

PROLACTINOMA: DO DIAGNÓSTICO AO SEU MANEJO CLÍNICO E CIRÚRGICO

PROLACTINOMA: FROM DIAGNOSIS TO CLINICAL AND SURGICAL MANAGEMENT

João Pedro de Morais Siqueira¹
Philippe Gabel Machado²
Caroline Fazolini de Paula Bastos³
Letícia Galaxe de Barros Ramos⁴
Sílvia Cota Aroeira⁵

RESUMO: A hiperprolactinemia pode ocorrer devido a fatores fisiológicos, como gravidez e amamentação, ou a condições patológicas, como o adenoma hipofisário. O prolactinoma é diagnosticado por investigação hormonal em pacientes com sintomáticos, ou também por exames de imagem, que sempre devem ser complementados pelo laboratório. O tratamento geralmente envolve agonistas dopaminérgicos, sendo a cabergolina a mais comum, seguida de bromocriptina e lisurida, ou, em casos em que a medicação não é eficaz ou em situações específicas, como macroprolactinomas que afetam a visão, a cirurgia transesfenoidal pode ser necessária.

3979

Palavras-chave: Hiperprolactinemia. Adenoma Hipofisário. Macroadenoma.

ABSTRACT: Hyperprolactinemia can occur due to physiological factors such as pregnancy and breastfeeding, or pathological conditions like pituitary adenoma. Prolactinoma is diagnosed through hormonal investigations in symptomatic patients, or through imaging studies, which should always be supplemented by laboratory tests. Treatment typically involves dopamine agonists, with cabergoline being the most common, followed by bromocriptine and lisuride. In cases where medication is ineffective or in specific situations, such as macroprolactinomas affecting vision, transsphenoidal surgery may be necessary.

Keywords: Hyperprolactinemia. Pituitary Adenoma. Macroadenoma.

¹Médico, Universidade Vila Velha.

²Médico, Universidade Federal de Alfenas.

³Médica, Universidade Luterana do Brasil.

⁴Acadêmica de Medicina, Faculdade Atenas Sete Lagoas.

⁵Médica, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

INTRODUÇÃO

A prolactina é uma proteína liberada pelas células lactotróficas da hipófise. A dopamina hipotalâmica atua como o principal regulador da sua secreção. Enquanto muitos hormônios da hipófise anterior são controlados positivamente pelo hipotálamo, a dopamina exerce uma regulação inibitória sobre a prolactina. Embora estudos experimentais tenham sugerido que hormônios como o hormônio liberador de tireotrofina e a ocitocina possam aumentar os níveis de prolactina, até agora nenhum deles, nem outros candidatos propostos, satisfaz os critérios para serem considerados verdadeiros liberadores de prolactina hipotalâmica.⁴

Há diversas razões fisiológicas para a hiperprolactinemia, sendo a gravidez e a amamentação as mais comuns. A estimulação do mamilo e do tórax, assim como lesões medulares, podem também provocar um aumento nos níveis de prolactina.⁴ A hiperprolactinemia pode surgir devido a bloqueios farmacológicos ou patológicos das vias dopaminérgicas entre o hipotálamo e a hipófise. Às vezes, pode ocorrer de forma idiopática, ou ser observada após convulsões, incluindo terapia eletroconvulsiva.⁵

A prolactina atua induzindo e mantendo a lactação em glândulas mamárias preparadas. A hiperprolactinemia não relacionada ao puerpério é frequentemente causada por prolactinoma. Independentemente da causa, a hiperprolactinemia pode levar ao desenvolvimento de hipogonadismo, infertilidade e galactorreia, ou pode permanecer assintomática. A perda óssea pode ocorrer como resultado da redução na ação dos esteroides sexuais mediada pela hiperprolactinemia.⁵

O diagnóstico de hiperprolactinemia é simples devido à facilidade de realizar um teste de dosagem sérica de prolactina. Portanto, uma abordagem baseada em evidências e com boa relação custo-benefício é recomendada para o manejo desse distúrbio endócrino relativamente comum.⁵

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Foram buscados artigos utilizando-se as palavras-chave “prolactinoma”, “adenoma de hipófise”, “macroadenoma hipofisário”.

