



UnB

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Maria de Fátima de Magalhães Gonzaga

**Prolactinomas resistentes aos agonistas da dopamina: estudo de série de
casos**

Brasília-DF

02/ 2016

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Maria de Fátima de Magalhães Gonzaga

Prolactinomas resistentes aos agonistas da dopamina: estudo de série de casos

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

Maria de Fátima de Magalhães Gonzaga

Prolactinomas resistentes aos agonistas da dopamina: estudo de série de casos

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

Banca examinadora

Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

Presidente

Prof. Dr. Aldo Pereira Neto

Membro externo do programa

Prof. Dra. Angélica Amorim Amato

Membro interno do programa

Prof. Dr. Albino Verçosa de Magalhães

Suplente

Dedico este trabalho aos meus filhos, Caroline e João Gabriel e, ao meu esposo, João Ulisses, pelo incentivo e apoio em todas as minhas decisões.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelas oportunidades oferecidas ao colocar pessoas tão especiais no meu caminho. “Toda honra e toda a glória sejam dadas a Ti, e que eu seja mero instrumento nas Tuas mãos”.

Ao meu querido esposo, João Ulisses Gonzaga, presente em todas as etapas deste projeto, agradeço pelo apoio incondicional, pela dedicação e pela participação constante na vida da nossa família.

À minha querida filha, Caroline de Magalhães Gonzaga, pelo afeto e pelo sorriso gentil. A sua natureza genuína e o seu amor singelo me transformam a cada dia.

Ao meu querido filho, João Gabriel de Magalhães Gonzaga, pela alegria contagiante, pela força que me impulsiona e me faz crescer como pessoa, mãe e profissional.

Aos meus queridos pais, João Ribeiro de Magalhães (in memoriam) e Anna Maria Alves Ribeiro por todos os sacrifícios, pelo exemplo e pelo constante incentivo.

Às minhas queridas irmãs Joana Darc Magalhães Junqueira, Rita de Cássia Alves Magalhães de Paula, e, ao meu querido irmão, José Ângelo de Magalhães que mesmo distantes fisicamente mantêm constante a torcida por mim.

À minha querida amiga Milene Fernandes que se tornou irmã e companheira de todos os momentos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta, por aceitar o maior desafio: orientar-me. A minha gratidão será eterna. Muito obrigada pelo constante incentivo, pela atenção e pelas oportunidades oferecidas.

À Equipe de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília, agradeço pela caminhada conjunta, pelos desafios que me foram dados e pelas oportunidades de aprendizagem ao trabalhar nesse Serviço.

Ao Dr José Luiz Mendonça de Carvalho por me auxiliar na escolha das imagens de ressonância da sela turca. Esse trabalho foi essencial para a ilustração dos casos estudados.

Ao Dr Lucas Faria de Castro pela confecção dos gráficos aqui apresentados e por ter sido extremamente solícito aos meus pedidos de auxílio.

RESUMO

Prolactinomas resistentes aos agonistas da dopamina: estudo de série de casos.

Introdução. O tratamento preferencial dos prolactinomas é realizado com agonistas da dopamina porque eles oferecem melhores resultados em controlar a doença do que a cirurgia de exérese do tumor. Contudo, alguns poucos adenomas apresentam resistência ao tratamento com os agonistas da dopamina.

Objetivo. Avaliar o comportamento de pacientes portadores de prolactinoma resistentes ao tratamento com os agonistas da dopamina, em acompanhamento a longo prazo.

Métodos. Estudo retrospectivo de estudo de série de casos. Foram considerados resistentes aos agonistas da dopamina, os pacientes que não normalizaram as concentrações sanguíneas de prolactina e não obtiveram redução de mais de 50% do volume tumoral, com a dose de no mínimo 2,0 mg de cabergolina por semana. Dez pacientes com diagnóstico de prolactinoma resistente à agonista de dopamina, sendo nove deles acompanhados na Clínica de Neurologia e Endocrinologia (CLINEN) e um no Hospital Universitário de Brasília.

Resultados. Três pacientes receberam tratamento com a bromocriptina antes de iniciar a cabergolina. Sete pacientes receberam tratamento com cabergolina exclusivamente. Na época do diagnóstico, as idades variaram de 11 a 62 anos. A prolactina inicial variou de 128 ng/mL a 14.992 ng/mL e na última avaliação variou de 4,1 ng/mL a 2169 ng/mL. As doses máximas por semana da cabergolina variaram de 2,5 mg a 4,5 mg. O tempo de acompanhamento variou de 3 anos a 17 anos. A normalização da prolactina aconteceu em duas mulheres e em dois homens. A regressão tumoral ocorreu em todos pacientes, mas o desaparecimento total do adenoma com a formação de sela vazia ocorreu em três pacientes. Três pacientes foram submetidos à cirurgia, mas somente uma mulher teve cura da doença.

Conclusão. Este estudo de série de casos sugere que os tumores com resistência aos agonistas da dopamina podem ser mais agressivos em homens do que em mulheres; que o tumor a longo prazo pode regredir com o continuar do tratamento com dose baixa ou alta de cabergolina, mesmo nos macroprolactinomas e o controle efetivo da prolactina ocorre em poucos pacientes.

Palavras-chave. Bromocriptina; cabergolina; dopamina; hiperprolactinemia; prolactinoma; resistência; tratamento.

ABSTRACT

Resistant prolactinoma to dopamine agonists: case series study.

Introduction. The preferential treatment of prolactinoma is with dopamine agonists because they have better results in controlling the disease than the tumor excision surgery. However, some few adenomas show resistance to treatment with dopamine agonists.

Objective. To evaluate the behavior of patients with prolactinoma resistant to treatment with dopamine agonists in long-term follow-up.

Methods. Retrospective study of case series study. Patients who did not normalize blood concentrations of prolactin and had no more than 50% reduction of tumoral volume, with the dose of at least 2.0 mg of cabergoline per week, were considered resistant to agonists. Ten patients with diagnosis of prolactinoma resistant to dopamine agonist, nine of them followed in the Clinic of Neurology and Endocrinology (CLINEN) and one at the University Hospital of Brasilia.

Results. Three patients received treatment with bromocriptine before starting the cabergoline. Seven patients received treatment with cabergoline exclusively. At the time of diagnosis, the ages ranged from 11 to 62 years old. The initial prolactin ranged from 128 ng/mL to 14.992 ng/mL and that last evaluation ranged from 4.1 ng/mL to 2.169 ng/mL. The maximum weekly doses of cabergoline ranged from 2.5 mg to 4.5 mg. The follow-up time ranged from 3 years to 17 years. The normalization of prolactin happened in two women and two men. The tumoral regression occurred in all patients, but the complete disappearance of the adenoma with empty sella formation occurred in three patients. Three patients were also submitted to a surgery, but only one woman had cure of the disease.

Conclusion. This case series study suggests that tumors resistant to dopamine agonists can be more aggressive in men than women; that the long-term tumor, even the macroprolactinomas, can regress with the continue treatment with low or high

doses of cabergoline, and that the control of prolactin can occur in a fraction of patients.

Keywords. Bromocriptine; cabergoline; dopamine; hyperprolactinemia; prolactinoma; resistance; treatment.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Concentrações sanguíneas da prolactina, dosagens de cabergolina e tempo de tratamento dos pacientes com resistência à cabergolina.....	40
Tabela 2- Comportamento da prolactina nos pacientes que usaram exclusivamente a cabergolina.....	41
Tabela 3- Comportamento do volume tumoral nos pacientes que usaram exclusivamente cabergolina.....	42
Tabela 4- Comportamento da prolactina nos pacientes que usaram bromocriptina e após a cabergolina.....	43
Tabela 5- Comportamento do volume tumoral nos pacientes que usaram bromocriptina e após a cabergolina.....	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina em resposta à cabergolina no caso 1.....	46
Figura 2 - Ressonância magnética de sela turca antes do início do tratamento com cabergolina no caso 1.....	47
Figura 3 - Ressonância magnética de sela turca 22 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 1.....	48
Figura 4 - Ressonância magnética de sela turca 45 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 1.....	49
Figura 5 - Ressonância magnética de sela turca 57 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 1.....	50
Figura 6 - Ressonância magnética de sela turca 114 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 1.....	51
Figura 7 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina com o uso da cabergolina no caso 2.....	54
Figura 8 - Ressonância magnética de sela turca antes do início do tratamento com cabergolina no caso 2.....	55
Figura 9 - Ressonância magnética de sela turca antes do início do tratamento com cabergolina no caso 2.....	56
Figura 10 - Ressonância magnética de sela turca antes do início do tratamento com cabergolina no caso 2.....	57
Figura 11 - Ressonância magnética de sela turca 57 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 2.....	58
Figura 12 - Ressonância magnética de sela turca 57 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 2.....	59

Figura 13 - Ressonância magnética de sela turca 57 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 2.....	60
Figura 14 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina com o uso da cabergolina no caso 3.....	62
Figura 15 - Ressonância magnética de sela turca antes do início do tratamento com cabergolina no caso 3.....	63
Figura 16 - Ressonância magnética de sela turca antes do início do tratamento com cabergolina no caso 3.....	64
Figura 17 - Ressonância magnética de sela turca antes do início do tratamento com cabergolina no caso 3.....	65
Figura 18 - Ressonância magnética de sela turca 39 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 3.....	66
Figura 19 - Ressonância magnética de sela turca 39 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 3.....	67
Figura 20 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina com o uso da cabergolina no caso 4.....	69
Figura 21 - Ressonância magnética de sela turca 54 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 4.....	70
Figura 22 - Ressonância magnética de sela turca 64 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 4.....	71
Figura 23 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina com o uso da cabergolina no caso 5.....	73
Figura 24 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina com o uso da cabergolina no caso 6.....	75
Figura 25 - Ressonância magnética de sela turca antes do início do tratamento com cabergolina no caso 6.....	76

Figura 26 - Ressonância magnética de sela turca antes do início do tratamento com cabergolina no caso 6.....	77
Figura 27 - Ressonância magnética de sela turca antes do início do tratamento com cabergolina no caso 6.....	78
Figura 28 - Ressonância magnética de sela turca 7 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 6.....	79
Figura 29 - Ressonância magnética de sela turca 7 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 6.....	80
Figura 30 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina com o uso da bromocriptina no caso 7.....	83
Figura 31 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina com o uso da cabergolina no caso 7.....	84
Figura 32 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina com o uso da bromocriptina no caso 8.....	86
Figura 33 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina com o uso da cabergolina no caso 8.....	87
Figura 34 - Ressonância magnética de sela turca antes do início do tratamento com a bromocriptina no caso 8.....	88
Figura 35 - Ressonância magnética de sela turca 9 meses após o início do tratamento com bromocriptina no caso 8.....	89
Figura 36 - Ressonância magnética de sela turca 41 meses após o início do tratamento com agonista da dopamina no caso 8.....	90
Figura 37 - Ressonância magnética de sela turca 124 meses após o início do tratamento com agonista da dopamina no caso 8.....	91
Figura 38 - Ressonância magnética de sela turca 167 meses após o início do tratamento com agonista da dopamina no caso 8.....	92

Figura 39 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina com o uso da bromocriptina no caso 9.....	95
Figura 40 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina com o uso da cabergolina no caso 9.....	96
Figura 41 - Ressonância magnética de sela turca 44 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 9.....	97
Figura 42 - Ressonância magnética de sela turca 126 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 9.....	98
Figura 43 - gráfico mostrando o comportamento da prolactina com o uso da cabergolina e após a cirurgia transesfenoidal no caso 10.....	100
Figura 44 - Ressonância magnética de sela turca antes do início do tratamento com cabergolina no caso 10.....	101
Figura 45 - Ressonância magnética de sela turca dezenove meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 10.....	102
Figura 46 - Ressonância magnética de sela turca 33 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 10.....	103
Figura 47 - Ressonância magnética de sela turca 33 meses após o início do tratamento com cabergolina no caso 10.....	104
Figura 48 - Ressonância magnética de sela turca 47 meses após o início do tratamento com cabergolina e dois meses antes da cirurgia transesfenoidal no caso 10.....	105
Figura 49 - Ressonância magnética de sela turca três meses após a cirurgia transesfenoidal no caso 10.....	106

LISTA DE ABREVIATURAS

FSHHormônio Folículo Estimulante

GH.....Hormônio de Crescimento

HDLLipoproteína de Alta Densidade

IGF-1.....Fator de Crescimento semelhante à Insulina

LDLLipoproteína de Baixa Densidade

LHHormônio Luteinizante

TSHHormônio Tiroestimulante

T4LTiroxina Livre

VLDLLipoproteína de Muito Baixa Densidade

VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS

Cortisol.....5 a 25 mcg/dL

Colesterol total.....inferior a 199 mg/dL

Estradiol.....Fase folicular: 9 a 22 pg/mL

Meio do ciclo: 83 a 689 pg/mL

Fase luteínica: 26 a 408 pg/mL

Fator de Crescimento Semelhante à Insulina.....11 anos: 111 a 561 ng/mL

12 anos: 143 a 693 ng/mL

13 anos: 183 a 850 ng/mL

14 anos: 220 a 972 ng/mL

15 anos: 237 a 996 ng/mL

16 anos: 226 a 903 ng/mL

17 anos: 193 a 731 ng/mL

18 anos: 163 a 584 ng/mL

19 anos: 141 a 483 ng/mL

20 anos: 127 a 424 ng/mL

21 a 25 anos: 116 a 358 ng/mL

26 a 30 anos: 117 a 329 ng/mL

31 a 35 anos: 115 a 307 ng/mL

36 a 40 anos: 109 a 284 ng/mL

41 a 45 anos: 101 a 267 ng/mL

	46 a 50 anos: 94 a 252 ng/mL
	51 a 55 anos: 87 a 238 ng/mL
	56 a 60 anos: 81 a 225 ng/mL
	61 a 65 anos: 75 a 212 ng/mL
	66 a 70 anos: 69 a 200 ng/mL
	71 a 75 anos: 64 a 188 ng/mL
	76 a 80 anos: 59 a 177 ng/mL
	81 a 85 anos: 55 a 166 ng/mL
Glicemia.....	70 a 99 mg/dL
Hormônio Folículo Estimulante.....	mulheres fase folicular: 4,0 a 13,0 mUI/mL
	meio do ciclo: 5,0 a 22,0 mUI/mL
	fase luteínica: 2,0 a 23 mUI/mL
	homens 1,0 a 8,0 mUI/mL
Hormônio Luteinizante.....	mulheres fase folicular: 1,0 a 18,0 mUI/mL
	meio do ciclo: 24 a 105 mUI/mL
	fase luteínica: 0,4 a 20 mUI/mL
	homens: 2,0 a 12 mUI/mL
Hormônio Tiroestimulante.....	0,35 a 5,5 mUI/mL
Lipoproteína de Alta Densidade.....	mulheres superior a 50 mg/dL
	homens superior a 40 mg/dL
Lipoproteína de baixa densidade.....	inferior a 130 mg/dL
Lipoproteína de Muito Baixa Densidade.....	inferior a 30 mg/dL

Macroprolactina.....	recuperação de mais de 65%
Prolactina.....	mulheres 1,9 a 25 ng/mL
	homens 2,5 a 17 ng/mL
Testosterona.....	homens 212 a 755 ng/dL
Tiroxina Livre.....	0,7 a 1,8 ng/dL

SUMÁRIO

RESUMO.....	vii.
ABSTRACT.....	ix.
LISTA DE TABELAS.....	xi.
LISTA DE FIGURAS.....	xii.
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xvi.
VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS.....	xvii.
1. INTRODUÇÃO.....	22.
1.1 Introdução.....	22.
1.2 Funções da prolactina.....	23.
1.3 Avaliação laboratorial da prolactina.....	24.
1.4 Manifestações Clínicas da hiperprolactinemia.....	24.
1.5 Prolactinomas.....	25.
1.6 Avaliação radiológica dos adenomas hipofisários.....	26.
1.7 Tratamento dos prolactinomas.....	27.
1.8 Resistência aos agonistas da dopamina.....	28.
1.9 Resistência tardia aos agonistas da dopamina.....	30.
1.10 Mecanismos de resistência aos agonistas da dopamina.....	31.
1.11 Efeitos colaterais associados aos agonistas da dopamina.....	31.
1.12 Outras modalidades de tratamento dos prolactinomas.....	33.
2. OBJETIVOS DO ESTUDO.....	35.
3. MÉTODOS.....	35.
4. RESULTADOS.....	37.
5. DESCRIÇÃO DOS CASOS.....	44.
5.1 Caso 1.....	44.
5.2 Caso 2.....	51.
5.3 Caso 3.....	60.

5.4 Caso 4.....	67.
5.5 Caso 5.....	71.
5.6 Caso 6.....	73.
5.7 Caso 7.....	80.
5.8 Caso 8.....	84.
5.9 Caso 9.....	92.
5.10 Caso 10.....	98.
6. DISCUSSÃO.....	107.
7. CONCLUSÃO.....	118.
8. REFERÊNCIAS.....	120.
9. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	131.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Introdução

A prolactina humana é um polipeptídeo constituído de 199 aminoácidos e que possui três pontes dissulfídicas intramoleculares.(1) Trata-se de hormônio heterogêneo, que apresenta três formas circulantes principais que são um monômero com peso molecular em torno de 23kDa, um dímero com peso molecular em torno de 48 a 56 kDa (a big prolactin) e a forma de alto peso molecular, com 150-170kDa (a big big prolactin), usualmente conhecida como macroprolactina.(2,3) A forma monomérica representa cerca de 80-90% da PRL total no soro de indivíduos normais e de pacientes com diagnóstico clínico e anatômico de prolactinoma.(2) O gene da prolactina está localizado no cromossoma 6, apresenta homologia com o GH e proteínas relacionadas ao lactogênio placentário, provavelmente por serem proveniente de um gene ancestral comum.(4,5)

A prolactina é hormônio produzido pelos lactotrofos hipofissários e existem várias substâncias que regulam a sua secreção por terem efeito inibitório ou estimulatório. (2) O efeito inibitório é exercido, principalmente, pela dopamina, produzida pelos núcleos arqueado e paraventricular do hipotálamo, que se liga aos receptores D2 localizados sobre os lactotrofos hipofisários.(6) A prolactina é também regulada por agentes que estimulam a sua secreção, entre eles a serotonina, o hormônio estimulador de tireotrofina, o estrógeno e os opiáceos.(7)

A prolactina exerce seus efeitos biológicos através da interação com o receptor de transmembrana, membro da superfamília de receptores de citocina tipo 1.(1) O gene do receptor da prolactina é um membro da superfamília de receptores citocina localizado no cromossoma 8. Ao interagir com seu receptor, alterações conformacionais ocorrerão dentro do mesmo com o objetivo de promover uma cascata de sinais intracelulares que se iniciam na porção citoplasmática do receptor de prolactina onde há o domínio BOX-1 rico em prolina - o sítio de acoplamento JAK-2 kinase. A prolactina ao ligar-se ao seu receptor promove dimerização do mesmo e ativação da JAK-2 que fosforila o receptor e se autofosforila em várias tirosinas. Essas

tirosinas, no complexo receptor-JAK2 (do inglês, Janus family of tyrosine kinase) formarão sítios de ligação para as proteínas de sinalização, destacando-se as STATs 1, STAT3 e principalmente a STAT 5 (do inglês, signal transducers and activators of transcription). Os dímeros STAT translocam-se para o núcleo e regularão a expressão de inúmeros genes.(9,10)

1.2.Funções da prolactina

A prolactina é necessária para a lactação. A sua concentração aumenta durante a gravidez, período em que a produção de leite é provavelmente inibida pela ação do estrógeno e da progesterona. Após o parto, ocorre a queda desses hormônios e a elevação da prolactina favorecerá a lactação. (14)

A prolactina desempenha um papel importante durante a resposta imunológica, afetando a proliferação e a diferenciação de muitas células do sistema imune. (15)

Recentemente, a prolactina vem sendo estudada como um possível marcador de desordens metabólicas. Em uma população europeia, foi observada correlação entre prolactina diminuída, obesidade, hiperglicemia e aumento do número de componentes da síndrome metabólica.(7) Acredita-se que sua concentração baixa pode ser um marcador de tônus serotoninérgico central diminuído e, reforçando essa hipótese, a resposta diminuída da prolactina aos agonistas 5-HT, tais como fenfluramina ou citalopram, é associada à síndrome metabólica, à inatividade física e a aterosclerose subclínica da artéria carótida.(16-18)

1.3 Avaliação laboratorial da prolactina

Os ensaios geralmente utilizados para a dosagem da prolactina são o imunorradiométrico e a quimioluminescência. (1) Em virtude da amostra ser avaliada com uma única diluição, concentrações extremamente elevadas da prolactina

podem impedir que os ensaios detectem a concentração verdadeira, resultando em valores falsamente diminuídos.(1,2) Esse fenômeno, denominado “efeito gancho”, pode resultar no falso diagnóstico de macroadenomas não-secretóres, quando na realidade, trata-se de macroadenomas secretóres de prolactina.(1) Portanto, diante de pacientes portadores de macroadenomas hipofisários e características clínicas de hiperprolactinemia, as amostras do soro deverão ser submetidas à diluição 1:100.(1,2)

Diante de um paciente com avaliação laboratorial que mostre hiperprolactinemia, é importante investigar a possibilidade de gestação, amamentação, o uso de substâncias que possam elevar a concentração sanguínea de prolactina, como por exemplo, estrógenos, anti-psicóticos, anti-depressivos, anti-hipertensivos, anti-convulsivantes e procinéticos.(1) As drogas como a cocaína e a marijuana, patologias como o hipotireoidismo, a insuficiência adrenal, a insuficiência renal e a cirrose hepática podem cursar com aumento da prolactina.(1,2) Os adenomas hipofisários não-secretóres ou outras massas paraselares podem causar hiperprolactinemia por compressão de haste hipofisária que impede a ação inibitória da dopamina hipotalâmica sobre a secreção de prolactina. (1,2)

1.4. Manifestações clínicas da hiperprolactinemia

A morbidade causada pelos prolactinomas é decorrente da hiperprolactinemia e da invasão local. A galactorreia e as manifestações de hipogonadismo como oligomenorreia, amenorreia, infertilidade, diminuição de libido, e disfunção erétil são manifestações específicas de hiperprolactinemia. As alterações neurológicas e oftalmológicas podem ser observadas em pacientes com macroprolactinomas. (2) Em homens, como existe frequência maior de macroadenomas, geralmente exibem ginecomastia, impotência, diminuição de libido e redução da função gonadal. (19)

Os pacientes com hiperprolactinemia frequentemente apresentam redução da densidade mineral óssea a qual esta relacionada a fraturas vertebrais em ambos os sexos. (20)

1.5. Prolactinomas

Prolactinomas são neoplasias benignas das células hipofisárias. (21) A etiopatogenia dos prolactinomas ainda não está bem esclarecida no que se refere à regulação hipotalâmica alterada causando hiperplasia de lactotrofos ou a uma simples mutação que promova a origem monoclonal desse tipo de tumor hipofisário.(22) Relataram o caso de uma paciente que apresentou-se inicialmente com microadenomas múltiplos que, posteriormente, evolui para macroprolactinoma durante a gestação, período no qual foi suspenso o uso do agonista da dopamina, o que sugere a origem policlonal dos prolactinomas.(21)

Em relação aos fatores de risco, experimentos com animais de laboratório, demonstraram que tumores hipofisários podem ser induzidos por estrógeno, porque os lactotrofos são sensíveis à ação mitogênica do estradiol. (23) Essa possibilidade torna-se evidente com os relatos de transsexuais que desenvolveram hiperprolactinemia ao receberem doses elevadas desse hormônio, assim como a evidência de formação do macroprolactinoma a partir do microprolactinoma durante terapia estrogênica. (24,25) Durante a gestação, há elevação do estrógeno, assim como do número de células secretoras de prolactina e da prolactina sérica. Portanto, em humanos, estrógeno parece aumentar fatores de risco para prolactinomas. (23)

Os adenomas hipofisários representam 10-15% das neoplasias intracranianas primárias. (22, 26-28). Os tumores hipofisários podem ser secretores de hormônios ativos ou não secretores, caracterizados por não secretarem hormônios ou secretarem hormônios que sejam inativos. (23) Os prolactinomas representam, aproximadamente, 40% de todos os tumores hipofisários e em 95% dos casos são microadenomas. (29) A prevalência de prolactinomas clinicamente aparente varia de 6–10 por 100.000 e a aproximadamente 50 por 100.000.(30, 31). Na população geral prolactinomas são encontrados em 1: 2.800 homens e em 1: 1.050 mulheres. (32)

