de abortos espontâneos na população europeia é de aproximadamente 11% e que a ocorrência de malformações neonatais major é de 6% na população mundial. (61)

A exposição à BRC nas primeiras semanas de gestação, não foi associada a um aumento de abortos espontâneos, de nascimentos prematuros ou malformações congénitas, num grande número de gravidezes (n=6239). O desenvolvimento infantil foi analisado em 64 destas crianças, sendo que não se observou qualquer alteração no mesmo. (22; 62)

Existem poucos estudos relativos à utilização de BRC durante toda a gravidez.

	Bromocriptine (n)	Bromocriptine (%)	Normal population (%)
Pregnancies	6239	100	100
Spontaneous abortion	620	9.9	10–15
Terminations	75	1.2	
Ectopic	31	0.5	0.5–1.0
Hydatidiform moles	11	0.2	0.05–0.7
Deliveries (known duration)	4139	100	100
At term (>38 wk)	3620	87.5	85
Preterm (<38 wk)	519	12.5	15
Deliveries (known outcome)	5120	100	100
Single births	5031	9.3	8.7
Multiple births	89	1.7	1.3
Babies (known details)	5213	100	100
Normal	5030	96.5	95
With malformations	93	1.8	3–4
With perinatal disorders	90	1.7	>2

Figura II: Tabela que revela os dados de um estudo realizado por Krupp et al., com o objetivo de avaliar os efeitos da BRC na gravidez. (22)

Apesar dos estudos referentes à segurança da Quinagolida na gravidez serem escassos, num estudo com 176 mulheres, verificou-se a ocorrência de aborto espontâneo em 14%, de gravidez ectópica num caso, de um nado morto num caso e de malformações fetais em 9 casos. Assim, este fármaco não deve ser utilizado caso haja a possibilidade ou desejo de gravidez. (56)

A exposição à Cabergolina nas primeiras semanas de gestação, embora ainda menos estudada do que a da Bromocriptina, não mostrou aumentar o risco de aborto espontâneo, prematuridade ou ocorrência de malformações congénitas.

Colao et al., relataram os dados de 329 mulheres grávidas expostas à cabergolina, sendo que se verificou a ocorrência de aborto espontâneo em 9%, de nados mortos em 3% e de malformações neonatais minor e major em 7%. (61; 62) Quando comparados com os valores referência da população geral, estes resultados não mostram um acréscimo mensurável de risco relativo à utilização deste fármaco na gravidez.

Em mulheres com microprolactinomas, o follow-up durante a gravidez inclui a suspensão dos AD no momento em que a gravidez for estabelecida. A medição dos níveis séricos de prolactina não tem utilidade dado que estes valores sobem fisiologicamente na gravidez, não refletindo de modo fidedigno alterações na atividade ou crescimento tumoral. A vigilância campimétrica periódica ou RMC sem gadolínio não apresenta custo-efetividade que justifique a sua realização, dada a baixa incidência de crescimento tumoral dos microprolactinomas. Desta forma, esta deve ser reservada apenas para os casos nos quais surjam sintomas de efeito de massa, como cefaléia ou distúrbios visuais de novo.

Nos casos em que se verifica crescimento tumoral, a reintrodução da bromocriptina é na maioria das vezes suficiente para reduzir o volume tumoral.

Contudo, caso não se verifique redução tumoral com esta medida e se verifique persistência dos sintomas de massa, pode ser necessário recorrer à cirurgia transesfenoidal. (62;64)

Em mulheres com macroprolactinomas, o follow-up e a decisão de continuar ou suspender o tratamento com AD deve ser feita de modo individualizado, atendendo à extensão para ou supraselar tumoral, à sua relação com o quiasma ótico e nervos cranianos e à realização de tratamento prévio à gravidez. A avaliação oftalmológica periódica e realização de RMC sem gadolínio é recomendada nos casos em que se verifique aparecimento de sintomas de massa bem como nos casos de macroprolactinomas previamente não tratados por cirurgia ou radioterapia. Nos casos em que ocorrer crescimento tumoral, a reinstituição de bromocriptina é preferível relativamente à cirurgia transesfenoidal, ficando esta última abordagem reservada para os casos em que não se verifique resposta à bromocriptina, havendo crescimento tumoral e persistência dos sintomas de massa apesar da sua utilização. (62;64)

Prolactinomas Malignos

Classifica-se como prolactinoma maligno aquele que exibe disseminação metastática quer no interior como no exterior do sistema nervoso central.