Foi feita uma seleção de artigos, diretrizes e livros publicados entre os anos de 2000 a 2023 nas línguas portuguesa e inglesa, encontrados, predominantemente, nas plataformas Scielo e PubMed.

DESENVOLVIMENTO

Clínica

O adenoma hipofisário pode causar efeito de massa compressiva, manifestando-se como cefaleia, defeitos no campo visual e hipopituitarismo. O aumento de prolactina resulta em ganho de peso em ambos os sexos, atraso no desenvolvimento puberal, hipogonadismo, infertilidade, galactorreia, osteopenia ou osteoporose. Níveis elevados de prolactina estão associados à infertilidade em 7% a 20% das mulheres e 2% a 4% dos homens.¹

Outros sinais e sintomas incluem, nos homens, redução da libido, disfunção erétil e ginecomastia e, nas mulheres, oligo-amenorreia, ressecamento vaginal, irritabilidade e depressão. Nos homens, os prolactinomas são geralmente grandes e invasivos, sendo os sinais e sintomas de hipogonadismo e efeitos de massa as características clínicas mais frequentes.¹

Além dos sintomas relacionados ao hipogonadismo, o excesso de prolactina pode ter efeitos sistêmicos além dos órgãos reprodutivos. Devido às suas ações diretas sobre as células β pancreáticas e os adipócitos, juntamente com a influência do tônus dopaminérgico, a hiperprolactinemia pode induzir um perfil metabólico desfavorável. Em pacientes com prolactinomas, observou-se aumento da ingestão alimentar e ganho de peso, resultando em mudanças na composição corporal, resistência à insulina, diminuição da tolerância à glicose e perfil lipídico adverso. Isso pode levar à obesidade visceral e à síndrome metabólica em aproximadamente um terço dos pacientes.¹

Diagnóstico

O diagnóstico de prolactinoma pode ser realizado de duas formas principais. A primeira é por meio da investigação hormonal em pacientes que apresentam sintomas de disfunção reprodutiva: nas mulheres, isso inclui distúrbios menstruais e galactorreia; nos homens, disfunção erétil, perda de libido e, menos frequentemente, galactorreia. A segunda abordagem é através da detecção do tumor em exames de neuroimagem, seja como um incidentaloma ou durante a avaliação de sintomas associados ao efeito de massa hipofisário,

como um defeito visual bitemporal. Nesses casos, a confirmação do diagnóstico é feita posteriormente pela medição dos níveis de prolactina.⁴

A dosagem de prolactina no sangue é feita de forma simples através de imunoensaio, com a maioria dos laboratórios adotando intervalos de referência específicos para homens e mulheres. Em casos de macroprolactinoma, os níveis de prolactina no soro costumam ser significativamente elevados, frequentemente excedendo o limite superior do intervalo de referência em pelo menos 10 vezes.⁴

Hiperprolactinemia pode ocorrer devido ao "efeito pedúnculo", que surge quando qualquer lesão na região selar ou parasselar impede o transporte de dopamina do hipotálamo para a hipófise anterior. Isso inclui massas selares não funcionantes, que, ao interromper a via de dopamina, resultam em níveis elevados de prolactina.⁴

Para diagnosticar um tumor hipofisário que secreta prolactina, é altamente recomendado realizar uma única medição da prolactina sérica. Esta coleta deve ser feita sem causar estresse excessivo no paciente durante a punção venosa, a fim de obter resultados precisos e evitar a influência de fatores que possam alterar os níveis de prolactina.⁵

Em situações onde o diagnóstico é incerto, pode ser necessário repetir a medição de prolactina após um jejum noturno. Recomenda-se coletar 2 a 3 amostras em um dia diferente, espaçadas em intervalos de 15 a 20 minutos, para reduzir o impacto da secreção pulsátil de prolactina. Geralmente, níveis de prolactina acima de 250 $\mu\text{g/L}$ confirmam o diagnóstico de prolactinoma. No entanto, um aumento de prolactina superior a 200 $\mu\text{g/L}$ pode ocorrer em casos de massas tumorais hipofisárias não funcionantes. Se os níveis séricos de prolactina superam 500 $\mu\text{g/L}$, é praticamente certo o diagnóstico de macroprolactinoma.⁵