Os microprolactinomas são lesões com diâmetro menor que 10 mm e, nesses casos, a dosagem de prolactina, usualmente, está entre 100-200 ng/mL, algumas vezes abaixo de 100 ng/mL, e, em casos excepcionais igual ou maior que

500 ng/mL. (3, 33) Os macroprolactinomas são lesões com diâmetro igual ou maior que 10 mm e a hiperprolactinemia é geralmente proporcional ao volume tumoral. (3) A concentração de prolactina acima de 500 ng/mL é compatível com diagnóstico de macroprolactinoma. (34) Embora a concentração de prolactina acima de 250 ng/mL sugira prolactinoma, drogas como a risperidona e a metoclopramida podem causar elevações da prolactina acima de 200 ng/mL em pacientes sem evidência de adenoma. (3) É importante considerar que diante de um macroadenoma hipofisário com dosagem de prolactina abaixo de 200 ng/mL, a hiperprolactinemia é possivelmente decorrente pela compressão tumoral da haste hipofisária ou da circulação portal que impede o tônus inibitório da dopamina sobre os lactotrofos hipofisários. (35)

1.6. Avaliação radiológica dos adenomas hipofisários

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são os exames de imagem utilizados capazes de identificar macro e microadenomas hipofisários. É importante considerar que em 10% da população poderá ser identificado microadenoma hipofisário sem significado patológico. (2) A classificação radiológica SISAP avalia a extensão e a penetração dos adenomas hipofisários em estruturas adjacentes da região selar, e classifica esses tumores em adenomas suprasellar, infrasellar, parasellar, anterior and posterior. (36)

1.7. Tratamento dos prolactinomas

O tratamento dos prolactinomas com os agonistas da dopamina, tais como a bromocriptina e a cabergolina é baseado na expressão do subtipo D2 de receptor de dopamina expresso nas células desses tumores hipofisários. Esses receptores são alvo farmacológico dessas medicações. (37) A dopamina, ao ligar-se

aos receptores D2, causará diminuição do metabolismo celular, diminuição da transcrição do gene da prolactina, redução do volume e morte celular. (38)

O tratamento dos prolactinomas está indicado com o objetivo de corrigir o hipogonadismo, restaurar as deficiências hormonais e aliviar os efeitos de massa no local. (29) Apenas 5-7% dos microprolactinomas não tratados evoluirão para macroprolactinomas, os restantes permanecem inalterados. (39) Em decorrência dessa observação, pacientes com microprolactinomas não requerem tratamento para prevenção de crescimento tumoral e indivíduos assintomáticos que não desejam fertilidade também não necessitam tratamento. (29) Os agonistas da dopamina constituem o tratamento de escolha para o tratamento de prolactinomas. (40). A maioria dos prolactinomas é sensível a essas drogas e a resolução bioquímica é usualmente associada a redução no tamanho do tumor. (21) A bromocriptina atua em receptores de dopamina D1 e D2 e vem sendo utilizada desde 1985. (41) Outro agonista da dopamina específico para receptores D2 é a cabergolina, mais potente, demonstra maior eficácia terapêutica, e apresenta maior tempo de ação. (42, 43)

A bromocriptina poderá ser iniciada com a dose diária de 1,25 mg com aumento gradual para minimizar o risco de eventos adversos, podendo ser atingida a dose máxima de 2,5 mg três vezes ao dia. (1)

A cabergolina é geralmente iniciada na dose de 0,25-0,5 mg por semana, o aumento da dose acontece em intervalos a cada 2 a 3 meses, sendo a dose máxima administrada são 3,5 mg por semana e é geralmente fracionada em uma a duas vezes por semana. (44) Esse esquema de administração da cabergolina é permitido graças à sua meia vida prolongada (43 h) no soro comparada à bromocriptina, o que permite normalização da hiperprolactinemia na maioria dos pacientes com hiperprolactinemia tumoral e não tumoral. (42)

Os agonistas da dopamina promovem normalização da prolactina sérica e redução do volume tumoral em 90% dos indivíduos tratados. (40) No estudo multicêntrico brasileiro, a cabergolina normalizou a prolactina em 81,9% dos pacientes, enquanto a bromocriptina em 67,1% deles. Além disso, a cabergolina induziu a diminuição mais significativa do tumor e desaparecimento completo da massa tumoral. (34) No trabalho de Delgrange e colaboradores, 83% dos pacientes

com macroprolactinoma normalizaram a prolactina com dose de cabergolina inferior a 1,5 mg/semana. (45) Um estudo multicêntrico randomizado com 459 indivíduos do sexo feminino mostrou que a cabergolina é mais efetiva e melhor tolerada comparada à bromocriptina. (42)

A normalização da prolactina ocorreu em 60-90% dos pacientes tratados com bromocriptina no estudo de Johnston e colaboradores (46, 47, 42) e, em 73–96% dos pacientes tratados com cabergolina. (42, 48-52)

1.8. Resistência aos agonistas da dopamina

Os agonistas da dopamina podem ter impacto variável com relação à redução do volume tumoral e a diminuição da concentração de prolactina. Enquanto em alguns pacientes a prolactina normaliza sem que aconteça alteração no tamanho do tumor, também em raras circunstâncias o volume tumoral pode reduzir sem haver alterações na concentração de prolactina. (29)

Embora ainda não haja um consenso quanto à definição de resistência aos agonistas da dopamina, essa pode ser considerada se não ocorrer normalização da prolactina e/ ou diminuição do volume tumoral acima de 50% em relação ao volume inicial após três meses de tratamento ou a não redução da prolactina acima de 50% em relação à sua concentração inicial. (53, 54)

Michael e colaboradores consideram que ambos os critérios, ou seja, a não normalização da prolactina ou a não diminuição do volume tumoral maior que 50% no decorrer de três meses de uso de dose semanal máxima de 3,5 mg de cabergolina deverão ser incluídos na definição de resistência aos agonistas da dopamina. (38)

A resistência à bromocriptina é classicamente definida como a falta de normalização da concentração de prolactina a despeito do uso de dose igual ou maior que 15 mg ao dia desse medicamento, durante, no mínimo, três meses consecutivos. (55-57). O conceito de resistência à cabergolina é utilizado se não

ocorre normalização da prolactina com a dose de 1,5 a 2,0 mg por semana, por um período de tres meses. (45, 48)

Delgrange e colaboradores sugerem que o termo resistência aos agonistas de dopamina só deveria ser aplicado aos indivíduos que requerem dose de cabergolina acima de 1,5 mg por semana, pois a maioria dos macroprolactinomas submetidos ao tratamento com cabergolina são adequadamente controlados com a dose menor ou igual a 1,5 mg, por semana. (45)

Michael e colaboradores consideram que a resistência aos agonistas da dopamina só deveria ser definida caso haja falência ao tratamento com doses acima de 3,5 mg semanais de cabergolina, durante período mínimo de três meses. Isso porque há eficácia comprovada ao usar cabergolina na dose de até 3,5 mg por semana para tratar prolactinomas considerados previamente resistentes à bromocriptina e a doses baixas de cabergolina. (38)

Um percentual de pacientes é diagnosticado com resistência primária aos agonistas da dopamina, 11% daqueles tratados com cabergolina e 24% dos que são tratados com bromocriptina. (22) No estudo multicêntrico brasileiro, com 388 pacientes portadores de prolactinomas tratados com agonistas da dopamina, a resistência à droga foi observada em 10% dos pacientes tratados com cabergolina e em 18,4% daqueles tratados com bromocriptina. (34)

A prolactina elevada, tumores muito grandes e a idade avançada correlacionam com invasão tumoral em seio cavernoso. (58) A invasão de seio cavernoso por prolactinoma é frequentemente considerada um marcador de agressividade tumoral com atipia celular pronunciada e elevado índice proliferativo Ki-67. (59) Os tumores que invadem o seio cavernoso apresentam maior possibilidade de resistência aos agonistas da dopamina. (61) No trabalho de Delgrange e colaboradores, os pacientes com invasão de seio cavernoso tiveram um risco dez vezes mais elevado de resistência ao tratamento medicamentoso. Os pacientes que responderam à cabergolina necessitaram de dose mais elevada do medicamento, comparado aos indivíduos com tumor, sem invasão de seio cavernoso.

Embora exista maior possibilidade de resistência à bromocriptina comparado à cabergolina, a maioria dos pacientes resistentes à bromocriptina, respondem à cabergolina. (62) Além disso, o tratamento com cabergolina oferece maior possibilidade de remissão permanente após a retirada da medicação, comparada à chance de remissão quando se utiliza a bromocriptina. (63)

Em pacientes com prolactinomas parcialmente resistentes aos agonistas da dopamina, o aumento gradual da dose da medicação é uma das possibilidades a serem utilizadas. (20) Ono e colaboradores utilizaram dose individualizada de cabergolina e conseguiram obter a normalização da concentração de prolactina em 96,2% dos pacientes considerados previamente resistentes a doses habituais de bromocriptina e de cabergolina após um ano de tratamento ao utilizarem a dose de até 12 mg por semana de cabergolina. (44)

1.9. Resistência tardia aos agonistas da dopamina

Existe, também, a descrição de casos de resistência secundária ou adquirida em pacientes com prolactinomas que responderam inicialmente ao tratamento com agonistas da dopamina e, alguns anos após, foi observada a elevação da prolactina e o aumento do volume tumoral. (64) Behan e colaboradores descreveram um caso de resistência secundária verdadeira aos agonistas da dopamina. A paciente apresentou queda significativa da concentração de prolactina com involução tumoral e, alguns anos mais tarde, mesmo tomando doses elevadas de cabergolina houve aumento da prolactina e reexpansão tumoral. Segundo o autor, existem mais quatro casos de resistência secundária verdadeira aos agonistas da dopamina. (40) O primeiro foi descrito por Breidahl que relatou o caso de um homem de 47 anos que foi tratado com bromocriptina 15 mg ao dia e obteve boa resposta terapêutica após dez meses de uso da droga, tendo havido diminuição da prolactina e diminuição do volume tumoral. Após esse período, a prolactina sérica aumentou e houve reexpansão tumoral, mesmo com o uso de 40 mg ao dia de bromocriptina. Ele foi submetido a ressecção tumoral e a cultura de células demonstrou a resistência à bromocriptina. (65)

Delgrange e colaboradores descreveram um caso de macroprolactinoma invasivo que havia respondido à bromocriptina durante um período de cinco anos. Após houve elevação da prolactina a despeito de uso regular da medicação. A mudança para a cabergolina proporcionou controle da concentração de prolactina. (64) A resistência tardia à cabergolina foi descrita em dois casos de microprolactinomas em indivíduos do sexo feminino. Em ambos os casos, houve a transformação em macroprolactinomas que necessitaram de intervenção cirúrgica. Os achados histológicos mostraram que não havia transformação maligna em nenhum deles. (66)

1.10. Mecanismos de resistência aos agonistas da dopamina

Os mecanismos de resistência secundária aos agonistas da dopamina ainda não foram elucidados. (40) Em relação aos mecanismos de resistência primária, estudos mostram expressão reduzida de receptores de dopamina D2. (68) Existem duas isoformas de receptor D2 de dopamina, a isoforma curta e a longa. Vem sendo mostrado que a proporção de isoformas curtas de D2 é menor nos tumores resistentes aos agonistas da dopamina. (22)

1.11. Efeitos colaterais associados aos agonistas da dopamina

Aproximadamente, 3% dos indivíduos que usam cabergolina e 12 % dos usuários de bromocriptina têm efeitos colaterais que impedem o uso adequado do fármaco e a resposta efetiva. (67) Entre os efeitos colaterais estão as náuseas, cefaleia, fadiga, hipotensão ortostática e depressão. (68)

Ainda é motivo de discussão se a cabergolina é associada a um risco de valvulopatia clinicamente significativa em pacientes com prolactinomas. (69) Estudo recente mostrou que, embora agonistas da dopamina tem sido associados a um risco aumentado de doença valvar clinicamente relevante, em indivíduos com

doença de Parkinson, essa complicação não foi evidenciada em indivíduos com diagnóstico de hiperprolactinemia. (70) Com relação à valvulopatia descrita em pacientes com doença de Parkinson que receberam tratamento com doses elevadas de cabergolina, excedendo 3 mg/d (21 mg/sem), (71, 72) nos pacientes com prolactinoma a dose máxima de cabergolina foi 12 mg/sem, e triagem ecocardiográfica revelou que nenhum dos pacientes apresentaram qualquer valvulopatia clinicamente significativa.(44) Quanto à cabergolina, vários estudos demonstram que o uso de doses menores ou iguais a 2 mg por semana em pacientes com prolactinomas não oferece risco de anormalidade valvular cardíaca. (73, 74)

A maioria dos pacientes com prolactinomas responde a dose semanal de 2 mg de cabergolina, entretanto 15 a 20 % podem requerer doses mais elevadas para atingir controle. (29, 44, 45, 62) Nesses casos recomendam ecocardiograma anual para pacientes que excedem essa dose semanal. (29)

A cabergolina parece ser segura para pacientes portadores de hiperprolactinemia, entretanto vigilância ecocardiográfica deve ser realizada, especialmente para pacientes resistentes que necessitem altas doses de cabergolina por um longo período de tempo. (44) Os pacientes que necessitam de dose elevada de cabergolina, maior que 3 mg por semana, por períodos prolongados, a ecocardiografia pode ser necessária para avaliar anormalidades valvulares, entretanto pacientes que recebam doses de cabergolina de 1 a 2 mg por semana, provavelmente, não necessitarão triagem ecocardiográfica regularmente. (37)

A dose acumulativa de cabergolina em alguns estudos usada para o tratamento da doença de Parkinson varia entre 2.600 e 6.700 mg, enquanto no tratamento de prolactinomas, a dose acumulativa varia de 200-500 mg e, provavelmente, a dose acumulativa elevada de cabergolina é a responsável pela doença valvar cardíaca em pacientes com doença de Parkinson, complicação não verificada em pacientes com prolactinoma que recebem essa medicação. (75)

Notavelmente, apenas dois estudos prospectivos investigaram o efeito do tratamento de longo prazo com a cabergolina sobre o risco de valvulopatia em pacientes com prolactinomas. Ambos demonstraram não haver risco aumentado de

valvulopatia cardíaca. (37, 69 76). Nesses dois estudos de dois e cinco anos de duração a dose acumulativa de cabergolina foi 48 mg (2 anos) e 149 mg (5 anos), respectivamente. (69, 76)

A doença valvular cardíaca em pacientes portadores de doença de Parkinson tratados com agonistas da dopamina derivados do ergot é relatada como uma consequência da ativação dos receptores de serotonina 5-HT_{2B} expressos nos fibroblastos das valvas cardíacas. (77) Enquanto a cabergolina é um potente agonista dos receptores 5-HT_{2B}, a bromocriptina é antagonista desse receptor. (78) Entretanto, em estudo recente, a bromocriptina foi associada à fibrose valvular subclínica e, portanto, pode não ser uma alternativa segura para pacientes em uso de cabergolina com anormalidade valvar preexistente ou recém-diagnosticada. (79) Nesse trabalho, os autores recomendam exame ecocardiográfico antes e periodicamente durante o uso de agonistas da dopamina que agem como agonistas parciais ou totais dos receptores 5-hydroxytryptamine 2B, a cabergolina e a bromocriptina.

1.12. Outras modalidades de tratamento dos prolactinomas

A maioria dos prolactinomas responde aos agonistas da dopamina. (80) Entretanto, intolerância ou refratariedade a essas drogas pode tornar necessária outras estratégias terapêuticas que incluem a cirurgia, a radioterapia e a radiocirurgia. (68) Diante de indicação cirúrgica, a abordagem transesfenoidal é a opção para um pequeno número de pacientes que não toleram ou que são completamente resistentes à terapia com agonistas da dopamina. (29) Os prolactinomas que não respondem aos agonistas da dopamina, localizados exclusivamente na sela turca são usualmente referidos à abordagem cirúrgica transesfenoidal. (81, 82) Entretanto lesões que envolvem o seio cavernoso, tecido ósseo e dural podem não permitir ressecção completa porque aumenta a possibilidade de complicações, tais como lesão da artéria carótida interna, sangramento do plexo venoso e lesão de pares cranianos. (83)

A prolactina elevada, tumores muito grandes e idade avançada correlacionam com invasão tumoral em seio cavernoso. (58) Esses achados correlacionam-se com ressecção cirúrgica incompleta. (83) A invasão de seio cavernoso correlaciona com a resistência aos agonistas da dopamina. (61) Assim sendo, pacientes com prolactinoma que mostrem resistência ou intolerância aos agonistas da dopamina ou aqueles que possuem tumores invasivos sem resposta aos agonistas dopaminérgicos são candidatos a radioterapia externa ou a radiocirurgia estereotáxica. (84) A radioterapia é recomendada como opção de terceira linha no tratamento de prolactinomas resistentes. A sua ação é lenta, o controle do volume tumoral é inefetivo em 10% dos casos e o controle bioquímico é atingido em somente 50-70%. (80) Além de ser relativamente contra-indicada em tumores próximo ao quiasma óptico ou para pacientes com defeito persistente do campo visual, a radioterapia pode causar complicações, entre elas hipopituitarismo, lesão do nervo óptico e malignidade secundária. (85, 86)

A radiocirurgia *gamma knife* é procedimento que oferece menos risco a longo prazo comparado à radioterapia convencional. No estudo de Or Cohen-Inbar e colaboradores foram analisados os resultados e prognóstico de pacientes com prolactinomas refratários ao tratamento clínico e cirúrgico e que foram submetidos à radiocirurgia *gamma knife*. A remissão endócrina, considerada quando o paciente mantinha concentração normal de prolactina sem a utilização de agonista da dopamina foi atingida em 50 % dos pacientes e hipopituitarismo ocorreu em 30,3% deles. Portanto, essa pode ser considerada uma possibilidade terapêutica para casos refratários ao tratamento clínico e cirúrgico. (83)

Outra possibilidade é a temozolomida, um agente quimioterápico, que vem sendo utilizado para o tratamento de adenomas e carcinomas hipofisários agressivos, incluindo prolactinomas que não responderam ao tratamento convencional. Na literatura foram relatados vinte casos de prolactinomas tratados com temozolamida e quinze mostraram resposta adequada à temozolamida. Esses autores sugerem que temozolamida seja considerada uma alternativa no tratamento de casos selecionados de prolactinomas refratários à terapia habitual. (80)

2 – OBJETIVOS DO ESTUDO

PRIMÁRIOS

O objetivo do trabalho foi descrever uma série de casos de dez pacientes portadores de prolactinoma resistentes à cabergolina, sendo que três deles também usaram bromocriptina previamente sem obter resposta clínica satisfatória.

SECUNDÁRIOS

- 1) Avaliar as características clínicas e laboratoriais destes pacientes.
- 2) Avaliar os efeitos do uso prolongado da cabergolina no tratamento do tumor.
- 3) Analisar fatores que possam estar relacionados com esse fenômeno.

3 - MÉTODOS

Dez pacientes com diagnóstico de prolactinoma resistente à agonista de dopamina, sendo nove deles acompanhados na Clínica de Neurologia e Endocrinologia (CLINEN) e um no Hospital Universitário de Brasília. Sete receberam tratamento com a cabergolina e três receberam inicialmente bromocriptina e depois cabergolina. Os pacientes foram examinados regularmente, a estatura, o peso corporal e a pressão arterial registrados.

Foram considerados resistentes à cabergolina, os pacientes que não normalizaram as concentrações sanguíneas de prolactina e não tiveram redução de mais de 50% do volume tumoral, com a dose de no mínimo 2,0 mg do medicamento cabergolina por semana. (73, 87, 88) Todos os pacientes ao serem questionados, referiram o uso regular do agonista dopaminérgico prescrito na dose preconizada.

As avaliações hormonais e metabólicas foram realizadas no sangue colhido em veia antecubital, após jejum noturno de 10 a 12 horas. A prolactina foi

determinada por imunoensaio quimioluminométrico/Immulite 2000 (valor normal = masculino 2,5 a 17 ng/mL e feminino 1,9 a 25 ng/mL) e a pesquisa de macroprolactina foi realizada pelo método de precipitação com polietilenoglicol e considerou-se a sua não presença quando ocorreu recuperação de mais de 65%. O IGF-1 foi avaliado por quimioluminescência (valores normais conforme a faixa etária). O FSH foi dosado por quimioluminescência (valores normais = 1,0 a 8,0 mIU/mL para homens e para as mulheres na fase folicular do ciclo de 4,0 a 13,0 mIU/mL, no meio do ciclo 5,0 a 22,0 mIU/mL e na fase luteínica 2,0 a 13,0 mIU/mL), o LH por quimioluminescência (valor normal = 2,0 a 12,0 mIU/mL para homens e para a mulher na fase folicular do ciclo 1,0 a 18,0 mIU/mL, no meio do ciclo 24,0 a 105,0 mIU/mL e na fase luteínica 0,4 a 20,0 mIU/mL), o estradiol por quimioluminescência (valor normal = fase folicular 9 a 221 pg/mL, no meio do ciclo 83 a 689 pg/mL, na fase luteínica 26 a 408 pg/mL), a testosterona por quimioluminescência (valor normal = 212 a 755 ng/dL para homens), TSH por quimioluminescência (valor normal = 0,35 a 5,5 uIU/mL), T4L por quimioluminescência (valor normal = 0,7 a 1,8 ng/dL) e cortisol por quimioluminescência (valor normal = 5 a 25 mcg/dL). A glicemia, colesterol total, HDL, LDL, VLDL-colesterol e triglicerídeos foram dosados por kit comercial.

Os diagnósticos de deficiências hormonais foram realizados com as avaliações clínica e laboratorial. Para o cortisol, valores menores de 6 mcg/dL ou uso de corticoide exógeno para reposição hormonal. Para a função tireoidiana, valores menores de 1,0 ng/dL de tiroxina livre ou reposição com L-tiroxina. Para deficiência testicular, a dosagem de testosterona total abaixo de 300 ng/dL, em duas ocasiões, sintomas de diminuição da libido e disfunção erétil ou em reposição de testosterona. Para a deficiência ovariana, valores abaixo dos valores de referência para o ciclo menstrual ou para as mulheres menopausadas.

Em relação à classificação do tumor pela ressonância magnética foi usada a classificação de Edal e colaboradores de 1997. (36)

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Clínica Verhum, Brasília-DF. Todos concordaram em que seus dados fossem avaliados e apresentados pelos pesquisadores após lerem o Termo de esclarecimento livre e esclarecido.

4- RESULTADOS:

Sete pacientes (casos 1 a 6) receberam tratamento com o agonista da dopamina, cabergolina, exclusivamente.

Três pacientes (casos 7, 8 e 9) receberam inicialmente bromocriptina e posteriormente essa medicação foi substituída pela cabergolina.

Três pacientes (casos 8, 9 e 10) foram também submetidos à cirurgia. O caso 8 teve abordagem cirúrgica transcraniana inicial, tendo sido realizada biópsia da lesão e, após, iniciou-se tratamento com o agonista da dopamina, a bromocriptina que posteriormente foi substituída por cabergolina. O caso 9 foi submetido ao tratamento com bromocriptina, depois passou a utilizar a cabergolina, e posteriormente foi submetido à cirurgia transesfenoidal e, em seguida, à radioterapia.

O caso 10 foi tratado exclusivamente com a cabergolina e após seis anos foi submetida à cirurgia transesfenoidal.

Com relação à dosagem de prolactina:

Três pacientes (casos 1, 2 e 9) não normalizaram a concentração em nenhum momento do acompanhamento. Os casos 1 e 9 usaram cabergolina nas doses que variaram de 1,5 a 3,5 mg por semana e o caso 2 usou cabergolina na dose que variou de 1,0 a 3,5 mg por semana.

Três pacientes (casos 3, 4 e 6) obtiveram normalização da prolactina com o uso da cabergolina. A dose de cabergolina utilizada pelo caso 3 variou de 1,5 a 3,0 mg por semana, pelo caso 4 variou de 1,5 a 2,5 mg por semana e pelo caso 6 variou de 1,0 a 3,5 mg por semana.