Este tipo de prolactinoma é raro, tendo sido apenas descritos 50 casos na literatura. (65;66)

A forma mais comum de apresentação é a de um paciente com história de prolactinoma, já submetido a tratamento médico, cirúrgico com ou sem realização de radioterapia, anos antes da progressão para a forma maligna. É muito incomum verificar-se um comportamento maligno desde o início. (66)

Histologicamente, não é possível distinguir um carcinoma de um adenoma hipofisário, embora haja algumas alterações histológicas tipicamente presentes nas formas mais agressivas.

A OMS, em 2004, estabeleceu os critérios imunohistológicos que definem os adenomas hipofisários atípicos, considerando os seguintes: índice de proliferação do MIB-1 superior a 3%; imunoradioatividade excessiva do gene p53 e actividade mitótica celular aumentada. (67)

Relativamente aos marcadores biológicos associados ao potencial invasivo dos adenomas hipofisários, a quantidade de células presentes na fase S do ciclo celular, que representa a fase de proliferação celular, é particularmente importante. (68) O índice de Ki-67, que pode ser obtido através da utilização de anticorpos anti-MIB-1, representa um bom índice na avaliação da capacidade invasora do tumor e do seu prognóstico, uma vez que se encontra aumentado nos tumores malignos e invasivos, comparativamente às situações benignas (11,7% versus 1,4%, respetivamente). (68;69)

O prognóstico pode ainda ser avaliado através da expressão do p53, que é obtida de forma semiquantitativa por imunohistoquímica. (65)

O estudo da expressão do p53 aliado à estimativa dos níveis de Ki-67, tem um valor preditivo superior para doença invasiva, do que cada método utilizado de forma isolada. (65;69)

A densidade microvascular, um indicador de angiogénese, é útil para avaliar o potencial metastático e é considerado como tendo um papel independente como preditor da sobrevivência nestes doentes. (76)

Foram investigados outros marcadores para a distinção da doença benigna/invasiva, como a atividade das metaloproteinasas da matriz celular, as ciclinas, os inibidores do ciclo celular, marcadores de apoptose e ganhos ou perdas cromossómicas, no entanto, não se observou que qualquer uma destas vias tivesse um papel relevante no diagnóstico diferencial. (69)

Apesar da utilidade dos marcadores supracitados, atualmente, ainda não existem marcadores totalmente confiáveis que possam predizer com absoluta certeza o comportamento maligno da lesão.

A abordagem destas formas agressivas é complexa, atendendo às suas grandes dimensões, invasividade, rápido crescimento e altas taxas de recorrência. (65;66) Geralmente estão associadas a um mau prognóstico (a sobrevida raramente excede um ano), existindo escassas opções terapêuticas.

As opções terapêuticas para a doença metastática incluem a cirurgia, radioterapia e a quimioterapia. (65;66)

Neste estadio da doença, a cirurgia tem um caráter meramente paliativo, visando diminuir os efeitos compressivos da lesão.

A quimioterapia demonstrou ter pouco efeito na evolução natural da doença e inclui fármacos como a procarbazina, vincristina, cisplatina e o etoposídeo. (65)

Recentemente foram realizados estudos do tipo case-report que sugerem que a utilização quimioterápica de um agente alquilante, a temozolomida, mostrou ser mais efectiva. (71;72) Este fármaco demonstrou ser capaz de reduzir os níveis de prolactina e controlar o crescimento tumoral em espécies de prolactinomas que não expressam a metilguanina - DNA metiltransferase (72;73), contudo o valor preditivo destes dados deve ser melhor explorado no futuro, através da realização de mais estudos neste sentido. (74)

✚ Prolactinomas e Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo I (MEN-1)

Os prolactinomas ocorrem em cerca de 20% dos doentes com MEN-1, constituindo o tipo de adenoma hipofisário mais comum nos doentes com esta síndrome. (22)

Existem evidências de que os prolactinomas que se desenvolvem nestes doentes têm um comportamento mais agressivo comparativamente ao das formas esporádicas.

Esta questão foi estudada através de um estudo multicêntrico realizado na França e na Bélgica, que incluía 136 indivíduos com MEN-1 e presença de adenoma hipofisário. (75) Nestes, 63% dos adenomas eram prolactinomas.