Para confirmar o diagnóstico de prolactinoma após excluir outras causas de hiperprolactinemia, é essencial realizar uma avaliação radiológica da hipófise. A ressonância magnética com contraste de gadolínio é o método preferido para obter imagens detalhadas da hipófise. A tomografia computadorizada da hipófise é recomendada apenas quando a ressonância magnética não está disponível ou quando o paciente possui condições de saúde que a contraindiquem.⁵

Nos casos de macroadenomas que comprimem o quiasma óptico, é importante realizar um exame de campo visual para avaliar o impacto na visão. Em contraste, para pacientes com microadenomas, que são tumores menores e geralmente não afetam a visão, o teste de campo visual não é obrigatório.⁵

Prolactinoma na Gravidez

Na maioria dos casos, a fertilidade é restaurada quando os níveis de prolactina são normalizados. Embora a bromocriptina tenha demonstrado ser segura tanto para a gravidez quanto para o feto, a cabergolina é considerada mais eficaz. A cabergolina tem a capacidade de induzir e promover uma gravidez bem-sucedida na maioria das mulheres com prolactinomas que enfrentam infertilidade, independentemente do tamanho do tumor ou da resistência e intolerância à bromocriptina. Portanto, em situações onde a bromocriptina não restaura a fertilidade, a cabergolina pode ser utilizada como uma alternativa preferível.²

Geralmente, recomenda-se interromper o tratamento medicamentoso assim que a gravidez é confirmada após a ausência de menstruação, a fim de minimizar a exposição do feto aos medicamentos. Apesar da eficácia da cabergolina, a bromocriptina é frequentemente preferida para induzir a gravidez em mulheres com prolactinomas, devido à maior quantidade de dados e experiência clínica que respaldam sua segurança durante a gravidez. Esta preferência se deve ao histórico mais amplo de uso da bromocriptina e à sua comprovada segurança tanto para a mãe quanto para o feto.²

Em mulheres grávidas com prolactinomas, surge a questão de decidir se devem interromper ou manter o tratamento com agonistas da dopamina, especialmente quando este tratamento foi o responsável por induzir a gravidez.²

Para microprolactinomas, os sintomas geralmente têm um aumento mínimo durante a gravidez. Assim, é seguro interromper o tratamento com agonistas da dopamina logo após a confirmação da gravidez em pacientes com esses tipos de tumores.²

Em macroprolactinomas, a gravidez pode provocar um aumento adicional devido ao efeito estimulador dos altos níveis de estrogênio e à interrupção do tratamento com agonistas da dopamina. Em pacientes com macroprolactinomas que foram previamente tratados com cirurgia ou radioterapia, o risco de crescimento sintomático durante a gravidez é geralmente baixo.²

No entanto, em pacientes com macroprolactinomas que não foram submetidos a cirurgia ou radioterapia prévia, o risco de aumento sintomático durante a gravidez é elevado. Nessas situações, é crucial considerar entre uma vigilância cuidadosa sem tratamento com agonistas da dopamina ou a continuidade do tratamento durante a gravidez com um agonista da dopamina.²

É crucial realizar uma monitorização cuidadosa com avaliações mensais e repetidas do campo visual. Em caso de dor de cabeça súbita ou alterações nos campos visuais, é recomendada a realização de uma ressonância magnética. Se o tratamento com agonistas da dopamina for mantido durante a gravidez, há uma preferência pela bromocriptina em vez da cabergolina.²

Tratamento Medicamentoso

O tratamento com Agonistas Dopaminérgicos visa diretamente os receptores D₂ da dopamina em células lactotróficas normais e adenomatosas. Esses medicamentos inibem a síntese e a liberação de prolactina, além de reduzirem a atividade neuronal dopaminérgica. Cabergolina é amplamente prescrita atualmente, junto com bromocriptina e lisurida.⁶

A administração da Cabergolina pode ser feita apenas uma ou duas vezes por semana, em comparação com os outros agonistas que necessitam de uma a três doses diárias. Recomenda-se iniciar o tratamento com 0,25 mg uma ou duas vezes por semana, ajustando a dose semanalmente até alcançar 1 mg. Após alcançar o controle da hiperprolactinemia, a dose pode ser reduzida para 0,25-0,5 mg por semana.⁶