Três pacientes (casos 5, 7 e 8) não normalizaram a concentração da prolactina, mas obtiveram redução importante durante o período de acompanhamento. O caso 5 usou cabergolina na dose que variou de 1,5 a 2,0 mg por semana. O caso 7 usou cabergolina na dose que variou de 1,0 a 2,5 mg por

semana. O caso 8 usou cabergolina na dose que variou de 1,0 a 4,5 mg por semana.

Uma paciente (caso 10) não obteve normalização da prolactina com a utilização da cabergolina nas doses que variaram de 2,0 a 3,5 mg por semana.

Com relação à redução do volume tumoral:

Quatro pacientes (casos 1, 5, 6 e 8) apresentaram redução expressiva do adenoma hipofisário, mas ainda persiste imagem tumoral na avaliação por ressonância magnética da sela turca.

Um paciente (caso 3) teve diminuição da massa tumoral inferior a 50% da massa tumoral inicial.

Três pacientes (casos 2, 4 e 7) apresentaram redução gradativa do volume tumoral com posterior desaparecimento do tumor e evolução para sela vazia.

Uma paciente (caso 10) não apresentou redução do adenoma hipofisário e foi submetida a exérese do tumor por cirurgia transesfenoidal.

Um paciente (caso 9) obteve diminuição do adenoma hipofisário ao utilizar agonistas da dopamina, entretanto a redução tumoral foi mais evidente após se submeter a cirurgia transesfenoidal e a radioterapia.

Com relação à função hipofisária:

Um paciente (caso 1) apresentou-se ao diagnóstico com quadro de panhipopituitarismo caracterizado por deficiência gonadotrófica, tireotrófica e corticotrófica. Após um ano houve recuperação do eixo corticotrófico.

Um paciente (caso 2) apresentou deficiência do eixo gonadotrófico ao diagnóstico e, não houve recuperação em nenhuma fase do tratamento.

Três pacientes (casos 3, 4 e 5) apresentaram deficiência do eixo gonadotrófico ao diagnóstico. O caso 3 recuperou o eixo gonadotrófico aos 12 meses, o caso 4 aos 36 meses e o caso 5 aos 24 meses de tratamento.

Uma paciente (caso 6) apresentou função hipofisária normal em todo o acompanhamento.

Uma paciente (caso 7) apresentou deficiência do eixo gonadotrófico e tireotrófico. A recuperação do eixo gonadotrófico aconteceu aos 28 meses de tratamento, entretanto não houve recuperação do eixo tireotrófico.

Um paciente (caso 8) apresentou deficiência do eixo somatotrófico aos 14 anos de idade. Aos 28 anos foi verificada recuperação do funcionamento desse eixo.

Um paciente (caso 9) apresentou a função hipofisária normal, mas 36 meses após o início do tratamento foi evidenciado hipogonadismo hipogonadotrófico.

Uma paciente (caso 10) apresentou deficiência do eixo gonadotrófico e a recuperação da função gonadal ocorreu após a realização da ressecção transesfenoidal.

A pesquisa de macroprolactina foi realizada em todos os pacientes e foi negativa.

O resumo clínico e laboratorial de todos os pacientes está mostrado na tabela abaixo:

Tabela 1

Casos	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7†	8‡	9§	10
Idade (anos)	54	62	60	19	20	15	22	11	50	22
Sexo	Masc	Masc	Masc	Masc	Fem	Fem	Fem	Masc	Masc	Fem
Prolactina (ng/mL)										
Inicial	1.947	14.992	7.300	5.793	510	128	430	2.400	2.600	659
Mínima	331	484	3,45	16,47	31,9	8	29,65	44,57	765	185
Final	410	2.169	7,1	16,47	32	18	29,65	44,57	765	367
Cabergolina (mg/semana)										
Inicial	1,5	1,0	3,0	1,5	1,5	1,5	1,0	1,0	1,5	2,0
Máxima	3,5	3,5	3	2,5	2,5	3,5	2,5	4,5	3,5	3,5
Final	3,5	2,0	1,5	2,5	2,5	2,0	1,5	4,5	3,5	-----
Tempo de tratamento (anos)¶	11 anos e 4 meses	13 anos e 6 meses	2 anos e 11 meses	4 anos e 10 meses	3 anos e 7 meses	3 anos	16 anos e 9 meses	14 anos e 11 meses	11 anos e 2 meses	7 anos e 4 meses

Concentrações sanguíneas da prolactina, dosagens da cabergolina e tempo de tratamento dos pacientes.

* pacientes que utilizaram cabergolina.

† paciente iniciou o tratamento com a bromocriptina e depois com a cabergolina.

‡ paciente submetido a cirurgia transcraniana, iniciou o tratamento com a bromocriptina e após com a cabergolina.

§ paciente usou cabergolina e depois foi submetida à ressecção transesfenoidal e à radioterapia.

¶ paciente usou cabergolina e após foi submetida à ressecção transesfenoidal.

¶¶ tempo total de tratamento.

O resumo do comportamento da prolactina dos pacientes que utilizaram cabergolina está mostrado na tabela abaixo:

Tabela 2

Casos	1*	2*	3‡	4‡	5*	6§	10*
Normalização da prolactina	–	–	12 meses	58 meses	–	6, 9, 15 e 36 Meses	–

Normalização da prolactina nos pacientes que utilizaram cabergolina.

*pacientes que não obtiveram normalização da prolactina.

‡paciente que normalizou a prolactina aos 12 meses de tratamento.

‡paciente que normalizou a prolactina aos 58 meses de tratamento.

§paciente que normalizou a prolactina aos 6, 9, 15 e 36 meses de tratamento.

O resumo do comportamento do volume tumoral nos pacientes que utilizaram cabergolina está mostrado na tabela abaixo:

Tabela 3

Casos	1*	2†	3‡	4†	5*	6*	10§
Redução volume tumoral	↓ (>50%)	↓ Sela vazia	↓ (< 50%)	↓ Sela vazia	↓ (>50%)	↓ > 50% (7 meses)	s/↓

Redução do volume tumoral nos pacientes que utilizaram a cabergolina.

*pacientes que obtiveram redução acima de 50% do volume tumoral.

†pacientes que evoluíram para sela vazia.

‡paciente que obtiveram redução abaixo de 50% do volume tumoral.

§paciente que não obteve nenhuma redução do volume tumoral.

O resumo do comportamento da prolactina nos pacientes que utilizaram bromocriptina e após a cabergolina está mostrado na tabela abaixo:

Tabela 4

Casos	7*	8*	9*
Normalização da prolactina	–	–	–

*pacientes não obtiveram normalização da prolactina em nenhum momento do tratamento

O resumo do comportamento do volume tumoral nos pacientes que utilizaram bromocriptina e após a cabergolina está mostrado na tabela abaixo:

Tabela 5

Casos	7*	8†	9‡
Redução do volume tumoral	↓ Sela vazia	↓ Massa Cística	Massa tumoral volumosa 6 anos

*paciente com adenoma hipofisário que evoluiu para sela vazia.

†paciente com adenoma hipofisário que evoluiu para massa cística.

‡paciente com adenoma que persistiu com massa tumoral volumosa aos 6 anos de tratamento.

5. DESCRIÇÃO DOS CASOS

5.1 - Caso 1:

Paciente do sexo masculino, branco, 54 anos. Segundo a esposa, apresentava diminuição da libido e lentidão do raciocínio há seis anos, com piora há quatro anos. Não referia queixas visuais ou cefaleia. A estatura era 1,70 m e o peso era 68 kg, com IMC de 23,5 kg/m². Apresentava palidez cutâneo-mucosa, pele seca, unhas fracas e quebradiças. A pressão arterial era 90 x 60 mmHg. A avaliação hormonal inicial mostrou a dosagem de prolactina de 1.947 ng/mL, o LH 1,6 mUI/mL, o FSH 1,3 mUI/mL, a testosterona 258 ng/dL, o cortisol 1 mcg/dL, o TSH 3,62 mUI/mL, o T4L 1 ng/dL. A dosagem do IGF -1 estava 98,6 ng/mL, normal para a faixa etária do paciente. A ressonância magnética da sela turca mostrou adenoma hipofisário conforme descrito na figura 2. A campimetria inicial estava normal.

Foi iniciado o tratamento com a cabergolina, com aumento gradativo até 1,5 mg por semana, prednisona 5 mg pela manhã e levo-tiroxina 75 mcg ao dia. Apesar da constatação de deficiência do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, o paciente não quis iniciar a reposição com testosterona porque queria avaliar se o tratamento do excesso de prolactina poderia reverter à situação. As avaliações da prolactina em resposta à cabergolina estão apresentadas na figura 1. Após quatro meses do início do tratamento com a cabergolina, 1,5 mg por semana, a dosagem da prolactina estava 540 ng/mL. Após 12 e 24 meses a dosagem de prolactina estava 970 ng/mL e 778 ng/mL, respectivamente. A dose de cabergolina foi aumentada para 2,0 mg por semana e a diminuição máxima da prolactina ocorreu aos 73 meses após o início do tratamento, momento em que a dosagem estava 331 ng/mL. Nessa ocasião a dose de cabergolina foi aumentada para 3,5 mg por semana e na última avaliação, quando o paciente completou 136 meses de tratamento, o que corresponde a 11 anos e quatro meses de tratamento com a cabergolina, a dosagem de prolactina estava 410 ng/mL. Portanto, em nenhum momento ocorreu normalização da concentração de prolactina.

Após quatro meses do início do acompanhamento, a dosagem de testosterona estava 186 ng/dL e foi iniciada a reposição com propionato de

testosterona, fempropionato de testosterona, isocaproato de testosterona, decanoato de testosterona intramuscular a cada 21 dias e o paciente relatou melhora da disfunção sexual. Após início da reposição de testosterona, a dosagem de testosterona variou de 471 a 598 ng/dL. O PSA sempre esteve abaixo de 2,53 ng/mL. A dose de L-tiroxina variou de 75 a 100 mcg diariamente. Durante o acompanhamento, o TSH variou de < 0,01 mU/mL a 3,62 mU/mL e o T4 livre entre 0,9 a 1,4 ng/dL. Em relação ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a reavaliação após um ano, mostrou as dosagens de cortisol de 13 mcg/dL e o ACTH 28,4 pg/mL o que mostra recuperação da produção de cortisol, permitindo a suspensão da prednisona. A dosagem de IGF-1 variou de 89,9 a 126 ng/ml, resultados considerados normais para a faixa etária do paciente. Desde o início do tratamento com a cabergolina e as reposições hormonais, observou-se melhora do raciocínio, da pele seca e pálida, tornou-se mais ativo, inclusive com o hábito de praticar corrida de rua quase diariamente.

Em relação às avaliações metabólicas a dosagem do colesterol variou de 176 a 307 mg/dL, o HDL 34 a 61 mg/dL, o LDL 128 a 232 mg/dL, o VLDL 13,8 a 18 mg/dL, os triglicérides 69 a 104 mg/dL e o ácido úrico de 8,1 a 9,6 mg/dL. A glicemia, ureia, creatinina, as funções hepática e renal foram sempre normais.

A evolução das imagens de ressonância magnética de sela turca realizadas aos 22, 45, 57 e 114 meses de tratamento estão apresentadas nas figuras 3 a 6.

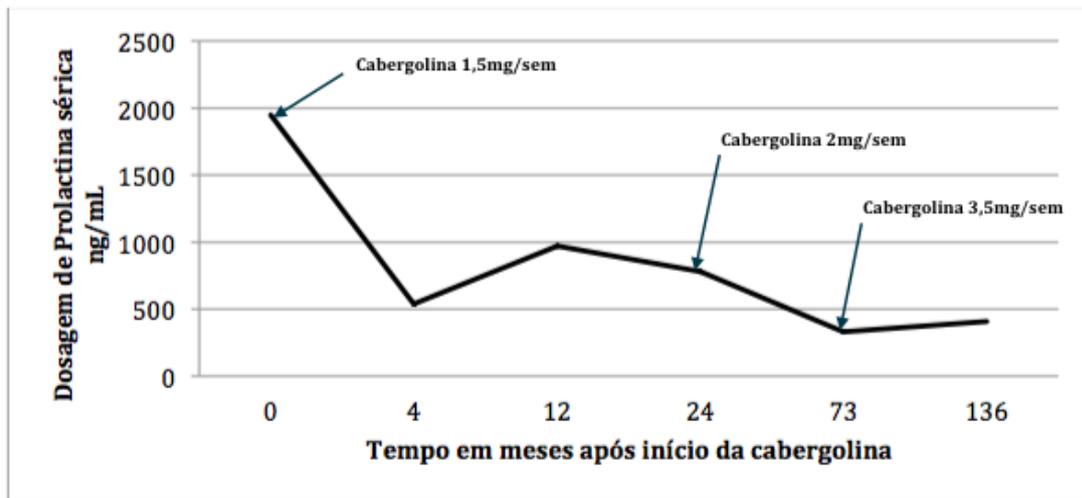


Figura 1 Comportamento da prolactina em resposta à cabergolina utilizada por um período de 136 meses. Em nenhum momento observou-se a normalização da prolactina.



Figura 2. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com captação heterogênea de contraste, antes do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra adenoma hipofisário que invade seios cavernosos bilateralmente e comprime o quiasma óptico.

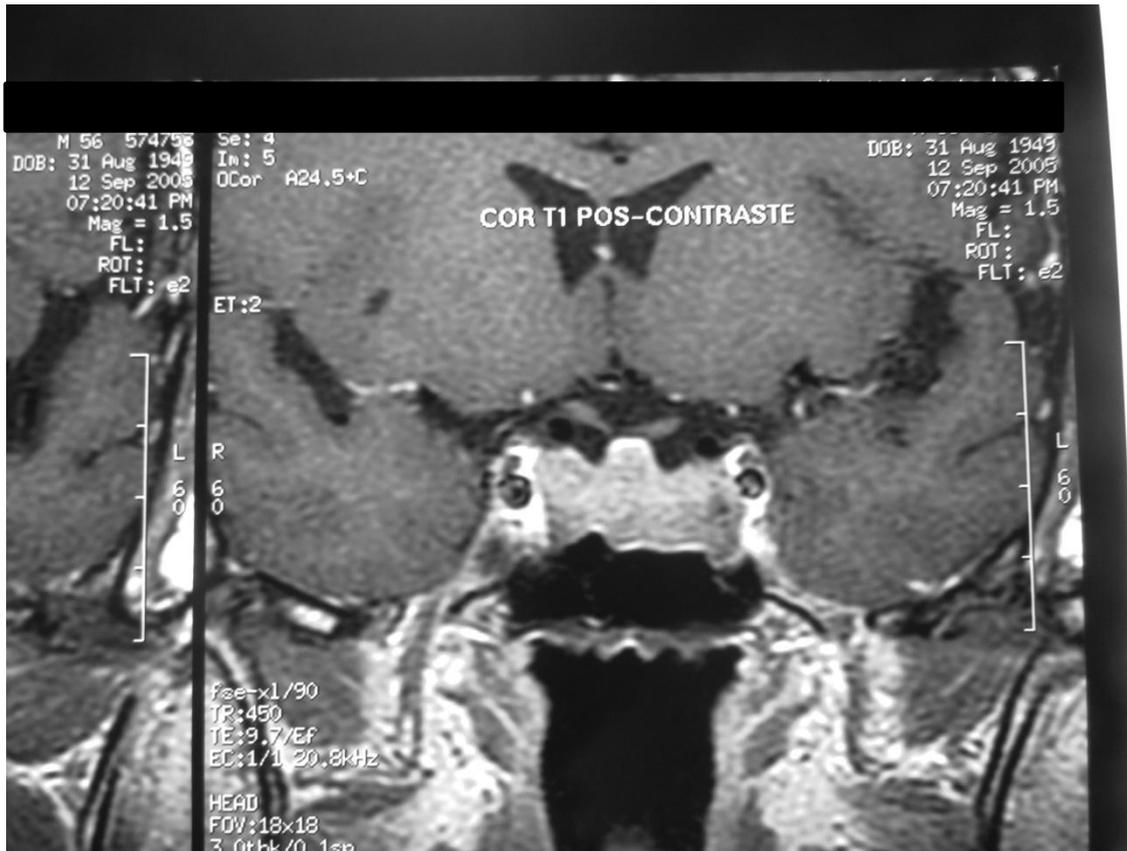


Figura 3. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com captação heterogênea de contraste, após 22 meses do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra redução do tamanho do adenoma hipofisário, mas que ainda invade os seios cavernosos bilateralmente e com diminuição da expansão supraselar.

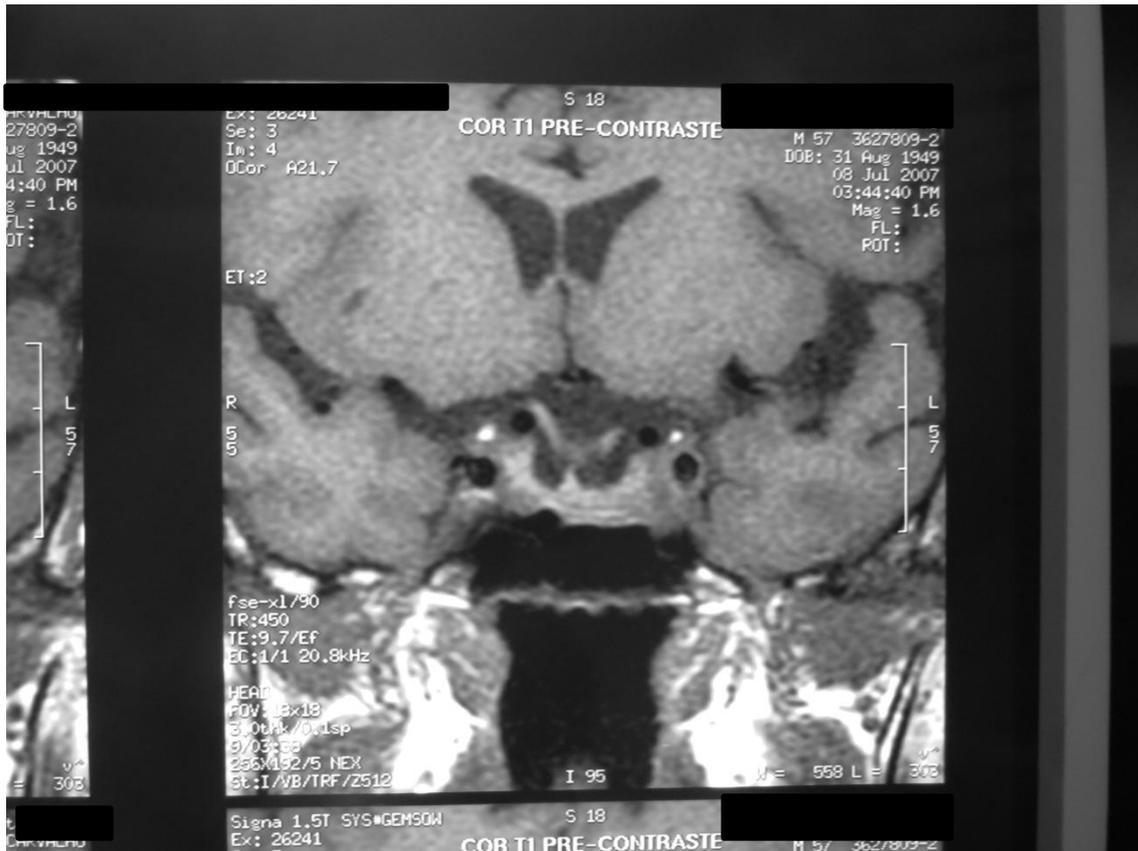


Figura 4. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, sem contraste, após 45 meses do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra redução do tamanho do adenoma hipofisário, mas que ainda invade os seios cavernosos principalmente à esquerda e com diminuição da expansão supraselar, e com invaginação do quiasma óptico.

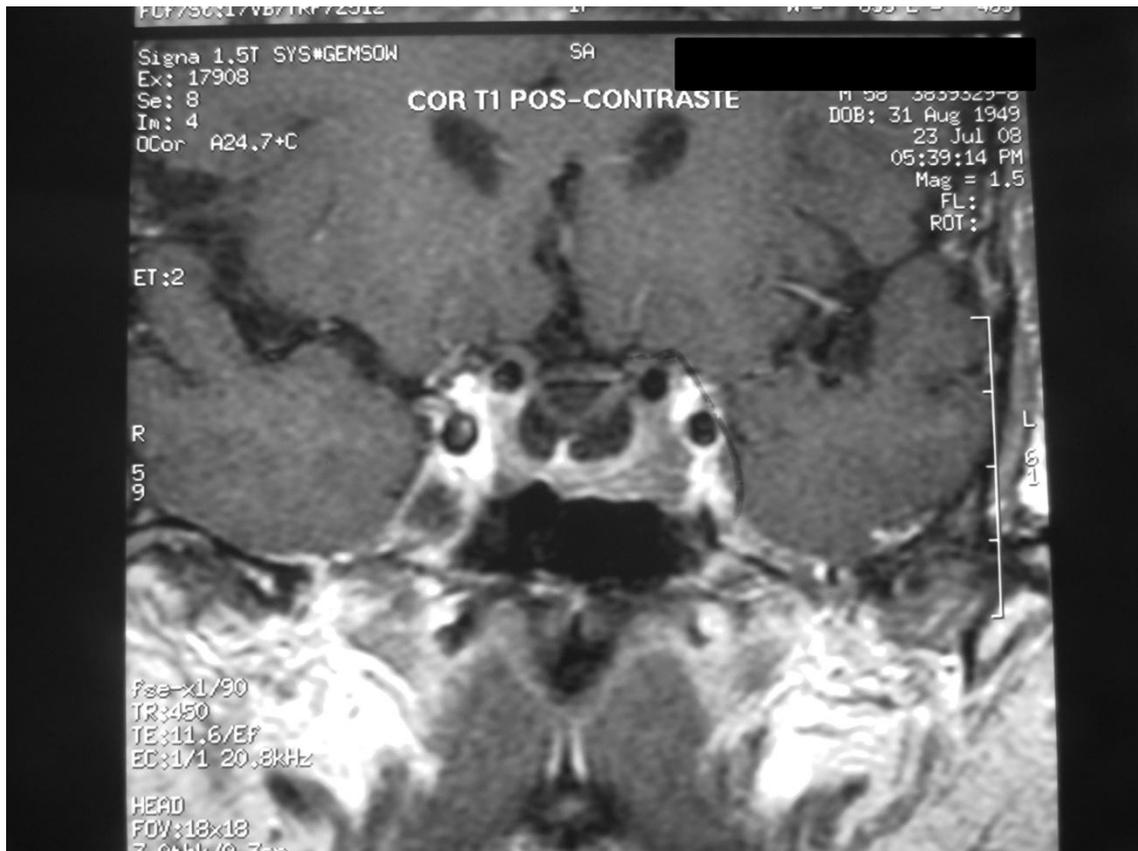


Figura 5. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com captação heterogênea de contraste, após 57 meses do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra redução do tamanho do adenoma hipofisário, mas que ainda invade os seios cavernosos principalmente à esquerda e com diminuição da expansão supraselar, e com invaginação do quiasma óptico.