Quando comparados com um grupo controlo constituído por indivíduos detentores da forma esporádica dos prolactinomas, os indivíduos com MEN-1 tinham prolactinomas de maiores dimensões e com comportamento mais agressivo na apresentação. Além disto, os macroprolactinomas são mais prevalentes em indivíduos com MEN-1, do que nos que não têm esta síndrome (84% versus 24%, respetivamente) e uma percentagem significativa de prolactinomas são do tipo invasivo nos indivíduos do primeiro grupo. (24%)

O follow-up destes pacientes (média de 11,4 anos) mostrou que a resposta ao tratamento dos prolactinomas era menos satisfatória nos indivíduos com MEN-1, com obtenção da normalização dos níveis de prolactina em 44% nos indivíduos deste grupo, comparativamente a 90% no grupo dos indivíduos com as formas esporádicas. (75)

Estes dados sugerem que os prolactinomas em indivíduos com MEN-1 são mais resistentes ao tratamento. Contudo, a estratégia de tratamento, utilizando preferencialmente AD, não difere para estas formas de doença relativamente às formas esporádicas.

No entanto, face aos dados supracitados, obtidos à luz dos conhecimentos atuais sobre esta temática, a intervenção farmacológica com AD deve ser mais intensiva ou devem ser utilizadas modalidades terapêuticas multimodais (que contemplam os AD, cirurgia e radioterapia) neste grupo específico de pacientes. (22)

Tratamentos experimentais

Análogos da somatostatina

Estes fármacos têm sido amplamente utilizados no tratamento dos adenomas hipofisários produtores de GH e dos tumores neuroendócrinos, uma vez que estes tumores contêm na sua superfície uma grande densidade de recetores da somatostatina subtipo 2 (SSTR2). (76)

Os estudos mostram que a somatostatina suprime a produção de prolactina nas culturas in vitro de prolactinomas, no entanto, nem a somatostatina nem o octreótido são capazes de o fazer em pacientes com prolactinomas. (52;76)

Foi demonstrado que os prolactinomas humanos expressam recetores para todos os subtipos da somatostatina, sendo o subtipo 5 (SSTR5) a forma dominante e mais abundante e os subtipos 3 (SSTR3) e 4 (SSTR4), os menos expressos. (76)

Um novo composto, o Pasireótido (SOM230), exibe um amplo espectro de ligação à somatostatina, apresentando grande afinidade de ligação para os subtipos 1 (SSTR1), 3 (SSTR3) e 5 (SSTR5). O pasireótido tem uma afinidade de ligação para subtipo 5 (SSTR5) cerca de 40 vezes superior à do Octreótido, por isso tem vindo a ser alvo de estudo para o tratamento de prolactinomas resistentes aos agonistas dopaminérgicos num futuro próximo. (76; 77)

Hofland et al., estudou culturas primárias de adenomas secretores apenas de prolactina e de tumores secretores de prolactina e GH, tendo demonstrado que o Pasireótido tem potência superior à do Octerótido na supressão da produção de prolactina em ambos os tipos de adenoma em estudo. (77)

Moléculas Híbridas

Estão a ser desenvolvidos compostos quiméricos que contêm simultaneamente elementos da somatostatina e da dopamina numa molécula única. Estas moléculas híbridas possuem uma atividade agonista potente e seletiva tanto para os recetores SSTR2 da somatostatina como para os recetores D2 da dopamina. O seu uso clínico baseia-se na evidência de que os recetores SSRT2 e D2 se heterodimerizam na presença de ligandos apropriados, induzindo assim a formação de um recetor híbrido que exibe atividade inibitória aumentada para a adenil ciclase. (78)

Uma destas moléculas quiméricas de somatostatina e dopamina, a BIM23A387, mostrou grande capacidade de suprimir a produção de prolactina in vitro. (79;80)

De momento, ainda não existem estudos que contemplem a utilização destas moléculas em pacientes com prolactinomas.

Os estudos em torno da BIM23A387 foram descontinuados, no entanto, uma nova molécula quimérica com resultados in vitro semelhantes aos da BIM23A387 está a ser desenvolvida.

Moduladores seletivos dos recetores de estrogénios

Os estrogénios podem ter um papel no desenvolvimento e progressão dos prolactinomas. Tal ocorre devido ao seu efeito na estimulação da produção de prolactina e na indução da mitogénese nas células dos lactótrofos hipofisários, quer em modelos in vitro como in vivo. (22;81)

Desta forma, os recetores dos estrogénios constituem um alvo terapêutico para a inibição da secreção hormonal e crescimento celular nos prolactinomas.

Os estudos realizados em torno dos moduladores eletivos de estrogénios mostram resultados discordantes possivelmente devido à utilização de dosagens e duração do tratamento diferentes bem como a diferenças nas características individuais dos tumores tais como o seu comportamento. (22)

Foi desenvolvido um novo composto, o Fulvestrant, que corresponde a um novo antagonista dos recetores de estrogénio, desprovido de qualquer atividade agonista dos mesmos. Este mostrou diminuir os níveis de prolactina até 88% e atenuar o crescimento tumoral até 41%, em ratos com tumores somatolactotrofos subcutâneos (87).