O uso de cabergolina levou à normalização dos níveis de prolactina em até 96% dos pacientes com microprolactinoma e em 100% daqueles com macroadenoma. Além disso, houve uma redução significativa no tamanho dos macroadenomas, com desaparecimento da imagem tumoral na ressonância magnética em muitos pacientes.⁶

Em comparação com a bromocriptina, a cabergolina demonstrou maior tolerabilidade e eficácia superior na normalização da prolactina. Os efeitos colaterais são semelhantes aos observados com a bromocriptina, porém ocorrem com menos frequência.⁶

A Bromocriptina está disponível em comprimidos e cápsulas de liberação lenta, podendo ser administrada em dose única diária, ao passo que os comprimidos geralmente requerem duas a três doses por dia. A maioria dos pacientes que respondem ao tratamento alcança resposta dentro de 1 a 2 meses.⁶

Também há uma formulação injetável de bromocriptina de ação prolongada, administrada por via intramuscular profunda, com intervalos de 4 semanas entre as aplicações.⁶

Os efeitos colaterais da bromocriptina são semelhantes aos de outros agonistas dopaminérgicos e afetam até 80% dos pacientes. Entre os sintomas mais frequentes estão náuseas, dor de cabeça, tontura e fadiga.⁶

A Lisurida demonstra eficácia comparável à bromocriptina, mas é associada a mais relatos de efeitos colaterais. Em algumas ocasiões, pacientes que são intolerantes ou resistentes à bromocriptina podem responder à lisurida.⁶

Tratamento Cirúrgico

A cirurgia transesfenoidal é a técnica escolhida, especialmente indicada nos seguintes casos: pacientes cujos níveis de prolactina não se normalizam com doses elevadas de medicamentos, presença de macroprolactinomas que comprimem o quiasma óptico e causam deficiência visual sem resposta rápida ao tratamento clínico, apoplexia sintomática e fístula de líquido cefalorraquidiano.³

Os fatores mais críticos para o sucesso do tratamento cirúrgico são a experiência do neurocirurgião, os níveis iniciais de prolactina, o tamanho do tumor e sua capacidade de invasão. Dois estudos recentes destacaram que a cirurgia de redução do tumor resultou nas maiores taxas de controle dos níveis de prolactina e permitiu uma diminuição significativa da dose de cabergolina.³

CONCLUSÃO

Muitas são as razões para a ocorrência da hiperprolactinemia, como a gravidez e a amamentação, motivos fisiológicos do acontecimento, ou até mesmo por conta do adenoma hipofisário, que além da elevação hormonal, também pode causar efeito de massa compressiva.¹

O diagnóstico do prolactinoma pode ser realizado por meio da investigação hormonal em pacientes que apresentam sintomas como distúrbios menstruais, galactorreia, disfunção erétil e perda de libido; ou através de exames de imagem, que sempre devem ser complementados com a medição dos níveis de prolactina.⁴

Seu tratamento medicamentoso é feito com agonistas dopaminérgicos, que atuam em células lactotróficas normais e adenomatosas, inibindo a síntese e a liberação de prolactina. Atualmente, a cabergolina é a opção mais prescrita, seguida de bromocriptina e lisurida.⁶

Também é possível lançar mão do tratamento cirúrgico, sendo a técnica transesfenoidal a escolhida, especialmente em pacientes com níveis de prolactina que não se normalizam mesmo com doses otimizadas de medicamentos, presença de macroprolactinomas que causam deficiência visual sem resposta rápida à medicação, apoplexia sintomática e fístula de líquido cefalorraquidiano.³

REFERÊNCIAS

1. AURIEMMA, R. S. et al. Approach to the Patient with Prolactinoma. 28 mar. 2023.
2. FLIERS, E.; MÁRTA KORBONITS; ROMIJN, J. A. **Clinical neuroendocrinology**. Amsterdam: Elsevier B.V, 2014.
3. GLEZER, A.; BRONSTEIN, M. D. Prolactinoma. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 2, p. 118–123, mar. 2014.
4. INDER, W. J.; JANG, C. Treatment of Prolactinoma. **Medicina**, v. 58, n. 8, p. 1095, 13 ago. 2022.
5. MELMED, S. et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 2, p. 273–288, fev. 2011.
6. VILAR, L. et al. Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários. Parte I: prolactinomas e adenomas secretores de GH. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 5, p. 367–381, out. 2000.