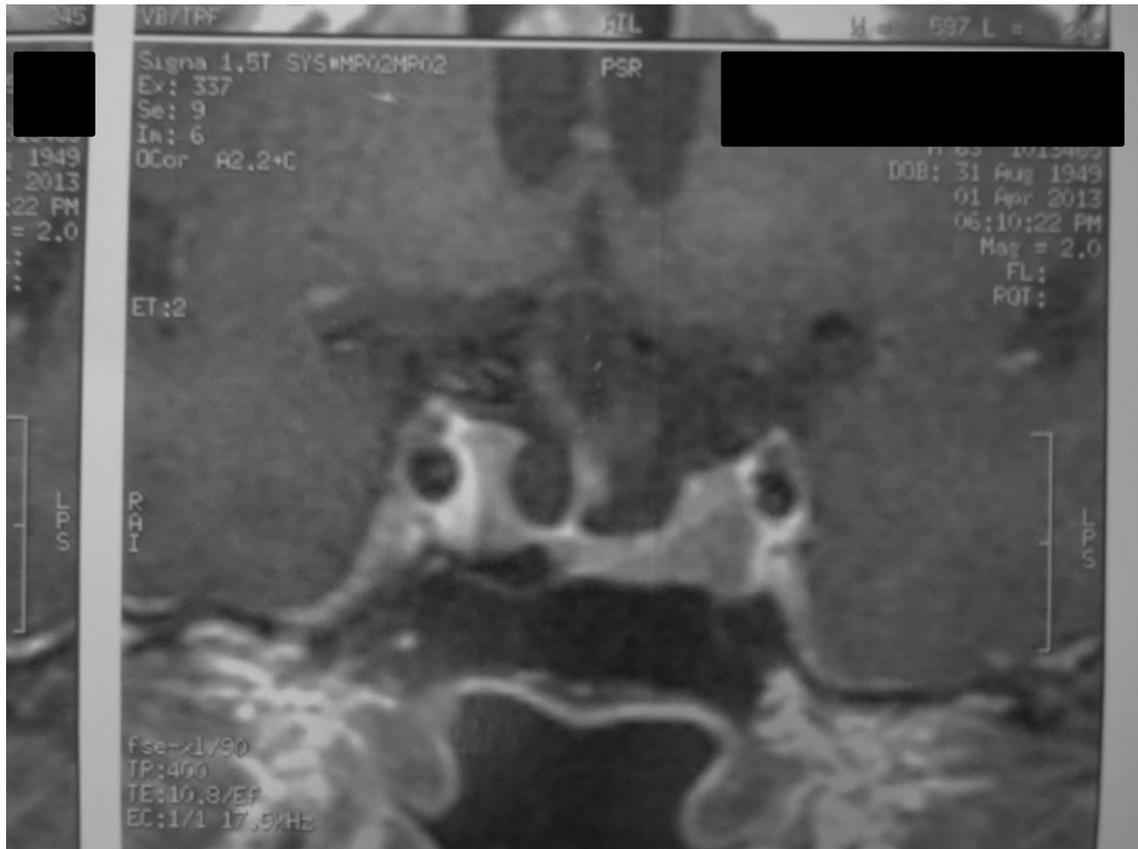


Figura 6. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com captação heterogênea de contraste, após 114 meses do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra redução do tamanho do adenoma hipofisário, mas que ainda invade os seios cavernosos principalmente à esquerda e com diminuição da expansão supraselar, e com invaginação do quiasma óptico.

5.2 - Caso 2:

Paciente do sexo masculino, branco, 62 anos. Portador de diabetes melito tipo 2, dislipidemia, doença coronariana com antecedente de angioplastia coronariana, valvulopatia múltipla, hipertensão arterial sistêmica, transtorno psiquiátrico e hematoma subdural crônico à esquerda. Em exames pré-operatórios para drenagem de hematoma subdural, foi submetido à ressonância magnética que constatou grande lesão tumoral sólida, na região hipotálamo-hipofisária, conforme descrito nas figuras 8 a 10. Ao interrogatório sistemático, referiu diminuição de libido e impotência

sexual há 14 anos. Negava queixas visuais, era praticante de tiro ao alvo e a campimetria foi normal. A estatura era 1,67 m, o peso 71,5 kg, com IMC = 25 kg/m². Apresentava sopro sistólico pancardíaco +++/4+. A pressão arterial estava 130 x 90 mmHg. A avaliação hormonal inicial mostrou a dosagem de prolactina de 14.992 ng/mL, o FSH 1,84 mIU/mL, o LH 1,2 mIU/mL, a testosterona total 260 ng/dL, o TSH 0,71 mIU/mL, o T4 livre 1,2 ng/dL e o cortisol às 8 h 25 mcg/dL. A dosagem de IGF1 estava 181 ng/mL, normal para a faixa etária. O ecocardiódoppler mostrou dupla lesão da válvula aórtica com predomínio da estenose, hipertensão ventricular esquerda concêntrica com função sistólica global e segmentar normais, e, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

Foi iniciado tratamento com a cabergolina, com aumento gradativo até 1,0 mg por semana. As avaliações da prolactina em resposta à cabergolina estão apresentadas na figura 7. Após dois meses a dosagem da prolactina estava 1.712 ng/mL. A cabergolina foi aumentada para 1,5 mg por semana e dois meses após houve diminuição da prolactina para 646 ng/mL. Oito meses após o início do tratamento, a prolactina estava 2.372 ng/mL. Perdeu o acompanhamento por 48 meses e, por decisão própria, fez uso de cabergolina 3,5 mg por semana. Retornou, e a dosagem da prolactina aos 52 meses de tratamento estava 840 ng/mL. Na ocasião, a dose de cabergolina foi diminuída para 2,0 mg por semana. Aos 72 e 95 meses do início do tratamento, a prolactina estava 1.049 ng/mL e 484 ng/mL, respectivamente. A dosagem da prolactina aos 111 meses de tratamento estava 4.401 ng/mL e aos 148 meses 1.445 ng/mL. Na última avaliação, quando o paciente completou 162 meses de seguimento, o que corresponde a 13 anos e seis meses de uso da cabergolina, a dosagem de prolactina estava 2.169 ng/mL. Em nenhum momento, ocorreu normalização da concentração de prolactina.

Após quatro meses do início do tratamento, o paciente manteve queixa de impotência sexual. A avaliação da função gonadal sem reposição hormonal, mostrou a testosterona variando de 241 a 280 ng/dL, o FSH 1,84 a 3,78 mIU/mL, o LH 1,2 a 3,49 mIU/mL, e, foi iniciada a reposição com propionato de testosterona, fempropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona. O paciente observou melhora da disfunção sexual. Após o início da reposição hormonal a dosagem de testosterona variou de 480 a 670 ng/dL, o FSH de <0,07 a 3,78 mIU/mL, e o LH de <0,07 a 3,49 mIU/mL. A avaliação da função

tiroidiana mostrou TSH variando de 1,54 a 1,86 mUI/mL, o T4 livre de 0,94 a 1,1 ng/dL. A avaliação da função da supra-renal também mostrou cortisol às 8 horas variando de 16,3 a 25 mcg/dl.

Em relação às avaliações metabólicas a glicemia em jejum variou de 115 a 194 mg/dL, a hemoglobina glicada de 6,0% e 7,8%, o colesterol total de 113 a 178 mg/dL, o HDL de 34 a 40 mg/dL, o LDL de 68 a 79 mg/dL, o VLDL de 23 a 28 mg/dL e os triglicérides de 119 a 138 mg/dL. O cálcio, fósforo, PTH, a ureia, creatinina, o ácido úrico, as funções hepática e renal estavam normais.

Além da cabergolina, o paciente usa hidroclorotiazida, losartana, nifedipino, bisoprolol, indapamida, cloreto de potássio, aspirina, rosuvastatina.

As imagens de ressonância magnética realizadas aos 57 meses após o início do tratamento estão apresentadas nas figuras 11 a 13. A ressonância magnética de sela turca realizada oito anos após o início da cabergolina mostrava alteração de sinal comprometendo difusamente o corpo do esfenóide que é marcadamente hipointenso em T1 e com intensa impregnação pelo gadolínio, comprometendo todo o clivus, com discreto abaulamento da face pontina do clivus, envolvendo todo o contorno inferior e lateral da hipófise e também os segmentos intracavernosos das artérias carótidas internas, sem efeito expansivo significativo, com aspecto neoplásico. Observa-se também hematoma intraparenquimatoso no lobo temporal esquerdo.

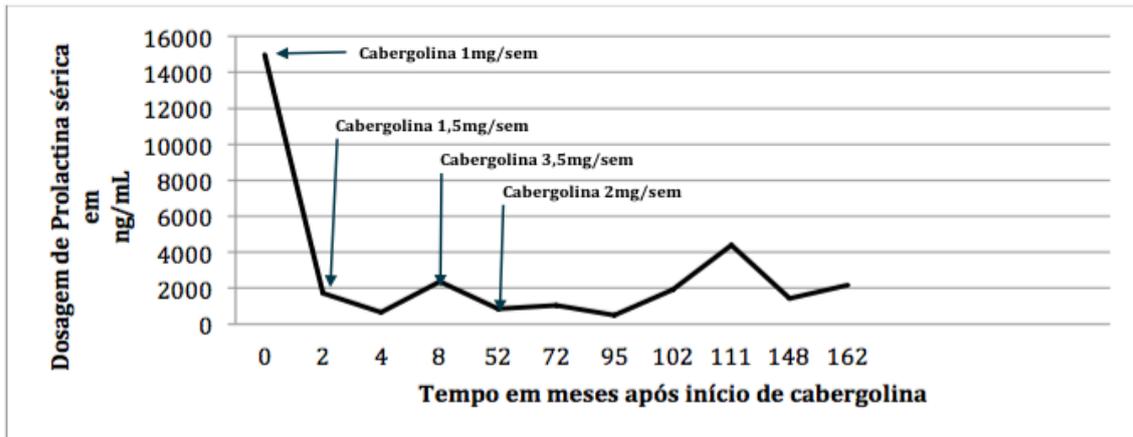


Figura 7. Comportamento da prolactina em resposta à cabergolina utilizada por 162 meses. Observa-se que ocorreu diminuição significativa da prolactina com a dose de cabergolina 1,0 mg por semana, mas sem normalização das concentrações sanguíneas. Essas não se normalizaram com dose de 3,5 mg por semana, utilizada por 44 semanas, e permaneceu elevada até a última dosagem de prolactina realizada aos 162 meses.



Figura 8. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, sem contraste, antes do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra adenoma hipofisário com invasão total do seio esfenoidal e dos seios cavernosos de ambos os lados, medindo 4,0 x 2,5 cm. Observa-se, também imagem do hematoma subdural crônico no lado esquerdo do cérebro.



Figura 9. Ressonância magnética de sela turca em T1, em perfil, com captação heterogênea de contraste, antes do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra adenoma hipofisário com invasão total do seio esfenoidal, com compressão do quiasma óptico e invasão de área nasal.



Figura 10. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, sem contraste, antes do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra adenoma hipofisário com invasão total do seio esfenoidal e dos seios cavernosos de ambos os lados, medindo 4,0 x 2,5 cm. Observa-se, também imagem do hematoma subdural crônico no lado esquerdo do cérebro.

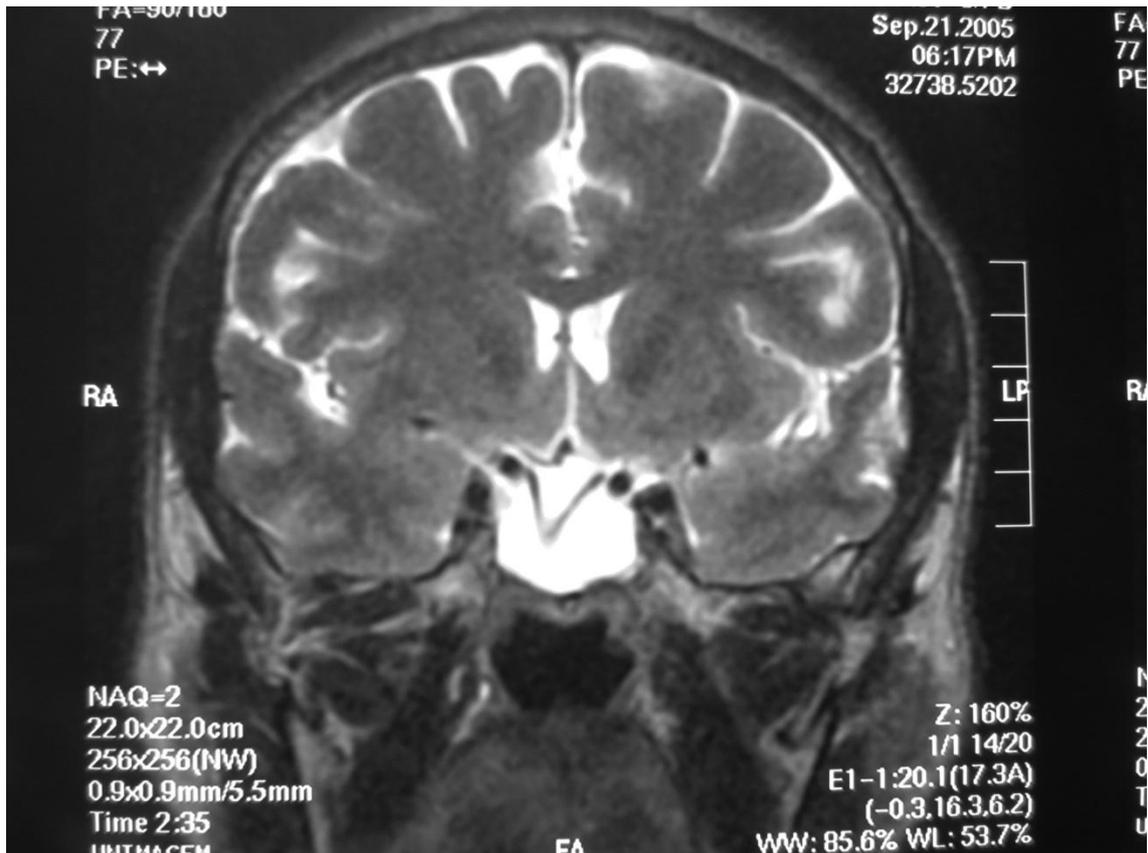


Figura 11. Ressonância magnética de sela turca em T2, coronal, sem contraste, após 57 meses do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra redução do adenoma hipofisário, com aumento da cisterna supraselar e invaginação do quiasma óptico.

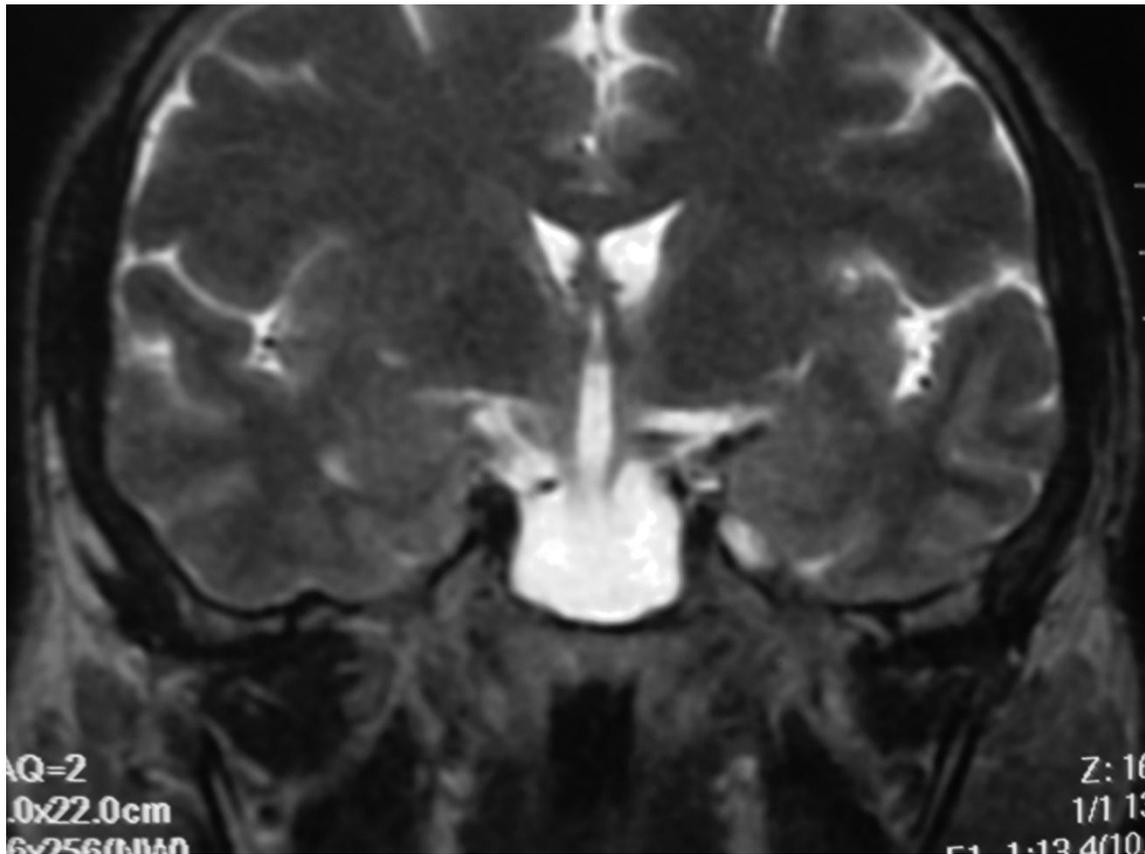


Figura 12. Ressonância magnética de sela turca em T2, coronal, sem contraste, após 57 meses do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra redução do adenoma hipofisário, com aumento da cisterna supraselar.



Figura 13. Ressonância magnética de sela turca em T1, em perfil, com contraste, após 57 meses do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra redução do adenoma hipofisário, com aumento da cisterna supraselar.

5.3 - Caso 3:

Paciente do sexo masculino, branco, 60 anos. Portador de hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito. Referiu ter sofrido acidente vascular cerebral, e, na ocasião, submeteu-se à tomografia computadorizada de crânio que mostrou tumor na hipófise. Ao interrogatório sistemático, informou que nos últimos 10 anos apresentou aumento gradativo de peso, dificuldade de ereção e diminuição da libido. Na avaliação inicial, a estatura era 1,65 m, o peso 93 kg, com IMC de 34,1 kg/m². A pressão arterial estava 120 x 80 mmHg. As dosagens hormonais mostraram prolactina de 7.300 ng/mL, o FSH 6,61 mIU/mL, o LH 3,7 mIU/mL, a testosterona 120 ng/dL, o TSH 3,85 uIU/mL, o T4L 1,1 ng/dL, o cortisol 12,92 mcg/dL. O IGF1 estava 217 ng/mL, considerado normal para a faixa etária. A ressonância magnética de sela turca mostrou adenoma hipofisário conforme descrito nas figuras 15 a 17.

Foi iniciada a cabergolina, com aumento progressivo até a dose máxima de 3.0 mg por semana. As avaliações da prolactina em resposta ao tratamento com a cabergolina estão apresentadas na figura 14. Após um mês do início do tratamento, a dosagem da prolactina estava 223 ng/mL e a dose da medicação foi mantida. Após quatro meses a dosagem de prolactina estava 21,6 ng/mL e a dose de cabergolina foi diminuída para 1,5 mg por semana. As dosagens da prolactina aos doze meses de tratamento foi 3,45 ng/mL, aos 17 meses 3,63 ng/mL e aos 26 meses 4,1 ng/mL. Na última avaliação, quando o paciente completou 35 meses de acompanhamento, o que corresponde a 2 anos e 11 meses de uso da cabergolina, a dosagem da prolactina estava 7,1 ng/mL. A normalização da prolactina ocorreu aos 12 meses de tratamento e permaneceu até a última avaliação. Apesar da normalização da prolactina, o paciente manteve queixas de dificuldade de ereção e diminuição da libido. A avaliação da função gonadal sem a reposição hormonal mostrou que a testosterona variou de 120,9 ng/dL a 284 ng/dL, o FSH de 6,61 a 12,8 mIU/mL e o LH de 3,7 a 8,1 mIU/mL. Então, doze meses após início do tratamento com a cabergolina, foi iniciada a reposição com undecilato de testosterona, a qual vem usando irregularmente e a dosagem de testosterona variou de 271 a 347,9 ng/dL, o FSH de < 0,07 a 22,9 mIU/mL e o LH de <0,07 a 6,2 mIU/mL. O PSA sempre esteve abaixo de 1,7 ng/mL. A avaliação da função tireoidiana foi normal com TSH variando de 1,1 a 3,85 mUI/mL e o T4 livre de 1,1 a 1,26 ng/dL. A avaliação da função da supra-renal mostrou cortisol às 8 horas que variou de 12,92 a 24,8 mcg/dL.

Em relação às avaliações metabólicas a glicemia em jejum variou de 87 a 103 mg/dL, a hemoglobina glicada de 5,5 a 6,2%, o colesterol total de 180 a 213 mg/dL, o HDL de 58 a 63 mg/dL, o LDL de 100 a 129 mg/dL, o VLDL de 21 a 32 mg/dL, os triglicérides de 54 a 102 mg/dL. O cálcio, fósforo, PTH, a ureia, creatinina, o ácido úrico, as funções hepática e renal estavam normais. Além da cabergolina, o paciente faz uso de losartana, metformina e anlodipino.

Desde o quadro de AVC, o paciente mudou seus hábitos alimentares e iniciou programa de atividade física regular, perdendo peso gradativamente e há três anos mantém peso estável e o IMC atual é de 25,7 kg/m².

As imagens de ressonância magnética da sela turca realizada aos 39 meses após o início do tratamento estão apresentadas nas figuras 18 e 19.

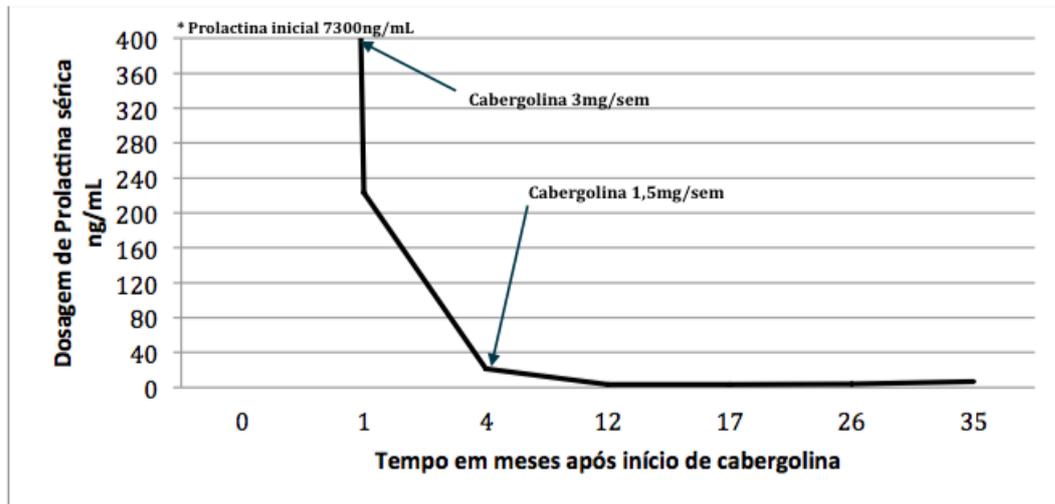


Figura 14. Comportamento da prolactina em resposta à cabergolina utilizada por um período de 35 meses. Observa-se que a normalização da prolactina ocorreu aos 12 meses do tratamento e manteve-se dentro dos valores normais para o sexo masculino.

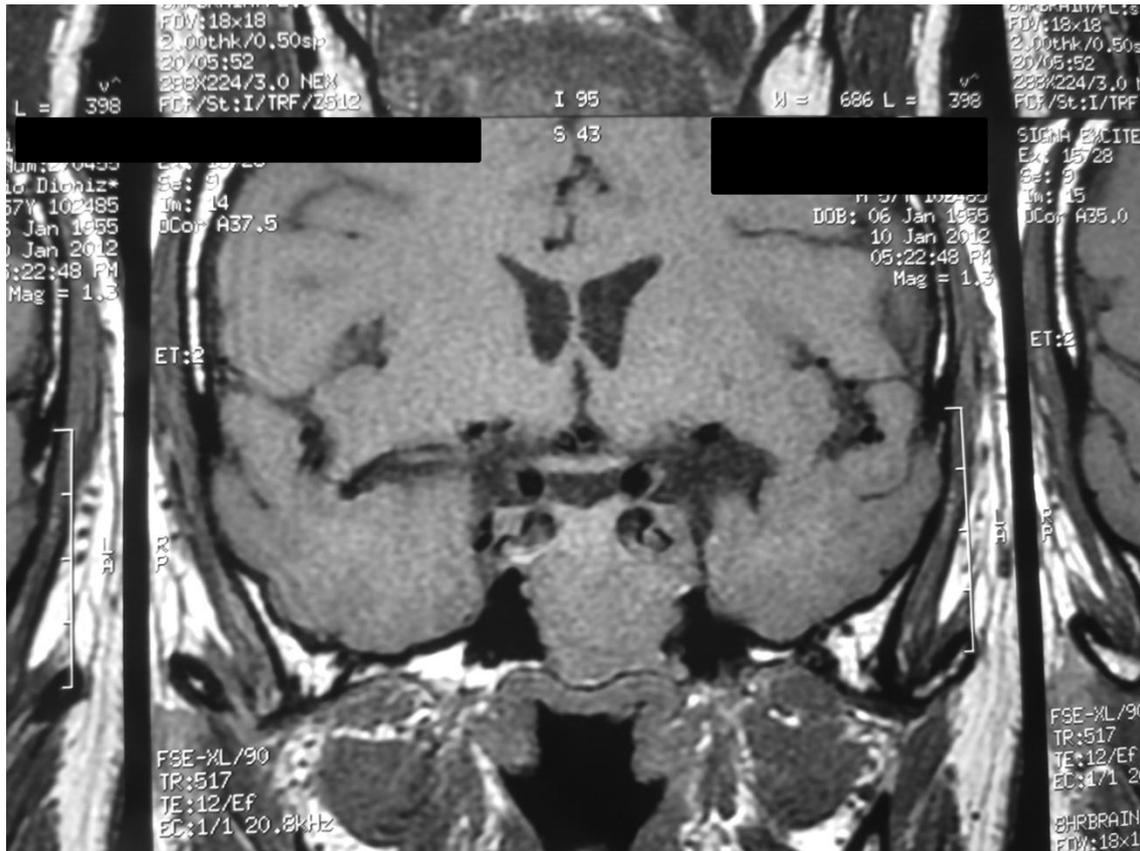


Figura 15. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, sem contraste, antes do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra adenoma hipofisário com invasão do seio cavernoso de ambos os lados, notadamente à esquerda e invadindo totalmente o seio esfenoidal e sem expansão suprassellar.