O tamoxifeno foi utilizado durante 5 dias num estudo que incluiu 8 pacientes com prolactinomas gigantes, obtendo-se apenas uma ligeira redução na inibição dos níveis de prolactina. (22;52)

O raloxifeno e o fulvestrant ainda não foram testados in vivo em prolactinomas humanos.

✚ Antagonistas dos recetores da prolactina

Os antagonistas dos recetores da prolactina constituem um alvo terapêutico em estudo devido ao facto destes agentes poderem bloquear os efeitos proliferativos da prolactina autócrina, obtendo-se melhoria clínica dos sintomas associados à hiperprolactinémia persistente. (82)

Contudo, ainda não são conhecidos todos os efeitos que estes agentes podem ter na secreção de prolactina e no crescimento celular quer nos lactotrófos normais quer nos detentores de adenomas. (52; 82)

Presume-se que a expressão dos recetores da prolactina esteja sobre-regulada nos prolactinomas humanos, mas as consequências funcionais deste fator ainda não foram esclarecidas. (22)

✚ Temozolamida

A Temozolamida é um agente alquilante quimioterápico utilizado no tratamento dos glioblastomas, dos tumores neuroendócrinos e nas formas agressivas de tumores e carcinomas da hipófise. (52;83)

A eficácia deste agente parece depender da expressão das proteínas reparadoras de DNA, MGMT. (84)

Raverot et al., descreveu um estudo no qual participaram 8 pacientes, 5 dos quais apresentavam carcinoma da hipófise (destes, 3 eram secretores de prolactina e 2 de ACTH) e 3 apresentavam formas agressivas de tumores hipofisários (um produtor de prolactina e dois produtores de ACTH), aos quais foram administrados 4 a 24 ciclos de tratamento oral com temozolamida. Três destes pacientes responderam positivamente ao fármaco, apresentando diminuição significativa da dimensão tumoral e da secreção hormonal. (83)

Contudo, a expressão de MGMT não demonstrou ser um preditor fidedigno da resposta do tumor ao fármaco tendo este apresentado ainda toxicidade moderada.

Nos pacientes responsivos ao fármaco, os seus efeitos na redução da dimensão tumoral bem como na diminuição da secreção hormonal, iniciam-se precocemente sendo considerados como resistentes a este tratamento os doentes que não obtiveram resposta ao fim de três ciclos de tratamento. (83)

Infelizmente, uma resposta inicial precoce e satisfatória ao tratamento não é indicativa de bom controlo a longo prazo uma vez que muitos destes tumores recidivam no futuro. (52; 85)

✚ Terapia genética

No futuro, a terapia genética representa um potencial tratamento para os adenomas hipofisários, porém, ainda se encontra numa fase inicial de investigação. (22)

A abordagem inclui uma terapia direta gene-enzima, na qual o gene que codifica a timidina cinase é entregue às células tumorais, junto com a administração sistémica de um análogo de nucleosídeo como o ganciclovir que funciona como um vetor. O análogo de nucleosídeo é localmente transformado, pela timidina cinase, numa citotoxina ativa. Quando os prolactinomas são o alvo de toxicidade, a expressão do gene que codifica a timidina cinase é conduzida pelo promotor que pode ser a prolactina humana ou um vírus como o citomegalovírus. (86)

Este modelo mostrou-se capaz de prevenir o crescimento tumoral, reduzir a massa tumoral bem como atenuar a hiperprolactinémia. (86)

São necessários mais estudos até que a terapia genética se torne uma realidade no tratamento dos prolactinomas, incluindo o desenvolvimento de um vetor mais eficaz e seguro, o refinamento das estratégias que regulam a expressão transgénica e a identificação de alvos celulares específicos. (22;52;86)

VIII. Discussão

Apesar de ao longo dos últimos anos se ter assistido a uma ampla investigação no âmbito dos prolactinomas, esta deve ser continuada de futuro, não só por estes constituírem o tipo de doença neuroendócrina mais prevalente, como por ainda terem associadas questões dúbias que carecem de esclarecimento à luz dos conhecimentos atuais.

Estas questões representam as “situações desafio” à sua abordagem e incluem a possibilidade de desenvolvimento de cardiopatia valvular associada à utilização de substâncias ergo-derivadas; a resistência ao tratamento médico bem como a recorrência após a sua suspensão; o desenvolvimento da doença na gravidez e os casos de prolactinomas malignos e invasivos.