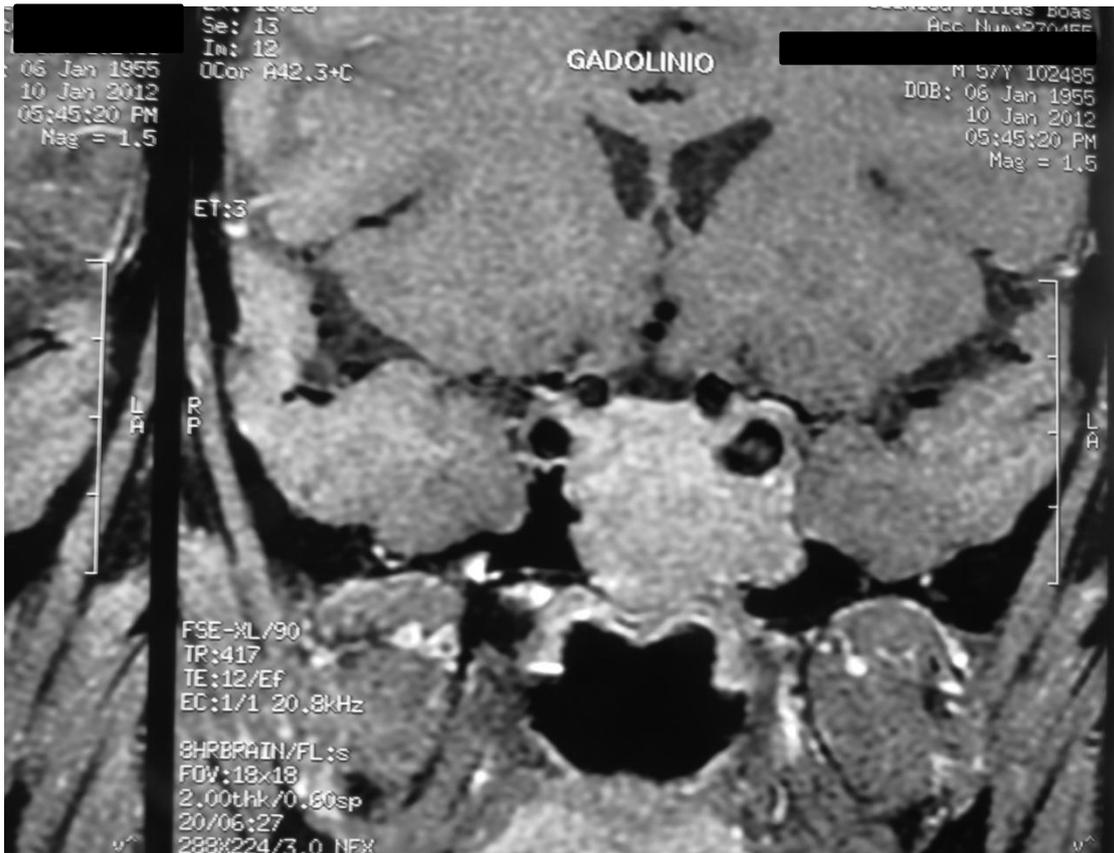


Figura 16. Ressonância magnética da sela turca em T1, coronal, com captação homogênea de contraste, antes do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra o adenoma hipofisário com invasão do seio cavernoso de ambos os lados, invadindo totalmente o seio esfenoidal e sem expansão suprassellar.

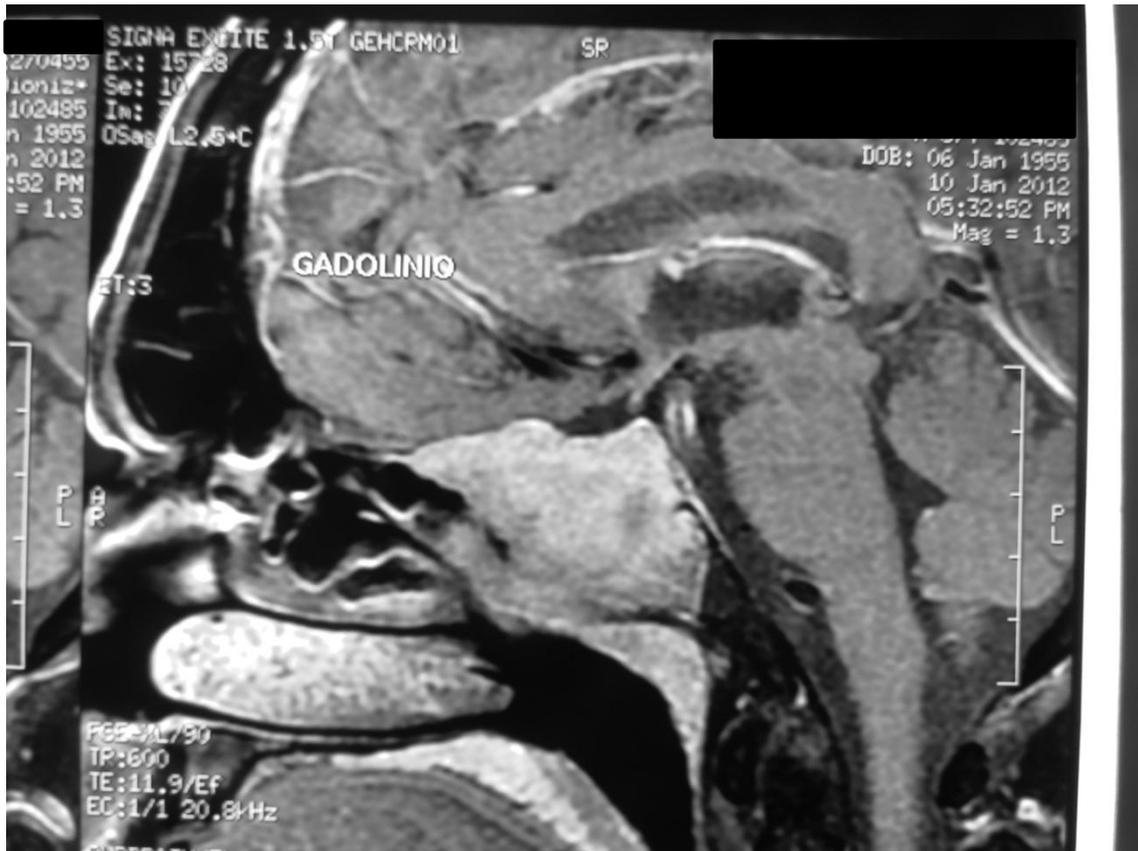


Figura 17. Ressonância magnética de sela turca em T1, perfil, com captação heterogênea de contraste, antes do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra o adenoma hipofisário com invasão do seio cavernoso de ambos os lados, invadindo o totalmente o seio esfenoidal e sem expansão suprassellar.

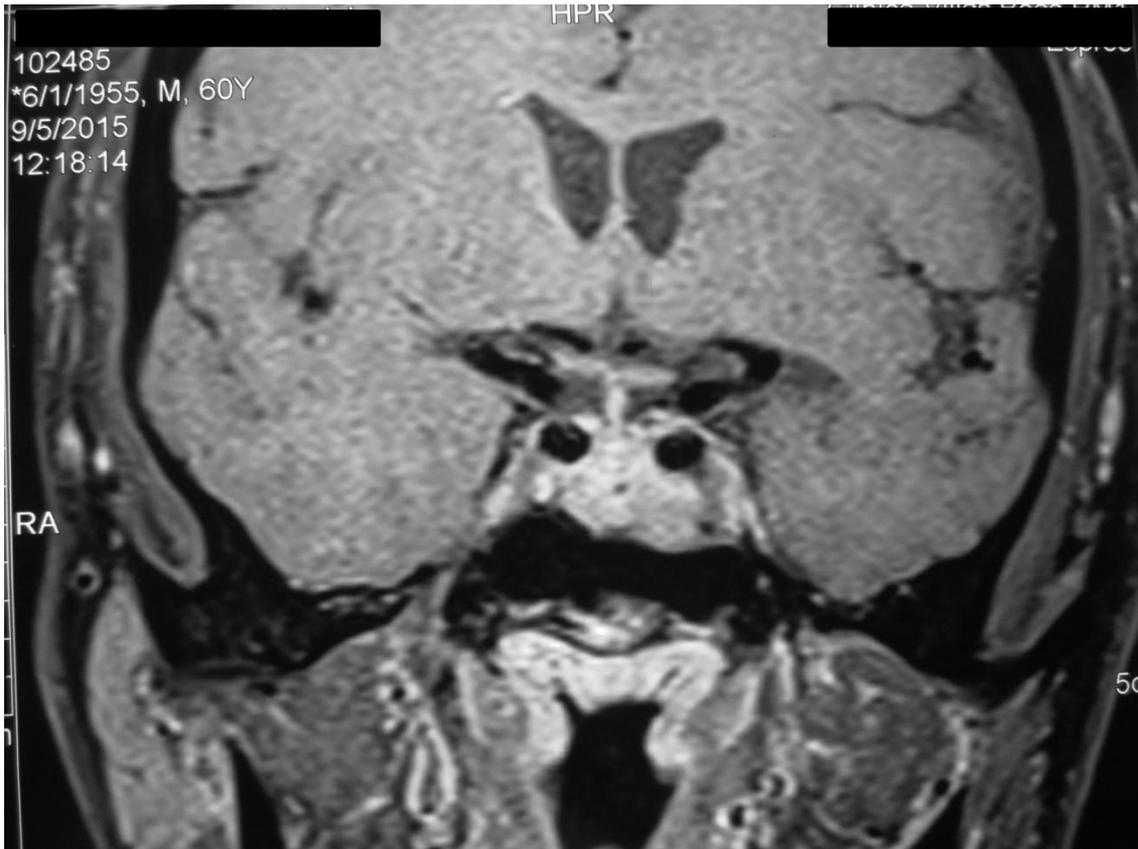


Figura 18. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com captação heterogênea de contraste, após 39 meses do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra regressão parcial do adenoma hipofisário principalmente na parte que invadia o seio esfenoidal, mas ainda com invasão do seio cavernoso de ambos os lados e sem expansão suprassellar, medindo 3,4 x 2,8 x 2,3 cm.

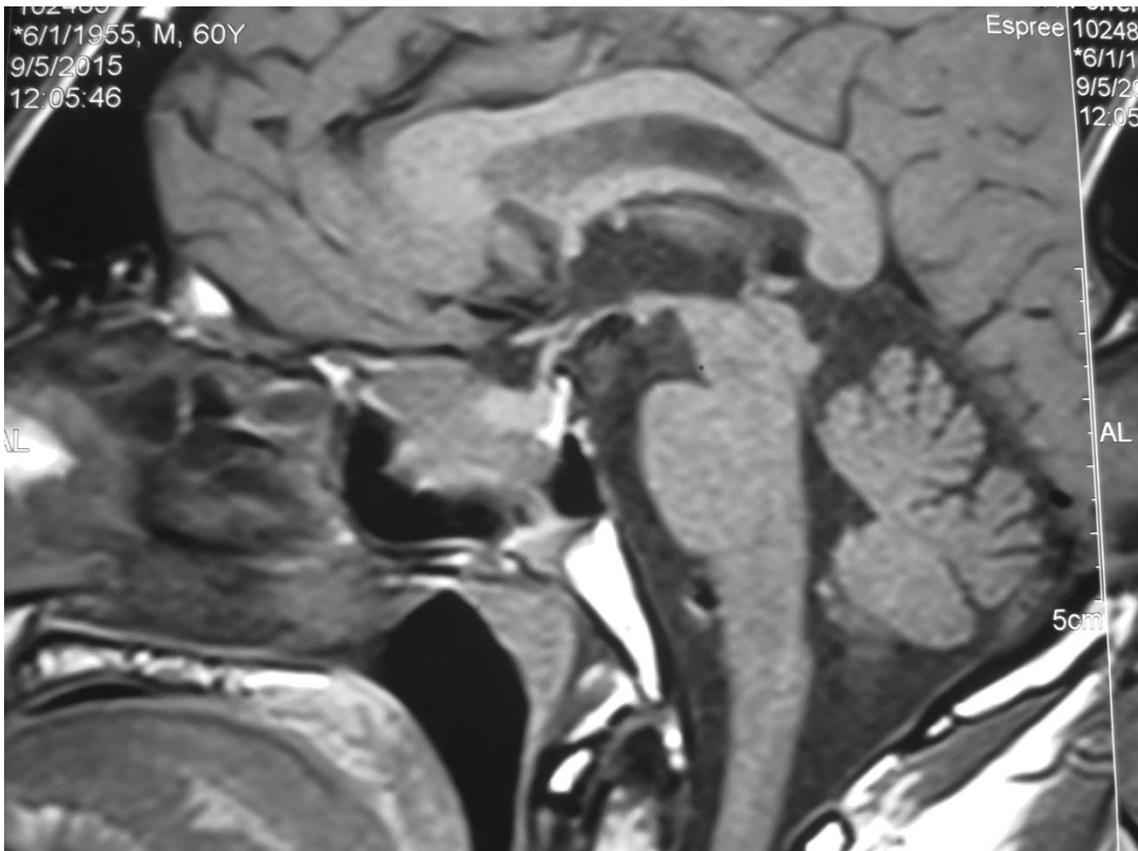


Figura 19. Ressonância magnética de sela turca em T1, perfil, com captação heterogênea de contraste, após 39 meses do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra regressão parcial do adenoma hipofisário principalmente na parte que invadia o seio esfenoidal, sem expansão supresselar e observa-se a imagem normal da hipófise.

5.4 - Caso 4:

Paciente do sexo masculino, branco, 19 anos. Referiu dificuldade de crescer desde a infância. Na avaliação inicial, a estatura era 1,63 m, o peso 53 kg, com IMC de 16,25 kg/m². A pressão arterial era 80 x 40 mmHg. A dosagem inicial de prolactina foi 5.793 ng/mL, o TSH 1,2 mUI/mL, o T4L 1,19 ng/dL, o FSH 1,31 mUI/mL, o LH 1,74 mUI/mL, a testosterona 276 ng/dL, o cortisol 9,7 mcg/dL e o IGF1 211 ng/mL, normal para a faixa etária. A ressonância magnética da sela turca mostrou lesão de 2,0 x 2,8 x 2,0 cm com envolvimento de carótida esquerda e deslocamento do quiasma óptico. A campimetria mostrou leve diminuição do campo visual do olho direito.

Foi iniciado tratamento com a cabergolina com aumento gradativo da dose até 1,5 mg por semana. As avaliações da prolactina em resposta à cabergolina estão apresentadas na figura 20. Após sete meses a dosagem da prolactina estava 419 ng/mL. A dose de cabergolina foi aumentada para 2,0 mg por semana e, dez meses após o início do tratamento, a dosagem da prolactina estava 118 ng/mL. A dose de cabergolina foi aumentada para 2,5 mg por semana e 21 meses após o início do tratamento, a dosagem de prolactina estava 94,4 ng/mL. Após esse período, o paciente manteve a dose de cabergolina, 2,5 mg por semana, e a dosagem de prolactina aos 25 meses estava 48,4 ng/mL, aos 38 meses 32,13 ng/mL, aos 52 meses 24,37 ng/mL, e, na última avaliação, quando o paciente completou 58 meses de tratamento, o que corresponde a 4 anos e 10 meses de uso da cabergolina, a dosagem de prolactina estava 16,47 ng/mL, considerada normal para o sexo do paciente. Aos 36 meses de tratamento, ocasião em que a dosagem de testosterona estava 317,8 ng/dL, o paciente recebeu propionato de testosterona, fempropionato de testosterona, isocaproato de testosterona, decanoato de testosterona intramuscular a cada 21 dias por três meses. A avaliação da função gonadal antes da reposição hormonal mostrou FSH variando de 1,31 a 2,07 mUI/mL, o LH 1,01 a 2,6 mUI/mL e a testosterona de 276 a 317,8 ng/dL. Após a reposição de testosterona, o FSH variou de 1,01 a 2,0 mUI/mL, o LH 1,2 a 2,3 mUI/mL, a testosterona 415 a 564 ng/dL, sendo que a primeira dosagem de testosterona após a administração desse hormônio ocorreu seis meses depois da última dose da medicação. A avaliação da função tireoidiana mostrou TSH variando de 0,9 a 1,64 mUI/mL e T4 livre variando de 0,9 a 1,3 ng/dL. A avaliação da função adrenal mostrou que o cortisol às 8 horas variou de 9,7 a 12,6 mcg/dL. As dosagens de IGF-1 variaram de 234 a 354 ng/mL, consideradas adequadas para a faixa etária.

Em relação às avaliações metabólicas, a dosagem do colesterol variou de 174 a 215 mg/dL, o HDL de 47 a 50 mg/dL, LDL de 115 a 153 mg/dL, o VLDL de 11 a 17 mg/dL e os triglicérides de 52 a 61 mg/dL. O cálcio, fósforo, PTH, a glicemia, ureia, creatinina, o ácido úrico, as funções hepática e renal estavam normais.

O campo visual normalizou após dois anos do início do tratamento.

A ressonância magnética realizada aos 58 meses de tratamento mostrava desaparecimento da massa tumoral e evolução para sela vazia. A evolução das

imagens de ressonância magnética realizadas aos 36 e 45 meses do tratamento estão apresentadas nas figuras 21 e 22.

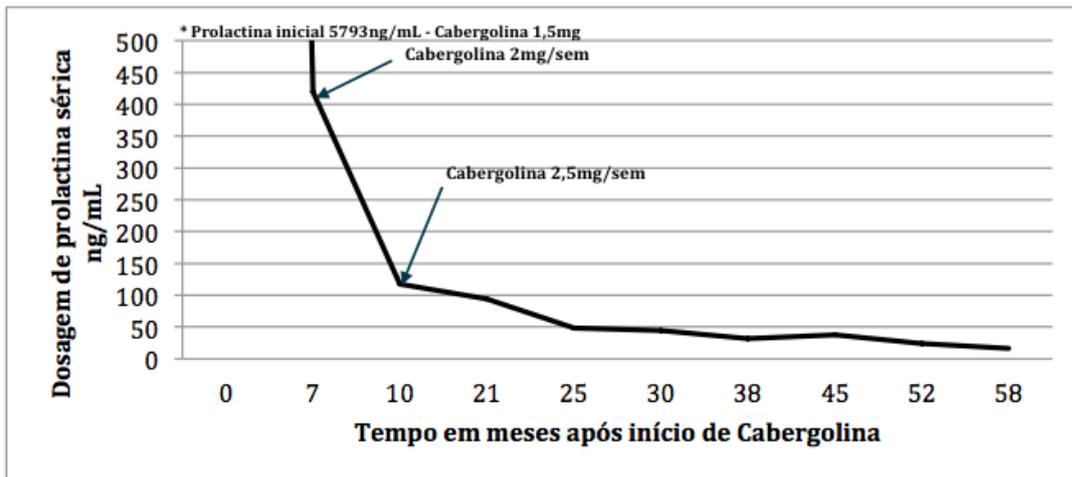


Figura 20. Comportamento da prolactina em resposta à cabergolina. Observa-se que a normalização da prolactina ocorreu aos 58 meses do tratamento com cabergolina.

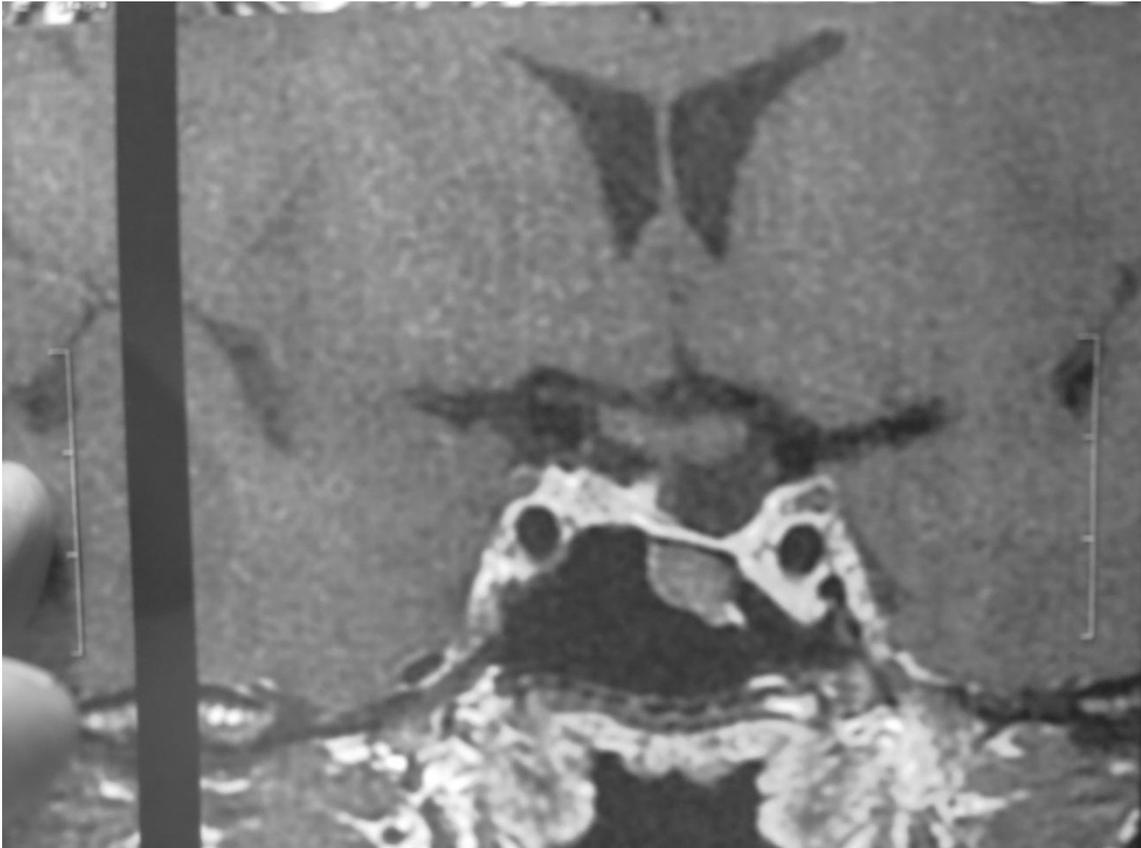


Figura 21. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com contraste, após 36 meses do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra redução do tamanho do adenoma hipofisário, a haste hipofisária desviada para a direita e a hipófise com captação heterogênea do contraste e cisto na cavidade esfenoidal.



Figura 22. Ressonância magnética de sela turca em T2, coronal, após 45 meses do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra redução do tamanho do adenoma hipofisário, a haste hipofisária desviada para a direita e aumento da cisterna suprasselar.

5.5 - Caso 5:

Paciente do sexo feminino, branca, 20 anos. Apresentou-se à consulta com queixa de cefaleia crônica e irregularidade menstrual desde a menarca aos 15 anos de idade. Estava em amenorreia há três anos e não apresentava galactorreia. A estatura era 1,69m, o peso 67,3 kg, com IMC de 23,6 kg/m². Apresentava hirsutismo e acne. A pressão arterial estava 90 x 60 mmHg. A avaliação hormonal inicial mostrou a dosagem de prolactina de 510 ng/ml, o FSH 2,4 mUI/mL, o LH 0,5 mUI/mL, o TSH 2,1 mUI/mL, o T4L 1,23 ng/dL. A dosagem de IGF1 estava 289 ng/mL, normal para a faixa etária. A ressonância magnética de sela turca mostrava

adenoma de 16,6 x 20 x 15 mm, com formação cística, provavelmente por necrose do tumor.

Foi iniciado o tratamento com cabergolina, 1,5 mg por semana. As avaliações da prolactina em resposta à cabergolina estão apresentadas na figura 23. Após cinco meses, a dosagem da prolactina estava 87,1 ng/mL. Aos quatorze meses do início do tratamento, a dosagem da prolactina estava 57,5 ng/mL. Nessa ocasião, a dose de cabergolina foi aumentada para 2,0 mg por semana. Aos 23 meses, a dosagem de prolactina estava 41,73 ng/mL. Após 39 meses, a dosagem da prolactina estava 31,9 ng/mL e a dose de cabergolina foi reduzida para 1,5 mg por semana. Na última avaliação, quando o paciente completou 43 meses de tratamento, o que corresponde a 3 anos e 7 meses de uso de cabergolina 1,5 mg por semana, a dosagem de prolactina estava 32 ng/mL. Nessa ocasião, a dose de cabergolina foi aumentada para 2,5 mg por semana. Embora a dosagem de prolactina não tenha se normalizado, houve diminuição importante da sua concentração aos cinco e, principalmente após 14 meses de tratamento. Na última avaliação, as dosagens hormonais mostraram que a paciente havia ovulado naquele ciclo: o FSH de 10,3 mIU/mL; o LH 56 mIU/mL, o estradiol 283 pg/mL. Contudo, a ressonância magnética mostrava, ainda, adenoma de 15 x 15 x 12 mm e a dose de cabergolina foi aumentada para 2,5 mg por semana. A avaliação da função gonadal mostrou FSH que variou de 2,4 a 10,3 mIU/mL, o LH 0,5 a 56 mIU/mL, o estradiol 49,5 a 283,5 pg/mL. As avaliações da função tireoidiana foram sempre normais com o TSH variando de 2,1 a 4,8 mIU/mL e o T4 livre de 0,96 a 1,23 ng/dL. As avaliações da função da supra-renal estavam normais com as dosagens de cortisol variando de 16,5 a 22,3 mcg/dL.

Em relação às avaliações metabólicas, a dosagem do colesterol variou de 161 a 176 mg/dL, o HDL de 63 a 73 mg/dL, o LDL de 75 a 88 mg/dL, o VLDL de 15 a 23 mg/dL, os triglicérides de 57 a 77 mg/dL. O PTH, cálcio, fósforo, a glicemia, ureia, creatinina, o ácido úrico, as funções hepática e renal estavam normais.

Após dois anos do início do tratamento, a menstruação regularizou e ocorreu a melhora da libido.

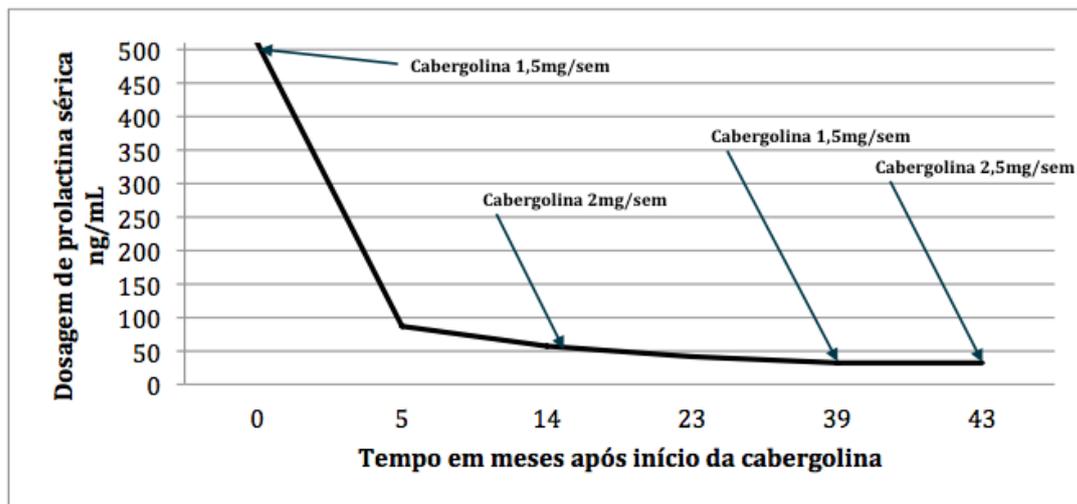


Figura 23. Comportamento da prolactina em resposta ao tratamento com a cabergolina utilizada por 43 meses. Observa-se que em nenhum momento ocorreu normalização da prolactina, entretanto houve diminuição importante da sua concentração aos cinco e, principalmente após 14 meses de tratamento.

5. 6 - Caso 6:

Paciente do sexo feminino, branca, 15 anos. Informa que há três anos, surgiu galactorreia bilateral. A menarca ocorreu aos 12 anos de idade, a menstruação sempre foi regular, com fluxo de três dias. Referiu que apresentou cefaleia intensa com visão turva que persistiu por duas semanas, e a tomografia computadorizada de crânio realizada na ocasião foi normal. A avaliação hormonal mostrou prolactina de 128 ng/mL e a ressonância magnética da sela turca mostrou adenoma hipofisário, conforme descrito nas figuras 25 a 27.

Iniciou-se o tratamento com cabergolina 1,5 mg por semana. As dosagens de prolactina em resposta ao tratamento com a cabergolina estão apresentadas na figura 24. Após seis meses, a dosagem da prolactina estava 8,0 ng/mL. Nessa ocasião, a paciente apresentou-se com quadro de depressão. Foi optado por diminuir a dose da cabergolina para 1,0 mg por semana e pela introdução de sertralina 25 mg ao dia. Após, observou-se piora da galactorreia sem que houvesse alteração da menstruação e a dosagem de prolactina após três meses, o que corresponde a nove meses de tratamento, aumentou para 25 ng/mL. Foi, então,

trocado sertralina por escitalopran, mas três meses após, ocasião em que completava 12 meses de tratamento, o escitalopran foi suspenso porque a galactorreia se manteve e a prolactina estava em 52 ng/mL. Introduzido venlafaxina, e, a prolactina aos 15 meses de tratamento estava 18 ng/mL. Aos 20 meses de tratamento, a dosagem de prolactina estava 43 ng/mL e, em outro serviço, realizou-se o teste terapêutico com cabergolina 3,5 mg por semana durante 1 mês, suspeitando de resistência à cabergolina. Após um mês, tempo correspondente a 21 meses de tratamento, persistia com galactorreia e sem alteração menstrual. A dosagem de prolactina estava 49 ng/mL e a ressonância magnética de sela turca mostrava tumor com 0,5 x 0,4 cm de diâmetro. Foi indicada a cirurgia transfenoidal, mas a família não concordou.

Dois anos após o diagnóstico do tumor de hipófise e três meses após a indicação de cirurgia, procurou o atual serviço. A estatura era 1,59 m, o peso 62,8 kg, com IMC de 19,7 kg/m². A pressão arterial estava 90 x 60 mmHg. Estava em uso de citalopram, 20 mg ao dia, e, há três meses com cabergolina 1,5 mg por semana. A dosagem da prolactina estava 31,2 ng/mL, o TSH 1,81 mUI/mL e o T4L 0,82 ng/dL. Referia tremores e náuseas com essa dose da cabergolina. Foi recomendado diminuir cabergolina para 1 mg por semana e, posteriormente, aumentar progressivamente, com o objetivo de evitar esses efeitos colaterais. Três meses após, tempo correspondente a 27 meses de tratamento, retornou referindo persistência da galactorreia incômoda, menstruações regulares e o uso de cabergolina 1,0 mg por semana porque todas as vezes que aumentava a dose da medicação para 1,5 mg por semana, sentia tremores. Referiu também que suspendeu o citalopram porque não achava necessário manter o uso do anti-depressivo. Na ocasião a dosagem da prolactina estava 42 ng/mL. Contudo, dois meses após, em viagem a outra cidade para reunião familiar, teve crise de depressão e foi indicado usar desvenlafaxina e alprazolam. Após 29 meses do início do tratamento, a paciente retorna em uso regular de cabergolina 1,0 mg por semana e desvenlafaxina. Ainda persistia com galactorreia, a menstruação estava regular e a dosagem da prolactina estava 29 ng/mL. A dose de cabergolina foi aumentada para 2,0 mg por semana. Após sete meses, tempo correspondente a 36 meses de tratamento, retorna em uso de cabergolina, 2,0 mg por semana e desvenlafaxina.

Notou melhora da galactorreia, os ciclos menstruais mantinham-se regulares e a prolactina estava 18 ng/mL.

A avaliação da função tireoidiana foi sempre normal com o TSH variando de 1,31 a 2,2 mUI/mL e o T4 livre de 1,0 a 1,2 ng/dL.

Em relação às avaliações metabólicas a dosagem do colesterol total variou de 108 a 184 mg/dL, o HDL de 50 a 56 mg/dL, o LDL de 116 a 149 mg/dL, o VLDL de 9 a 12 mg/dL e os triglicérides de 43 a 61 mg/dL. A glicemia, ureia, creatinina, o ácido úrico, as funções hepática e renal estavam normais.

As imagens de ressonância magnética realizadas aos sete meses após o início do tratamento estão apresentadas nas figuras 28 e 29.

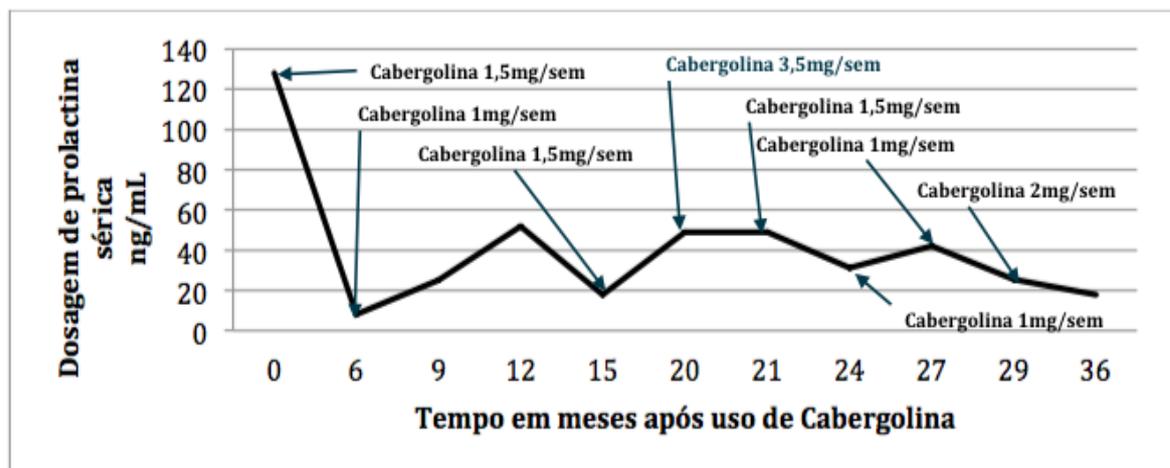


Figura 24. Comportamento da prolactina durante o uso de dose variável de cabergolina. Observa-se que a prolactina normalizou-se aos 6, 9, 15 e 36 meses de tratamento com doses baixas de cabergolina. Em algumas dosagens, observa-se o aumento da prolactina, que está provavelmente associado ao uso de antidepressivos. Observa-se também que a cabergolina na dose de 3,5 mg por semana durante um mês não normalizou a concentração da prolactina.

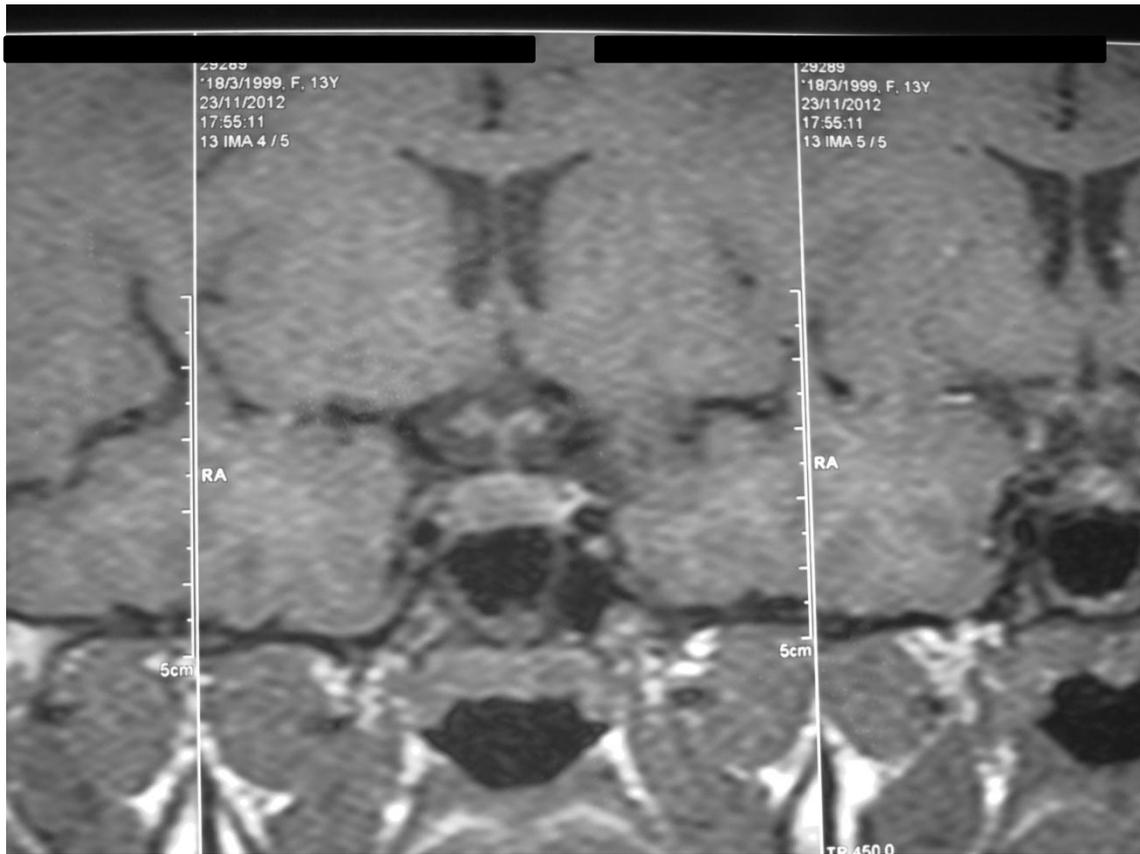


Figura 25. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, sem contraste, antes do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra hipófise aumentada de tamanho.

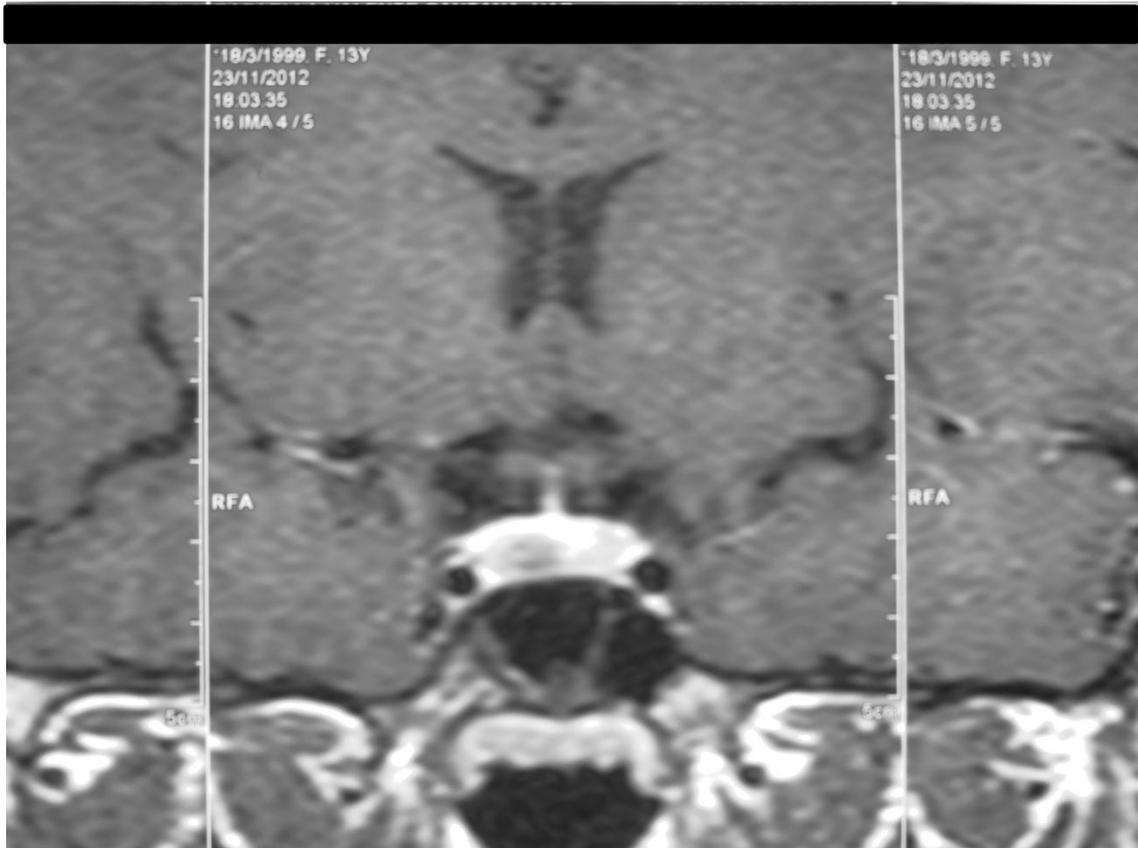


Figura 26. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com contraste, antes do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra pequeno adenoma hipofisário que não capta contraste (0,7 cm).

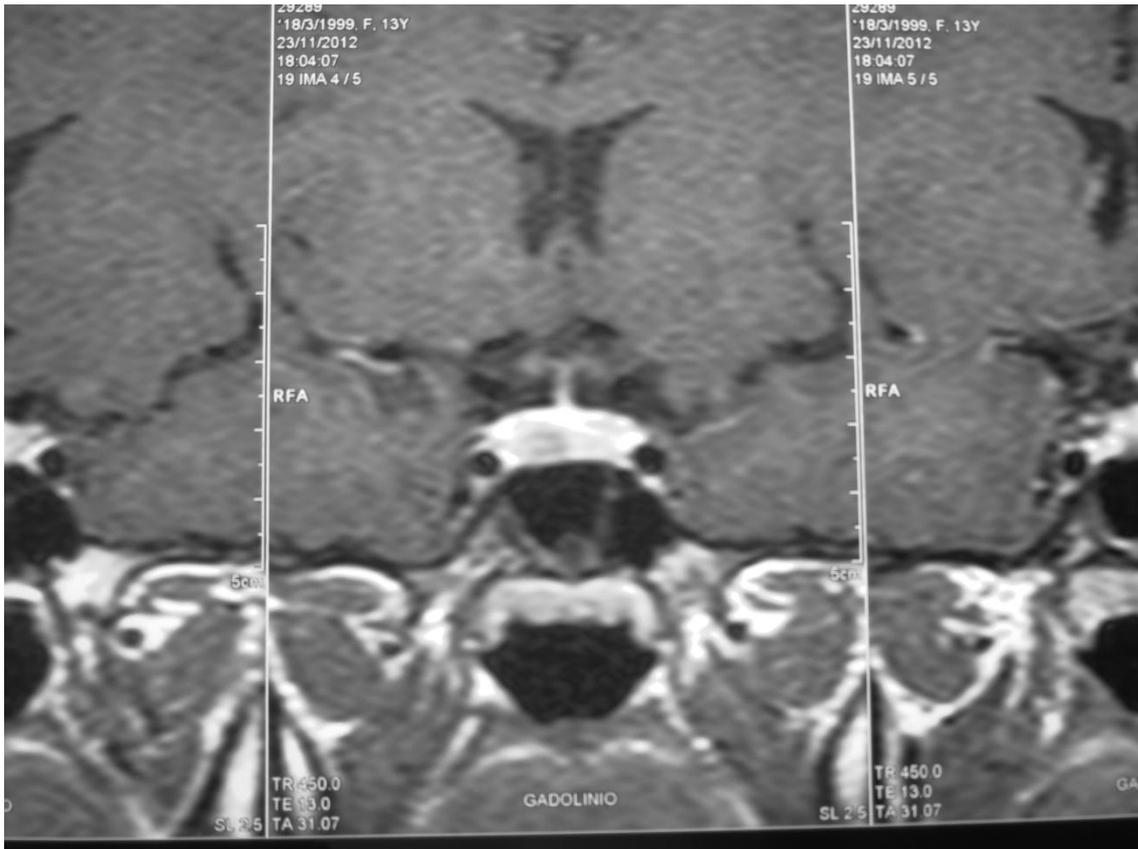


Figura 27. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com contraste, antes do início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra pequeno adenoma hipofisário que não capta contraste (0,7 cm)

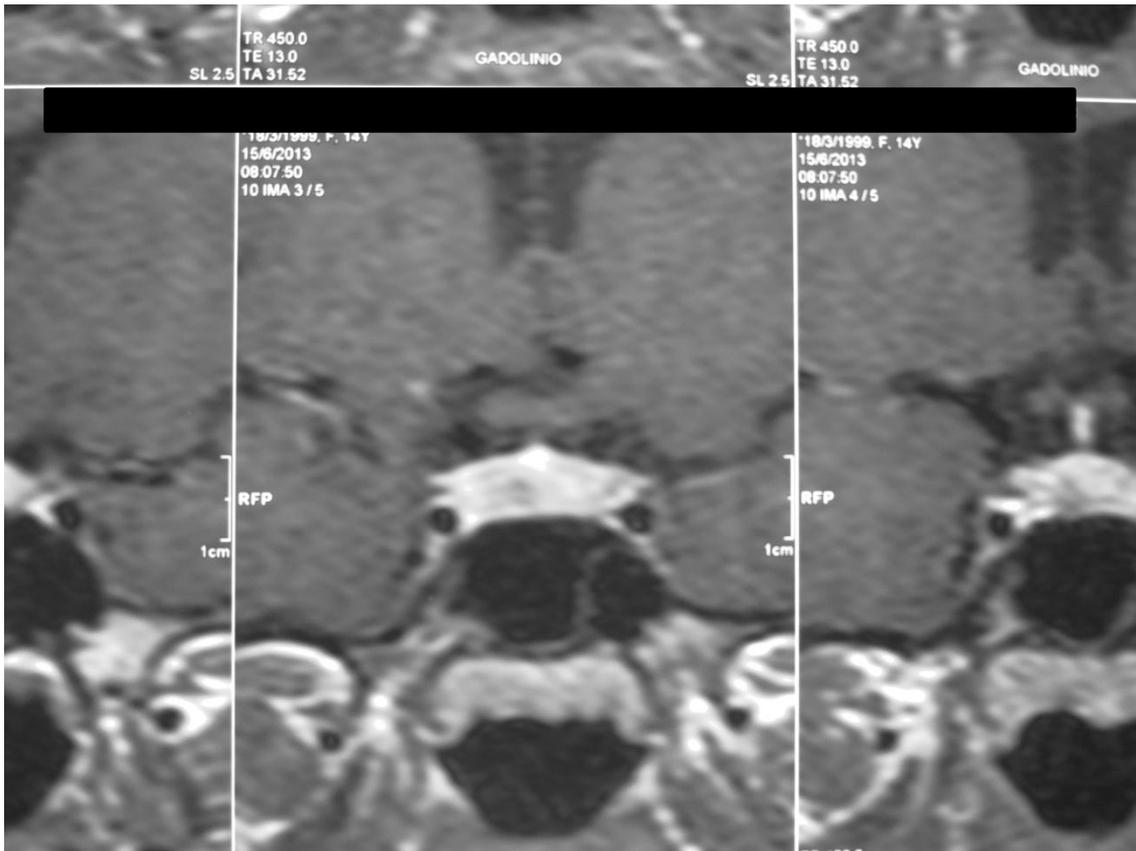


Figura 28. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com contraste, sete meses após início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra que o pequeno adenoma hipofisário teve regressão (0,3 cm).