Embora não haja total conformidade entre os vários autores que se dedicaram a estudar estes casos desafio, alguns dados são consensuais e permitiram que se estabelecessem novas formas de decisão na conduta, abordagem e seguimento destes doentes, que se consideram as mais adequadas, até que haja mais dados disponíveis no futuro.

Relativamente à questão da cardiopatia valvular, apesar de não haver total conformidade entre os vários estudos que pretenderam avaliar a sua relação com o tratamento AD, os mais recentes defendem que a utilização da cabergolina ou da bromocriptina nas doses habituais, pode provocar graus vestigiais a leves de regurgitação mitral e principalmente, tricúspide, sem outras anomalias valvulares significativas ou doença clinicamente relevante.

Mais estudos, preferencialmente prospetivos e em larga escala, dos pacientes sob tratamento com AD que são seguidos ecocardiograficamente por longos períodos de tempo, são necessários antes que se possa concluir sem opiniões discrepantes ou ambivalência, acerca do real efeito que a cabergolina efetivamente provoca nas válvulas cardíacas. Além disto, os estudos realizados até ao momento, avaliam maioritariamente os efeitos da cabergolina, sendo objetivamente mais escassos os que avaliam este mesmo risco associado à bromocriptina. (52)

Neste sentido, os dados atuais, recomendam que a realização de ecocardiogramas de controlo deva ser estabelecida individualmente e não empregue de forma rotineira para todos os pacientes com prolactinomas sob tratamento com agonistas dopaminérgicos.

Os dados mais recentes postulam que os pacientes sob tratamento com doses padrão de cabergolina (1-2 mg/semana) ou bromocriptina (inferiores a 7,5mg/dia), não necessitam de monitorização ecocardiográfica regular. Por outro lado, os pacientes tratados com altas doses ou por longos períodos de tempo com estes fármacos, devem ser seguidos mais regularmente até que dados mais consistentes sobre este tema se tornem disponíveis. (42;49)

Quanto à resistência ao tratamento médico com AD, a maioria dos estudos realizados até ao momento pretendeu avaliar a resposta de pacientes que apresentaram resistência à bromocriptina quando tratados com outros AD.

Uma revisão dos principais estudos realizados para avaliar a resistência dos prolactinomas aos AD, mostrou que a não normalização dos níveis de prolactina ocorre em 25-50% dos pacientes tratados com bromocriptina e em 5-18% dos tratados com cabergolina, enquanto que a incapacidade de redução de pelo menos 50% da massa tumoral ocorre em 33% dos pacientes do grupo da bromocriptina e em 5-10% dos do grupo da cabergolina.

O AD que se mostrou mais efetivo na normalização dos níveis de prolactina em pacientes resistentes à bromocriptina, foi a cabergolina. Neste grupo de pacientes, 80% obteve normalização dos níveis de prolactina após a administração da cabergolina. Assim, as recomendações atuais são de que os pacientes resistentes à bromocriptina devem mudar para a cabergolina. (42)

A razão pela qual a cabergolina é efetiva na maioria dos pacientes resistentes à bromocriptina, não é bem compreendida, mas a explicação mais aceite, é que a cabergolina tem maior afinidade na ligação, melhor ocupação dos receptores dopaminérgicos e uma eliminação mais lenta na hipófise. (57)

O risco de recorrência tumoral após a suspensão dos AD é uma questão delicada e que gera insegurança na descontinuidade do tratamento.

Contudo, os dados dos estudos revelam que nos indivíduos em que se verificou hiperprolactinémia após suspensão do tratamento, a elevação dos níveis de prolactina foi substancialmente mais baixa do que os níveis detetados no momento do diagnóstico da doença. (22;52)

Posto isto, os AD podem ser suspensos em todos os pacientes que cumpram os critérios de suspensão, devendo ser realizado à posteriori o follow-up recomendado. (42)

Em relação à questão da gestação, depreende-se que a gravidez é um estado que predispõe à hiperprolactinémia, devido aos efeitos estimulatórios estrogénicos e à suspensão dos AD em mulheres sob tratamento para prolactinomas.

A bromocriptina constitui o fármaco de primeira linha no tratamento dos prolactinomas na gravidez, não só por ser o mais amplamente estudado neste sentido, bem como por a sua suspensão no início da gravidez ser segura, podendo ser reintroduzido durante a mesma, caso seja necessário, sem prejuízo para a mãe ou para o feto. (64) Para as mulheres intolerantes ou não responsivas a este fármaco, a cabergolina constitui o fármaco de segunda linha. A cirurgia transesfenoidal está reservada apenas para as mulheres que não apresentam resolução dos sintomas de massa ou apresentam crescimento tumoral apesar do tratamento com AD. (64)

Os prolactinomas malignos constituem uma situação rara, mas que quando surge está associada a um mau prognóstico. As opções terapêuticas disponíveis neste momento, a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, são essencialmente paliativas, não representando a cura.

Os tratamentos experimentais sob investigação parecem promissores e podem vir a revolucionar e representar a solução na abordagem destas situações desafio, pelo que se deve apostar no seu desenvolvimento.

IX. Conclusão

Os prolactinomas constituem o tipo de adenoma hipofisário mais prevalente, afetando principalmente mulheres em idade fértil e sendo uma das principais causas de infertilidade neste grupo.

Embora a grande maioria tenha um comportamento benigno, a hiperprolactinemia secundária ao aumento da secreção de prolactina, causa hipogonadismo hipogonadotrófico que se traduz por disfunção gonadal e sexual, bem como por desmineralização óssea que conduzem a várias disfunções fisiológicas e diminuição da qualidade de vida.

O tratamento é de suma importância, constituindo o tratamento médico com agonistas dopaminérgicos, a primeira linha terapêutica.

No entanto, a abordagem multimodal utilizando cirurgia, radioterapia, ou ambas, pode ser necessária em alguns casos.

A persistência da doença pode provocar danos físicos e psicológicos nos indivíduos afetados. Desta forma, devem-se unir esforços para atingir um bom sucesso terapêutico, que deve ser capaz de: suprimir a excessiva produção hormonal e as suas repercussões clínicas como a infertilidade, disfunção sexual e a osteoporose, controlar o crescimento tumoral a fim de se evitar ou reverter os défices visuais, a função dos nervos cranianos e a insuficiência hipofisária, preservar ou melhorar a função hipofisária residual e prevenir a progressão e recorrência da doença.

A possibilidade de desenvolvimento de cardiopatia valvular após a utilização dos ergoderivados, especialmente com a cabergolina, coloca questões relativamente à sua segurança no tratamento destes doentes. Esta é uma temática que requer mais investigação, no entanto, os estudos realizados até ao momento, mostram que a sua utilização em doses baixas e em regime não vitalício, como se verifica na maioria dos pacientes com prolactinomas, não é prejudicial para o sistema valvular cardíaco.

A resistência aos AD, recorrência após a sua suspensão bem como os casos malignos, constituem situações de difícil abordagem pelo que deve haver um interesse crescente nos novos tratamentos que podem vir a constituir boas alternativas para estes casos.

X. Referências Bibliográficas

1. Ben Jonathan N, Hnasko R (2001) Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev.*;22(6):724-63.
2. Biller BMK, Luciano A (1999) Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med*; 44:1075-84.
3. Hoffman A , Melmed S, Schlecht J (2011) Patient Guide to Hiperprolactynemia, Diagnoses and Tretament. The Hormones Foundation´s.
4. Verhelst J, Abs R (2003) Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol.*;2(1):23-32.
5. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A (2005). The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*;8(1):3-6
6. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A (2006) High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.*;91(12):4769-75.
7. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA (2010) Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*, in press.
8. Kars M, Souverein PC, Herings RM, et al (2009) Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.*;94(8):2729-34.
9. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, Faggiano A, Biondi B, Lombardi G (2003) Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 148:325–331
10. Mindermann T, Wilson CB (1994) Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:359 –364
11. Colao A (2004) Pituitary tumors in childhood. In: New MI, ed. *Pediatric endocrinology*, Chap. 3.
12. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, et al (2008) Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary.*;11(1):21-8.
13. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, et al (2003) Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol.*;148(3):325-31.

14. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A (2008) Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:67–99, viii.
15. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, Bronstein MD (2006) Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1048–1055.
16. Hattori N (2003) Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 92:171–177.
17. Donadio F, Barbieri A, Angioni R, Mantovani G, Beck-Peccoz P, Spada A, Lania AG (2007) Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 37:552–557.
18. McKenna TJ (2009) Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:466–469.
19. Barkan AL, Chandler WF (1998) Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the “high-dose hook effect”: case report. *Neurosurgery* 42:913–915; discussion 915–916.
20. Petakov MS, Damjanović SS, Nikolić-Durović MM, Dragojlović ZL, Obradović S, Gligorović MS, Simić MZ, Popović VP (1998) Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *J Endocrinol Invest* 21:184–188.
21. Bevan, J. S., Webster, J., Burke, C. W. & Scanlon, M. F (1992) Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr. Rev.* 13, 220–240.
22. Gillam, M. P., Molitch, M. E., Lombardi, G. & Colao, A (2006) Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr. Rev.* 27, 485–534.
23. Colao, A., di Sarno, A., Pivonello, R., di Somma, C. & Lombardi, G (2002) Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin. Investig. Drugs* 11, 787–800.
24. Di Sarno, A. et al (2001) Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 5256–5261.
25. Di Somma, C. et al (1998) Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 807–813.