Figura 29. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, sem contraste, sete meses após início do tratamento com a cabergolina, a qual mostra que o pequeno adenoma hipofisário teve regressão (0,3 cm).

5.7 - Caso 7:

Paciente do sexo feminino, branca, 22 anos atendida com queixa de tontura, náuseas e vertigens que surgiram há quatro anos e, por esse motivo, recebeu o diagnóstico de labirintite, tendo iniciado o uso de flunarizina e observado melhora parcial do quadro, exceto das náuseas que pioraram progressivamente. Apresentava também, galactorreia à expressão mamária e amenorreia há quatro anos. A menarca ocorreu aos 15 anos, os ciclos menstruais mantiveram-se irregulares durante seis meses, e, desde então, em amenorreia. Na história familiar informava ter um primo de 4º grau portador de tumor de hipófise (caso 8 da presente casuística). A estatura era 1,59 m, o peso 60 kg, com IMC de 23,8 kg/m². A pressão arterial estava 120 x 70 mmHg e observava-se a presença de galactorreia à expressão mamária. A avaliação hormonal inicial mostrou a prolactina de 430 ng/mL,

o FSH 4,1 mUI/mL, o LH 2,2 mUI/mL, o TSH 1,6 mUI/mL e o T4 total = 7,5 µG/dL. A tomografia computadorizada da sela turca, com contraste mostrava massa captante e heterogênea em topografia hipofisária, predominantemente à esquerda que alargava a sela turca e destruía as estruturas ósseas adjacentes, insinuando-se superficialmente na cisterna supra-selar e inferiormente no seio esfenoidal. Não havia compressão do quiasma óptico. A lesão media 2,8 x 3,0 x 3,0 cm e seu aspecto sugeria adenoma hipofisário.

Iniciou-se bromocriptina 2,5 mg ao dia. As avaliações da prolactina em resposta ao tratamento com a bromocriptina estão apresentadas na figura 30. A dosagem da prolactina seis meses após o início do tratamento estava 534 ng/mL e a ressonância magnética de sela turca mostrava lesão expansiva de 20 x 15 x 12 mm, na metade esquerda da adenohipófise com invasão do seio cavernoso, envelopando a artéria carótida esquerda e alargando o assoalho selar desse lado. A haste hipofisária estava desviada para a direita. A dose da bromocriptina foi aumentada para 5,0 mg ao dia. Após doze meses do início do tratamento, a dosagem da prolactina estava 268 ng/mL e a dose da bromocriptina foi aumentada para 10 mg ao dia. Após 18 meses do início do tratamento, a dosagem da prolactina estava 165 ng/mL e a dose da bromocriptina foi aumentada para 12,5 mg ao dia. Após 24 meses do início do tratamento a dosagem da prolactina estava 133 ng/mL, e, a paciente foi diagnosticada como portadora de resistência à bromocriptina e essa medicação foi trocada por cabergolina 1,0 mg por semana. As avaliações da prolactina em resposta ao tratamento com a cabergolina estão apresentadas na figura 31. Depois de quatro meses em uso de cabergolina 1,0 mg por semana, a dosagem da prolactina estava 126 ng/mL e relatou menstruação que durou três dias. A ressonância magnética de sela turca mostrava lesão expansiva de 12 x 10 x 8 mm, comprometendo a metade esquerda da adenohipófise com expansão lateral para o seio cavernoso correspondente. Notava-se discreto desvio da haste hipofisária para a direita, sem a existência de componente supra-selar. Na ocasião foi indicada cirurgia, mas a paciente preferiu manter o tratamento medicamentoso e permaneceu, então, com a cabergolina 1,0 mg por semana. Após 28 meses do início da cabergolina, a dosagem de prolactina estava 91 ng/mL e a paciente relatava ciclos menstruais regulares, melhora da libido e da galactorreia. A ressonância magnética da sela turca mostrava lesão nodular hipocaptante de 0,4 cm na metade

esquerda da adenohipófise. Nessa ocasião, a dose de cabergolina foi aumentada para 1,5 mg por semana. A dosagem de prolactina realizada aos 50 meses do início do tratamento estava 124 ng/mL e a dose de cabergolina foi aumentada para 2,0 mg por semana. Após cinquenta e dois meses do início do tratamento com a cabergolina, a dosagem de prolactina estava 87,2 ng/mL e a ressonância magnética mostrava pequena área de formato irregular, medindo 3 mm. A dose da cabergolina foi aumentada para 2,5 mg por semana. Essa dose foi mantida até a paciente completar 116 meses de uso da cabergolina, ocasião em que a dosagem da prolactina estava 34,17 ng/mL. A ressonância magnética realizada nessa época mostrava dimensão da sela turca aumentada, preenchida por líquido com pequeno volume de tecido glandular hipofisário no assoalho. A dose de cabergolina foi reduzida para 1,5 mg por semana. A paciente vem sendo mantida com essa dose até a última avaliação, período correspondente a 177 meses de tratamento com cabergolina, o equivale a 14 anos e 7 meses de uso dessa medicação. Na última avaliação, considerando o período em que utilizou bromocriptina, a paciente completou 16 anos e 9 meses de seguimento, e a dosagem de prolactina estava 29,65 ng/mL. Embora a prolactina não tenha se normalizado em nenhuma fase do tratamento, houve diminuição considerável da sua concentração, principalmente após os 116 meses de tratamento com a cabergolina.

A avaliação da função gonadal mostrou FSH variando de 2,51 a 3,03 mUI/mL, o LH de 2,8 a 8,27 mUI/mL, o estradiol de 87 a 193 pg/mL. A dosagem de IGF1 estava 239 ng/mL, normal para a faixa etária da paciente. A avaliação da função tireoidiana mostrou TSH variando de 1,46 a 3,89 mUI/mL e T4 livre variando de 0,56 a 0,94 mUI/mL, compatíveis com o diagnóstico de hipotireoidismo secundário. À paciente foi prescrito levo-tiroxina na dose de 50 mcg ao dia. Após quatro meses a dosagem de TSH estava 1,1 mUI/mL, o T4L 1,02 mUI/mL e o cortisol às 8 horas 8,28 mcg/dL.

Em relação às avaliações metabólicas a dosagem do colesterol variou de 172 a 245 mg/dL, o HDL de 33 a 48 mg/dL, o LDL de 118 a 180 mg/dL, o VLDL de 23 a 29 mg/dL, os triglicérides de 148 a 196 mg/dL. A glicemia, ureia, creatinina, o ácido úrico, as funções hepática e renal estavam normais.

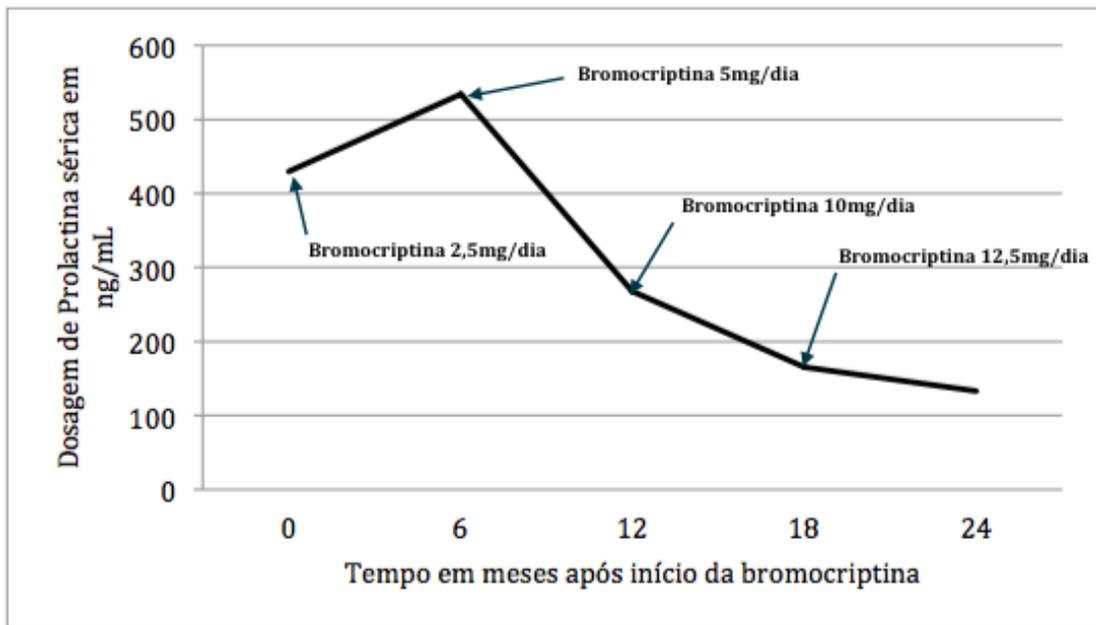


Figura 30: Comportamento da prolactina sérica durante os 24 meses de tratamento com a bromocriptina; observa-se que somente após aumentar a dose de bromocriptina para 10 mg ocorreu alguma diminuição da prolactina, mas sem atingir concentrações normais do hormônio.

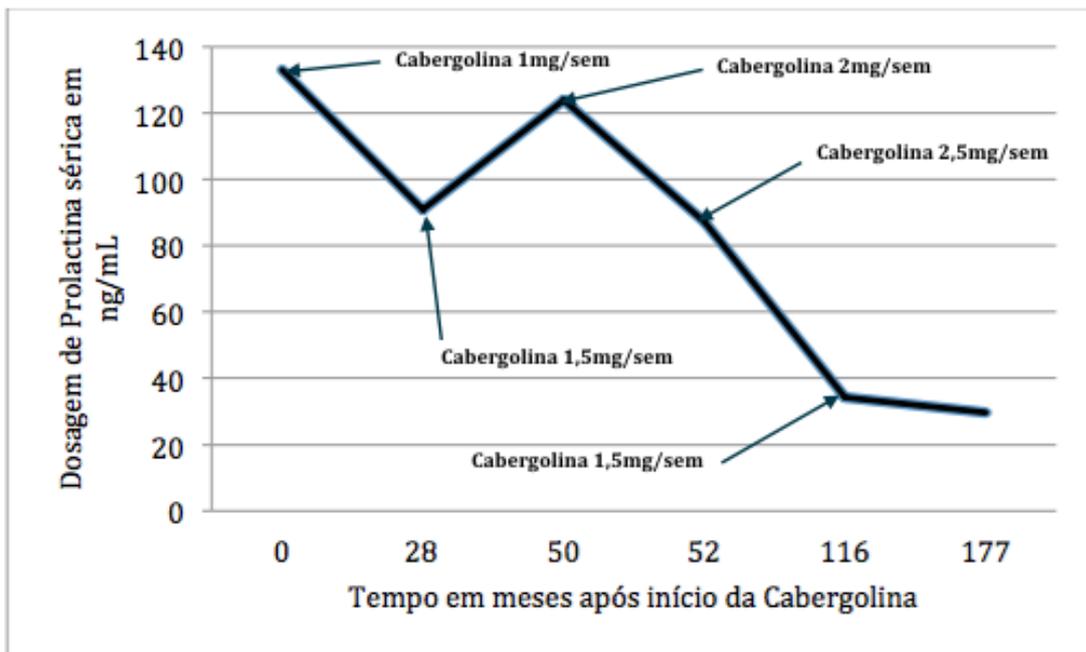


Figura 31: Comportamento da prolactina sérica durante os 177 meses de tratamento com a cabergolina; observa-se que somente após aumentar a dose desse agonista para 2,5 mg por semana ocorreu diminuição significativa da concentração da prolactina.

5.8 - Caso 8:

Paciente do sexo masculino, branco, 11 anos. Em investigação para baixa estatura aos 11 anos de idade, foi realizada ressonância magnética que mostrou massa tumoral na região hipotálamo-hipofisária, conforme descrito na figura 34. Ele foi submetido à cirurgia transcraniana e realizada uma biópsia da lesão. A análise histoquímica mostrou tratar-se de um tumor de hipófise e a dosagem de prolactina estava 2.400 ng/mL. Iniciou-se bromocriptina 5,0 mg ao dia. As avaliações da prolactina em resposta ao tratamento com a bromocriptina estão apresentadas na figura 32. Aos treze meses de tratamento, a dosagem da prolactina estava 360 ng/mL, ocasião em que a dose da bromocriptina foi aumentada para 12,5 mg ao dia. Após 34 meses de tratamento com a bromocriptina, a dosagem de prolactina estava 493 ng/mL. Foi diagnosticado, então, como portador de resistência à bromocriptina e a medicação foi substituída por cabergolina 1,0 mg por semana. As avaliações da prolactina em resposta ao tratamento com a cabergolina estão apresentadas na

figura 33. Após cinco meses, a dosagem da prolactina estava 668 ng/mL e a dose da cabergolina foi aumentada para 2,5 mg por semana. Aos 48 meses, a dosagem da prolactina estava 324 ng/mL, aos 57 meses 205,9 ng/mL e aos 70 meses 130 ng/mL. Nessa ocasião, a dose da cabergolina foi aumentada para 3,0 mg por semana e aos 100 meses a dosagem da prolactina estava 120 ng/mL. A dose da cabergolina foi aumentada para 3,5 mg por semana e aos 115 meses, a dosagem da prolactina estava 97,2 ng/mL. A dose da cabergolina foi aumentada para 4,5 mg por semana e aos 145 meses, a dosagem de prolactina estava 44,57 ng/mL. O paciente completou 15 anos de tratamento, considerando o período de utilização da bromocriptina.

Aos 14 anos a estatura era 1,52 m, o peso 48 kg e encontrava-se no estágio III de Tanner. Aos 15 anos, a estatura era 1,54 m, demonstrando que a estatura e a velocidade de crescimento mantiveram-se baixas para a faixa etária. Teve desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários sem necessidade de intervenção hormonal. Nessa ocasião, o IGF-1 estava 170 ng/mL, considerado baixo para a faixa etária, o FSH 2,3 mIU/mL, o LH 2,1 mIU/mL, a testosterona 470 ng/dL, o TSH 1,6 mUI/mL, o T4L 1,3 ng/dL, o cortisol 11,3 mcg/dL e as avaliações da secreção do GH não mostraram de maneira inequívoca deficiência da sua secreção. O exame de hipoglicemia induzida pela insulina mostrou a concentração de GH no tempo: 0': < 0,05; 30': 0,05; 60': 2,3; 90': 5,1; 120': 3,3. O teste da clonidina mostrou o seguinte resultado: 0': 0,05; 30': 0,05; 60': 5,0; 90': 7,0; 120': não encontrado. Foi iniciada, entretanto, com base na avaliação clínica a reposição do hormônio de crescimento com a dose de 5,0 UI ao dia, subcutâneo. Aos 16 anos, em uso do GH, a dosagem de IGF-1 estava 600 ng/mL, normal para a faixa etária. O paciente atingiu a estatura final de 1,62 m. Na última avaliação, aos 28 anos de idade, a dosagem de IGF1 estava 255,6 ng/mL, resultado considerado normal para a faixa etária do paciente. A avaliação da função testicular mostrou testosterona que variou de 241 a 670 ng/dL, o FSH de 1,84 a 3,78 mIU/mL, o LH de 1,2 a 3,49 mIU/mL. A avaliação da função tireoidiana foi sempre normal com o TSH variando de 1,1 a 3,1 mUI/mL; o T4 livre de 0,9 a 1,3 ng/dL. A avaliação da função da adrenal foi sempre normal, com as dosagens de cortisol variando de 9,7 a 20,9 mcg/dL e o ACTH variando de 25 a 55 pg/mL. Durante o teste de hipoglicemia induzida pela insulina foi observada concentração de cortisol de 30 mcg/dL.

Em relação às avaliações metabólicas, as dosagem do cálcio, fósforo, PTH, colesterol total e frações, os triglicérides, a glicemia, ureia, creatinina, o ácido úrico, as funções hepática e renal estavam normais.

A evolução das imagens de ressonância magnética da sela turca realizadas aos 9, 41, 124 e 160 meses após o início do tratamento estão apresentadas nas figuras 35 a 38.

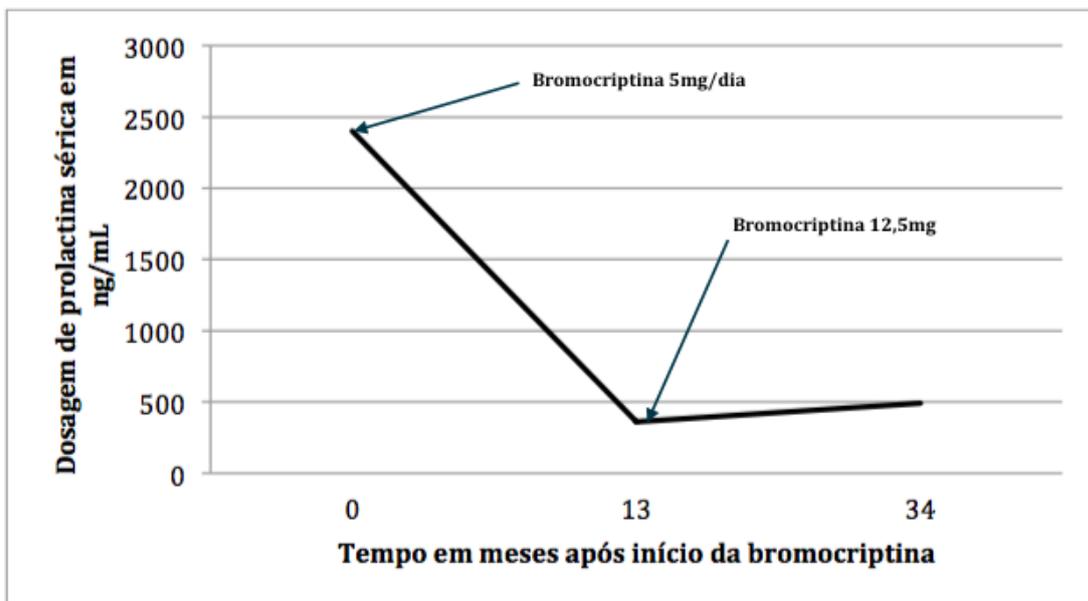


Figura 32 – Comportamento da prolactina sérica durante os 34 meses de tratamento com a bromocriptina. Observa-se que as concentrações de prolactina diminuíram após 13 meses de tratamento, mas se mantiveram elevadas apesar do aumento da medicação para 12,5 mg diariamente.

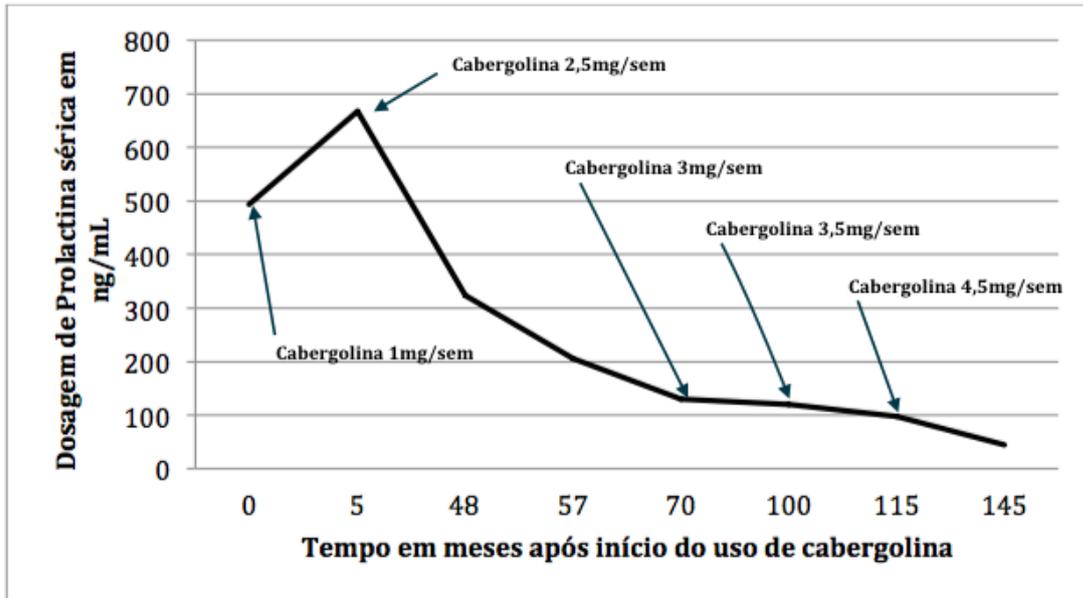


Figura 33 – Comportamento da prolactina sérica durante os 145 meses de tratamento com a cabergolina. Observa-se que as concentrações de prolactina após o uso de cabergolina diminuíram somente após 48 meses de tratamento, com dose de 2,5 mg por semana, mas se mantiveram elevadas. A diminuição foi mais acentuada após o aumento da medicação para 4,5 mg por semana.

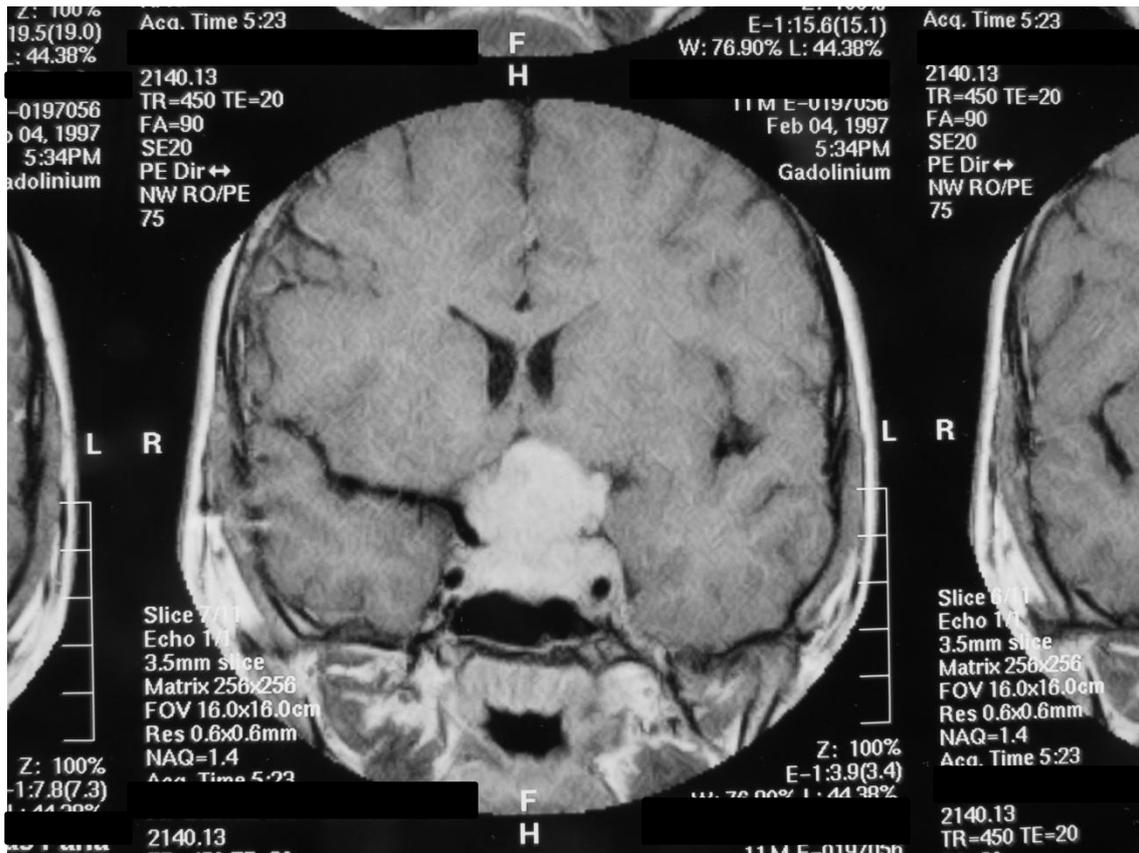


Figura 34. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com captação homogênea de contraste, realizada antes da cirurgia transcraniana e do início do tratamento com a bromocriptina a qual mostra o adenoma hipofisário com invasão do seio cavernoso de ambos os lados e compressão do quiasma óptico.