26. Dutz W (1992) Drugs stimuli on dopamine receptors. In: Dukes MNG, ed. Meyler's side effects of drugs, an encyclopedia of adverse reactions and interactions. 12th ed. Amsterdam: Elsevier;317-318.
27. Colao, A., Lombardi, G. & Annunziato, L. Cabergoline (2000) Expert Opin. Pharmacother. 1,555–574.
28. Webster, J. et al (1994) A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. N. Engl. J. Med. 331, 904–909.
29. Di Sarno, A. et al (2000) The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 53, 53–60.
30. Colao, A. et al (1997) Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 3574–3579.
31. Colao, A. et al (2000) 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. 85,2247–2252.
32. De Rosa, M. et al (2003) Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. Endocrine 20, 75–82.
33. Rains CP, Bryson HM, Fitton A (1995) Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. Drugs 49:255–279
34. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, Lerch R, Stalder H, Liaudat S, Raskoff WJ, Flachsbart KD, Rakowski H, Pache JC, Burkhard PR, Lang AE (2004) Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. Mov Disord 19:656–662.
35. Barlier, A. & Jaquet, P. Quinagolide (2006) A valuable treatment option for hyperprolactinaemia. Eur. J. Endocrinol. 154, 187–195.
36. Colao, A. et al (1996) Chronic treatment with CV 205–502 restores the gonadal function in hyperprolactinemic males. Eur. J. Endocrinol. 135, 548–552.
37. Vance, M. L. et al (1990) Treatment of prolactin-secreting pituitary macroadenomas with the long-acting non-ergot dopamine agonist CV 205–502. Ann. Intern. Med. 112, 668–673.
38. Homburg, R., West, C., Brownell, J. & Jacobs, H. S (1990) A double-blind study comparing a new non-ergot, long-acting dopamine agonist, CV 205–502, with

- bromocriptine in women with hyperprolactinaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 32, 565–571.
39. De Luis, D. A. et al (2000) A randomized cross-over study comparing cabergoline and quinagolide in the treatment of hyperprolactinemic patients. *J. Endocrinol. Invest.* 23, 428–434.
40. Orrego, J. J., Chandler, W. F. & Barkan, A. L (2000) Pergolide as primary therapy for macroprolactinomas. *Pituitary* 3, 251–256.
41. Freda, P. U. et al. Long-term treatment of prolactin-secreting macroadenomas with pergolide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 8–13 (2000).
42. Melmed, S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JÁ, Wass JA, Endocrine Society (2011) Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 273-288.
43. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, Guerra E, Pivonello R, Lerro G, Lombardi G (2008) Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3777–3784.
44. Wakil A, Rigby A, Clark A & Atkin S. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvula heart disease. *European Journal of Endocrinology*, 2008. PMID 18625690 (in press).
45. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Lombardi M, Boresi F, Taddei S, Salvetti A, Martino E (2008) Treatment with low dose of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia. *Int J Clin Pract* 62:1864–1869.
46. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, Kahtani N, Beauregard H, Aris-Jilwan N, Houde G, Serri O (2009) Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 12:153–157.
47. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA (2009) Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:104–108.
48. Nachtigall L, Valassi E, Lo J, Mc Carty D, Passeri J, Utz A, Billern BMK, Miller KK, Klibanski A (2009) Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03608.x

49. Boguszewski CL, Dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M; Pituitary (Aug 2011) A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas.
50. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Betea D, Pierard L, Beckers A (2008) Cabergoline and the risk of valvular lesion in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 159:1-5.
51. Valassi E, Klibanski A, Biller BM (2010) Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1025-1033.
52. Colao A, Savastano S (2011) Medical treatment of prolactinomas. *Nat. Rev. Endocrinol* 7, 267-278.
53. Molitch ME (2003) Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary* 6:19–27.
54. Caccavelli L, Feron F, Morange I, Rouer E, Benarous R, Dewailly D, Jaquet P, Kordon C, Enjalbert (1994). Decreased expression of the two D2 dopamine receptor isoforms in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Neuroendocrinology* 60:314–322.
55. Kovacs K, Stefaneanu L, Horvath E, Buchfelder M, Fahlbusch R, Becker W (1995). Prolactin-producing pituitary tumor: resistance to dopamine agonist therapy. Case report. *J Neurosurg* 82:886–890.
56. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, Kubo O, Hori T, Takano K (2008). Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4721–472.
57. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D (2009). Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol* 160:747–75.
58. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al (2001) Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: Prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab*;86:5256-61.
59. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al (2000) Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naïve patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: A prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab*;85:2247-52.
60. Bronstein MD (2005) Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary*.;8(1):31 8.
61. Colao A, Abs R, Barcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL (2008) Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended result from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol. (Oxf)*;68(1):66-71.

62. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, Young J (2007) Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 68:106–112.
63. Molitch ME (2006) Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:99–116, vi.
64. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA (2010) Update in prolactinomas. *Neth J Med.*; 68(3): 104-12.
65. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB (2005) Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3089–3099.
66. Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM (2006) Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 155:523–534.
67. Zada, G. et al (2011) Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *J. Neurosurg.* 114, 336–344.
68. Fainstein Day, P. et al (2010) Gender differences in macroprolactinomas: study of clinical features, outcome of patients and ki-67 expression in tumor tissue. *Front. Horm. Res.* 38, 50–58.
69. Colao, A. et al (2010) Pituitary carcinomas. *Front. Horm. Res.* 38, 94–108.
70. Turner, H. E., Harris, A. L., Melmed, S. & Wass, J. A (2003) Angiogenesis in endocrine tumors. *Endocr. Rev.* 24, 600–632.
71. Lim S, Shahinian H, Maya MM, Yong W, Heaney AP (2006) Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol* 7:518–520.
72. McCormack AI, McDonald KL, Gill AJ, Clark SJ, Burt MG, Campbell KA, Braund WJ, Little NS, Cook RJ, Grossman AB, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ (2009). Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:226–233.
73. Kovacs K, Horvath E, Syro LV, Uribe H, Penagos LC, Ortiz LD, Fadu CE (2007) Temozolomide therapy in a man with an aggressive prolactin-secreting pituitary neoplasm: morphological findings. *Hum Pathol* 38:185–189.
74. Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, Schiff D, Jane Jr JA, Vance ML, Thorner MO, Laws Jr ER, Lopes MB (2010) Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: correlation of clinical outcome with O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression. *J Clin Endocrinol Metab*;95(11):E280–290.

75. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, Cougard P, Chambe B, Montvernay C, Calender A (2002) Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:457–465.
76. Colao, A., Faggiano, A. & Pivonello, R (2010) Somatostatin analogues: treatment of pituitary and neuroendocrine tumors. *Prog. Brain Res.* 182, 281–294.
77. Hofland, L. J. & Lamberts, S. W. J (2004) *Molecular Pathology of the Pituitary* (eds Kontogeorgos, G. & Kovacs, K.) 235–252.
78. Rocheville, M. et al (2000) Receptors for dopamine and somatostatin: formation of hetero-oligomers with enhanced functional activity. *Science* 288, 154–157.
79. Ren, S. G. et al (2003) Suppression of rat and human growth hormone and prolactin secretion by a novel somatostatin/dopaminergic chimeric ligand. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 5414–5421.
80. Saveanu, A. et al (2002) Demonstration of enhanced potency of a chimeric somatostatin-dopamine molecule, BIM-23A387, in suppressing growth hormone and prolactin secretion from human pituitary somatotroph adenoma cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 5545–5552.
81. Heaney, A. P., Fernando, M. & Melmed, S. (2002) Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. *J. Clin. Invest.* 109, 277–283.
82. Goffin, V., Bernichtein, S., Touraine, P. & Kelly, P. A (2005) Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists. *Endocr. Rev.* 26, 400–422.
83. Raverot, G. et al (2010) Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 4592–4599.
84. McCormack, A. I. et al (2009) Low O6-methylguanine- DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 71, 226–233.
85. Mohammed, S., Kovacs, K., Mason, W., Smyth, H. & Cusimano, M. D (2009) Use of temozolomide in aggressive pituitary tumors: case report. *Neurosurgery* 64, E773–E774.
86. Lee, E. J. & Jameson, J. L (2005) Gene therapy of pituitary diseases. *J. Endocrinol.* 185, 353–362.
87. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, et al (2007) Nonfunctioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary.*;10(1):67-73.

88. Kars M, van der Klaauw AA, Onstein CS, Pereira AM, Romijn JA (2007) Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. Eur J Endocrinol.;157(2):133-9.
89. Kars, M., Pereira, A. M., Bax, J. J. & Romijn, J. A (2008) Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. Eur. J. Endocrinol. 159, 363–367.