Figura 35. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com captação de contraste heterogênea, realizada nove meses após o início do tratamento com a bromocriptina, mostrando o adenoma hipofisário com invasão do seio cavernoso de ambos os lados e compressão do quiasma óptico.

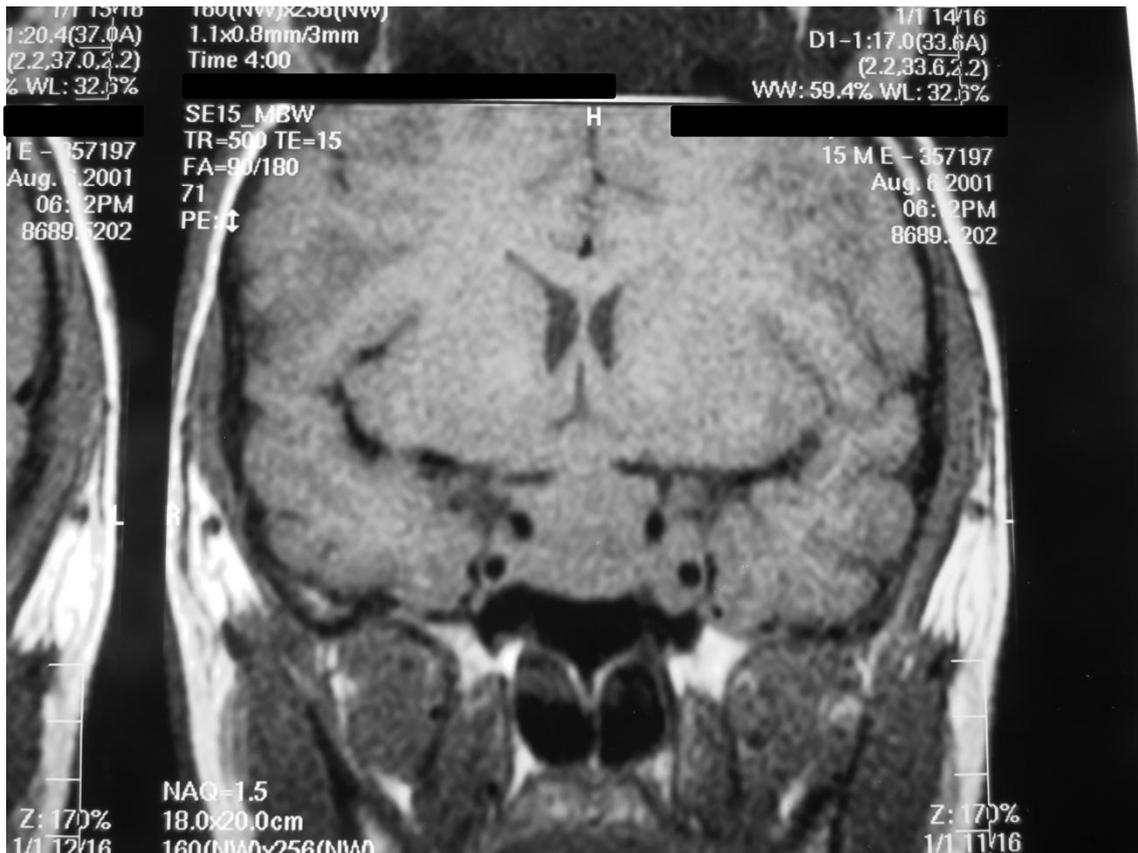


Figura 36. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, sem contraste, realizada aos 41 meses após o início do tratamento com agonistas da dopamina, sendo 34 meses com a utilização da bromocriptina, e 7 meses com a cabergolina, mostrando o adenoma hipofisário com invasão do seio cavernoso de ambos os lados e compressão do quiasma óptico.

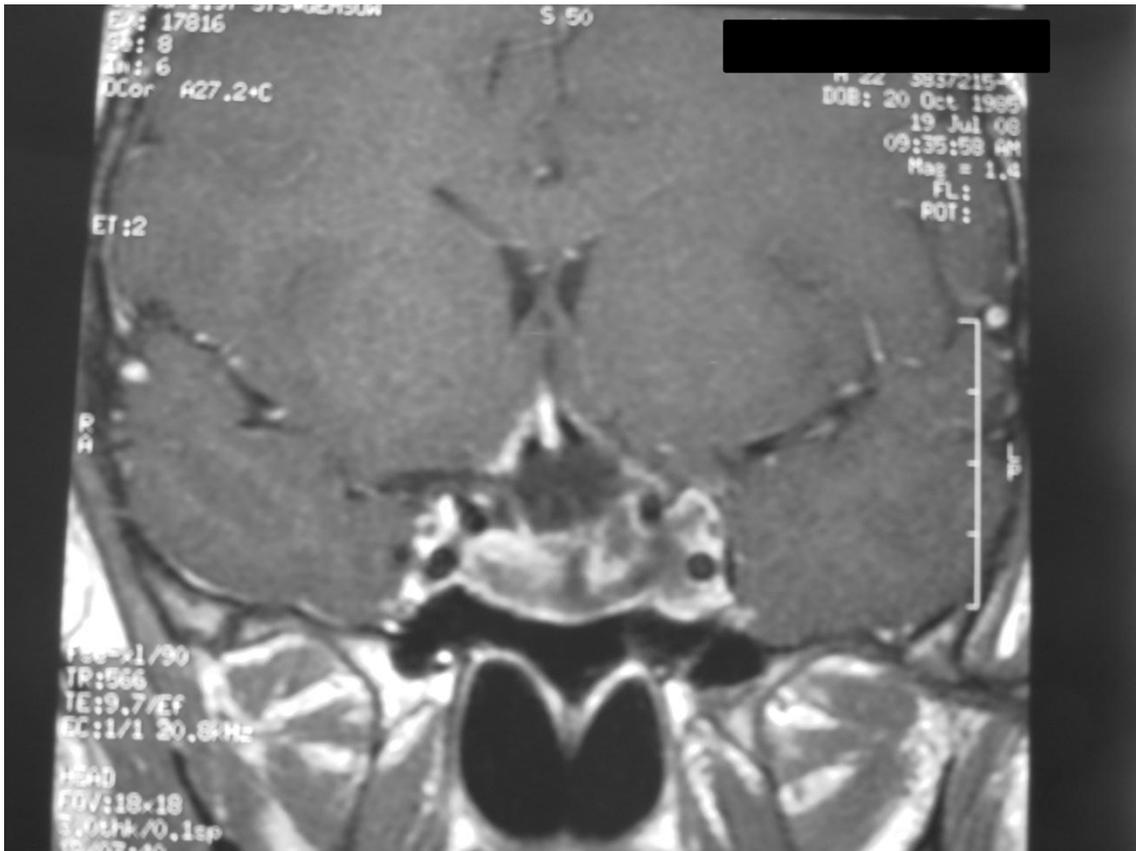


Figura 37. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com captação heterogênea de contraste, realizada 124 meses após o início do tratamento com agonistas da dopamina, sendo 34 meses iniciais com a bromocriptina e 90 meses com a cabergolina, mostrando diminuição acentuada do adenoma hipofisário, mas ainda existe invasão do seio cavernoso de ambos os lados e sem compressão do quiasma óptico. A haste hipofisária está desviada para a direita e a hipófise capta contraste.

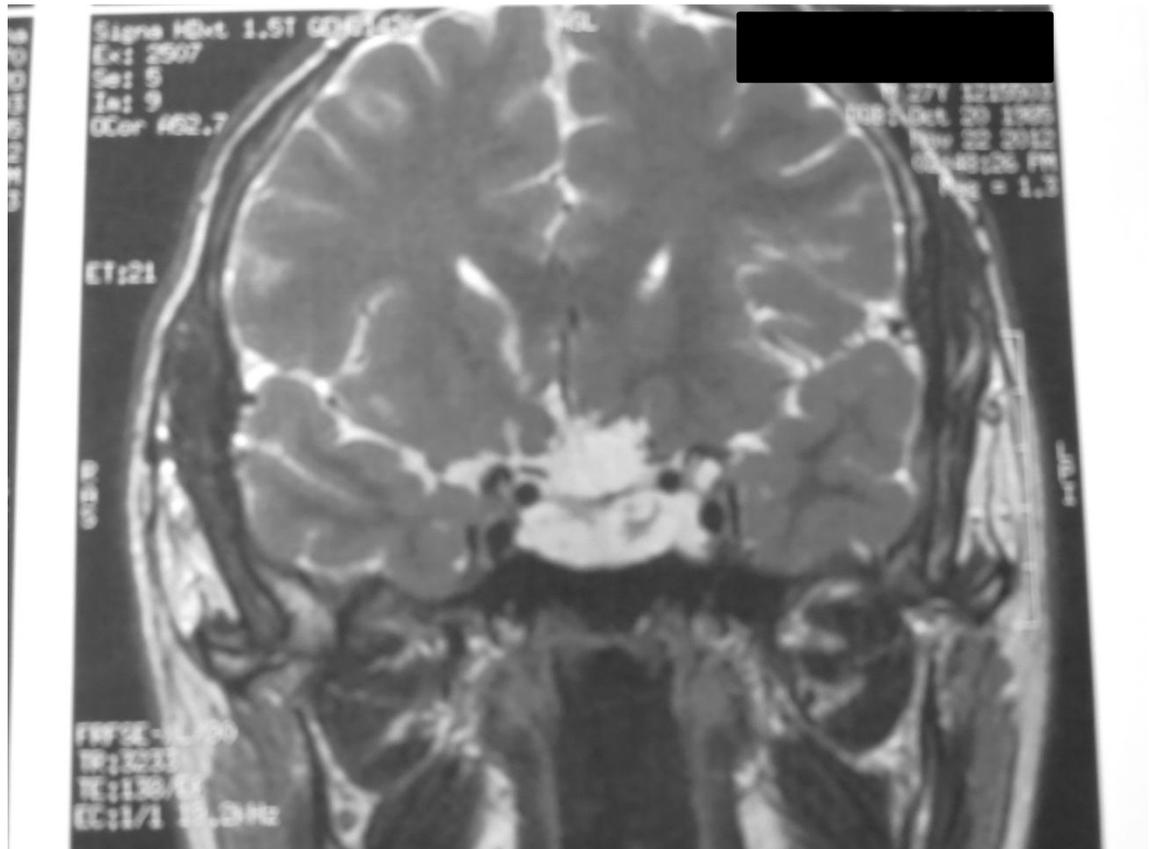


Figura 38. Ressonância magnética de sela turca em T2, coronal, sem contraste, realizada 167 meses após o início do tratamento com agonistas da dopamina, sendo 34 meses iniciais com a bromocriptina e 133 meses com a cabergolina. Observa-se diminuição acentuada do adenoma hipofisário, com a formação de massa cística.

5.9 - Caso 9:

Paciente do sexo masculino, pardo, 50 anos, queixando de otalgia, plenitude auricular à esquerda e perda da libido há cinco anos. A estatura era 1,66 m, o peso de 61 kg, com o IMC de 22,18 kg/m². Submeteu-se à tomografia de crânio para investigação das queixas otológicas e essa mostrou a presença de tumor de hipófise. A avaliação hormonal inicial mostrou a prolactina de 2.600 ng/mL, o LH 1,31 mUI/mL, o FSH 2,03 mUI/mL, a testosterona 416 ng/dL, o cortisol 11,1 mcg/dL, o TSH 18,14 mUI/mL e o T4L 0,77 ng/dL. A dosagem de IGF foi 187 ng/mL, normal para a faixa etária, os anticorpos anti-tireoperoxidase 1.715 UI/mL. A ressonância magnética de sela turca confirmou a presença da lesão hipofisária com invasão do

seio esfenoidal e dos seios cavernosos. A suspeita diagnóstica inicial foi sarcoidose ou granulomatose de Wegner.

Iniciou-se a bromocriptina 12,5 mg e levo-tiroxina 75 mcg ao dia. As avaliações da prolactina em resposta à bromocriptina estão apresentadas na figura 39. A dosagem da prolactina oito meses após era 691 ng/ml. A bromocriptina foi substituída pela cabergolina na dose de 1,5 mg por semana. As avaliações da prolactina em resposta à cabergolina estão apresentadas na figura 40. A dosagem da prolactina 13 meses após estava 3600 ng/mL, ocasião em que a dose de cabergolina foi aumentada para 2,5 mg por semana. Após 44 meses de tratamento, a dosagem da prolactina estava 1.792 ng/mL e a dose de cabergolina foi aumentada para 3,5 mg por semana. Após 69 meses de uso da cabergolina, a dosagem da prolactina estava 4.470 ng/mL. A ressonância magnética da sela turca mostrava tumor de hipófise volumoso, envolvendo o corpo do esfenoide e o clívus, se estendendo para a parede póstero-superior da rinofaringe, de sinal predominantemente isoíntenso, com áreas císticas, captando heterogeneamente o contraste. O paciente foi, então, submetido à cirurgia transesfenoidal do tumor da hipófise, e, em seguida, à radioterapia, perfazendo um total de 4.500 rads. Dois meses após, em uso de cabergolina, 3,5 mg por semana, a dosagem de prolactina estava 2.928 ng/mL. Após a radioterapia, o paciente manteve a cabergolina, 3,5 mg por semana. Aos 89 meses após o início do tratamento com a cabergolina e 20 meses após o procedimento de cirurgia transesfenoidal e radioterapia, a dosagem da prolactina estava 1.005 ng/mL. Aos 126 meses após o início do tratamento com a cabergolina e aos 57 meses após a cirurgia transesfenoidal e as sessões de radioterapia a dosagem da prolactina estava 765 ng/mL. O paciente completou 11 anos e dois meses de tratamento, considerando o período de utilização da bromocriptina e da cabergolina. Em nenhum momento, observou-se normalização da concentração da prolactina.

Após três anos de acompanhamento, ao avaliar-se a função hipotálamo-hipófise-gonadal foi diagnosticado deficiência da produção de testosterona e iniciada a reposição com propionato de testosterona, fempropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e decanoato de testosterona. Posteriormente a reposição foi mudada para undecilato de testosterona.

As dosagens de IGF-1 variaram de 115 a 221 ng/mL, consideradas adequadas para a faixa etária. A avaliação da função gonadal antes da reposição com a testosterona mostrou FSH variando de 1,0 a 2,27 mUI/mL, o LH de 0,5 a 2 mUI/mL e a testosterona de 260 a 416 ng/dL. Após a reposição de testosterona, o FSH variou de 0,3 a 0,6 mUI/mL, o LH de 0,07 a 0,31 mUI/mL e a testosterona de 218 a 516,8 ng/dL. O PSA manteve-se normal. A avaliação da função tireoidiana, em uso de levo-tiroxina 75 a 100 mcg por dia, mostrou TSH variando de 0,1 a 38,43 mUI/mL e o T4 livre de 0,57 a 1,3 ng/dL. A avaliação da função adrenal mostrou ACTH que variou de 11 a 40,6 pg/mL e o cortisol às 8 horas de 6,8 a 19,6 mcg/dL.

Em relação às avaliações metabólicas, a dosagem da glicemia variou de 89 a 109 mg/dL, o colesterol de 254 a 327 mg/dL, o HDL de 49 a 62 mg/dL, o LDL de 154 a 230 mg/dL, o VLDL de 19 a 25 mg/dL os triglicérides de 59 a 155 mg/dL. Em decorrência da hipercolesterolemia persistente foi iniciada atorvastatina. Após a introdução da estatina, a dosagem do colesterol total variou de 194 a 242 mg/dL, o HDL de 47 a 52 mg/dL, o LDL de 131 a 165 mg/dL e o VLDL de 16 a 25 mg/dL. A dosagem de triglicérides sempre foi normal e variou de 59 a 137 mg/dl. O cálcio, fósforo, PTH, a ureia, creatinina, o ácido úrico, as funções hepática e renal estavam normais.

A avaliação da densidade mineral óssea após dois e nove anos de seguimento foi compatível com osteoporose da coluna lombar. A terapia com risedronato foi instituída. Durante o período de seguimento, fez acompanhamento psiquiátrico por depressão e usou as medicações escitalopram, alprazolam, pregabalina e flunitrazepam.

A evolução das imagens de ressonância magnética de sela turca realizadas aos 52 e 134 meses após o início do tratamento, estão apresentadas nas figuras 41 e 42.

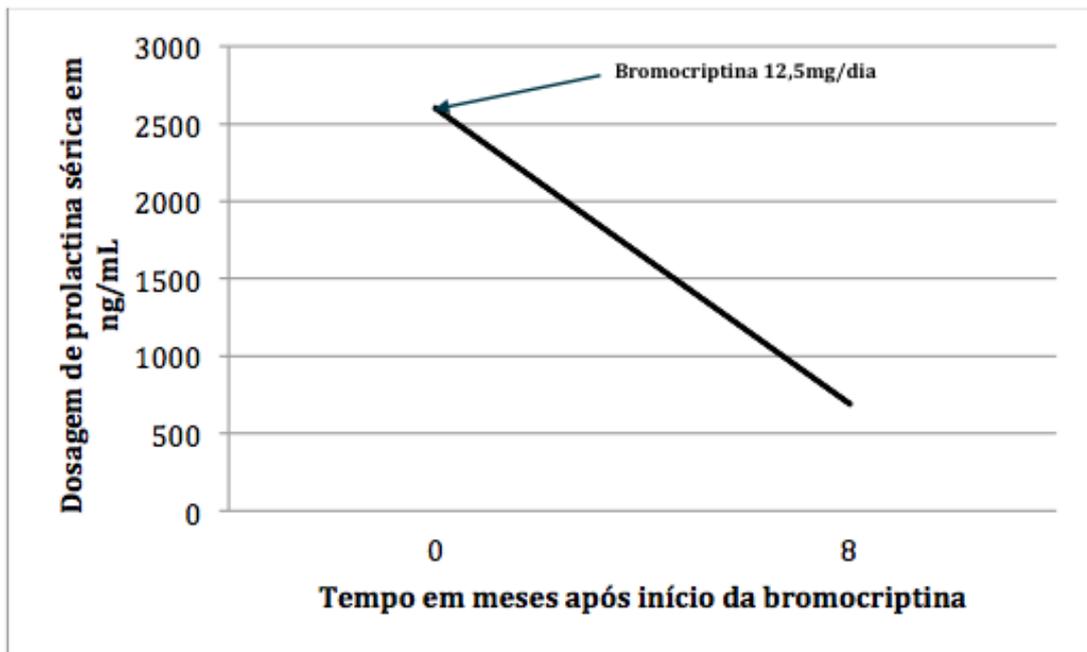


Figura 39. Comportamento da prolactina sérica durante os oito meses de tratamento com a bromocriptina, 12,5 mg ao dia. Observa-se que a concentração da prolactina não se normalizou.

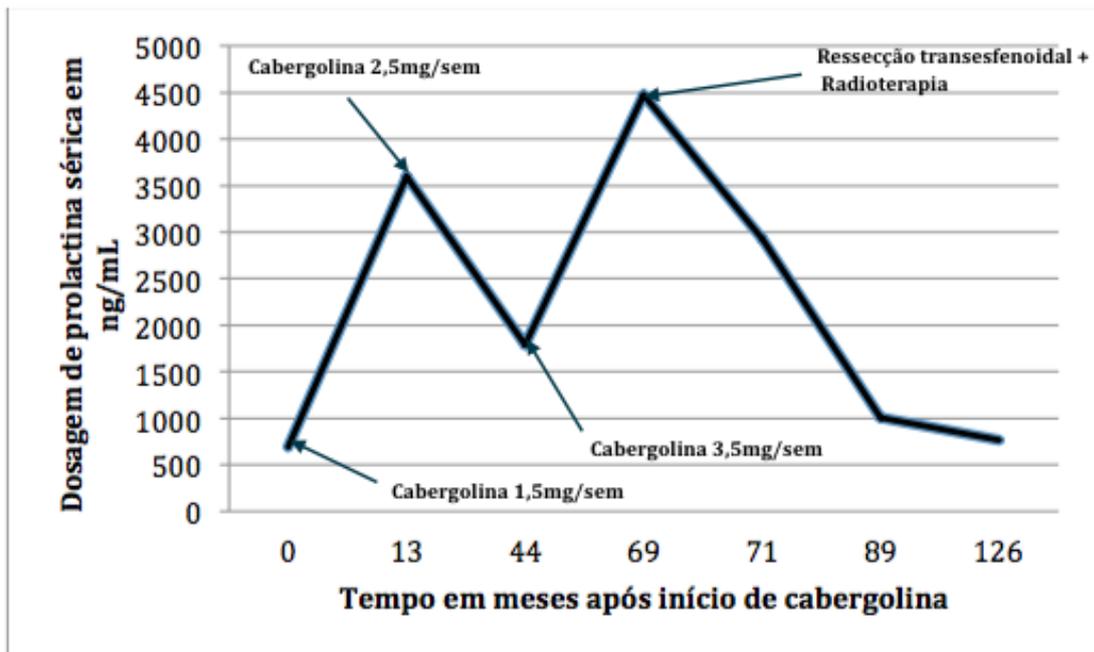


Figura 40. Comportamento da prolactina sérica durante os 126 meses de tratamento com a cabergolina. Observa-se que a concentração da prolactina não se normalizou com doses baixas ou elevadas da medicação.



Figura 41 Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com captação heterogênea de contraste, após 52 meses do início do tratamento com agonistas da dopamina, a qual mostra redução do tamanho do adenoma hipofisário, mas ainda com invasão de seios cavernosos, e com invasão total do seio esfenoidal.



Figura 42. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, sem contraste, após 134 meses do início do tratamento com agonistas da dopamina, e 65 meses após ressecção transesfenoidal e radioterapia, a qual mostra redução quase total do adenoma hipofisário, e invaginação do quiasma óptico.

5.10 - Caso 10:

Paciente do sexo feminino, branca, 22 anos. Referia menarca aos 12 anos, com ciclos sempre irregulares e atrasos menstruais de até seis meses. Tinha acne importante que piorou aos 18 anos de idade. A avaliação hormonal inicial mostrou a prolactina de 659 ng/mL. Foi realizada ressonância magnética da sela turca que mostrou tumor de hipófise, conforme descrito na figura 44. Iniciou-se a cabergolina 2,0 mg por semana. As avaliações da prolactina em resposta à cabergolina estão apresentadas na figura 43. Após 12 meses a prolactina estava 618 ng/mL. Aos 24 meses e 36 meses após o início do tratamento as dosagens de prolactina estavam 311 ng/mL e 185 ng/mL, respectivamente. Por volta dos três anos de tratamento, referiu quadro de cefaleia intensa que durou algumas horas. Aos 48 meses, usando

cabergolina 2,0 mg por semana, a dosagem da prolactina estava 189 ng/mL. Manteve durante todo o período de acompanhamento irregularidade menstrual e galactorreia. Aos 60 meses de tratamento, foi reavaliada no atual serviço que constatou a estatura de 1,54 m, o peso 69 kg, com IMC de 29,11 kg/m². Em uso de cabergolina 2,0 mg por semana, as dosagens hormonais mostraram a prolactina de 311 ng/mL, o TSH 1,94 uIU/mL, o T4L 1,14 ng/dL, o FSH 4 mIU/mL, o LH 7,1 mIU/mL, o estradiol 22,3 pg/mL. A dosagem de IGFI estava 263 ng/mL, normal para a faixa etária da paciente. Foi, então, aumentada a dose da cabergolina para 3,5 mg por semana e após 70 meses de tratamento, a dosagem da prolactina estava 367 ng/mL. A paciente foi, então, submetida à cirurgia transesfenoidal e observou-se após o procedimento cirúrgico desaparecimento da galactorreia e regularização da menstruação. As dosagens da prolactina realizadas aos três e dezoito meses após o procedimento cirúrgico estavam 1,9 ng/mL e 4,9 ng/mL, respectivamente.

Em relação às avaliações metabólicas, as dosagens de cálcio, fósforo, PTH, o colesterol total e frações, os triglicérides, a glicemia, ureia, creatinina, o ácido úrico, as funções hepática e renal estavam normais.

A evolução das imagens de ressonância magnética da sela turca realizadas aos 19, 33 e 47 meses após tratamento com a cabergolina, e três meses após cirurgia transesfenoidal estão mostradas nas figuras 45 a 49.

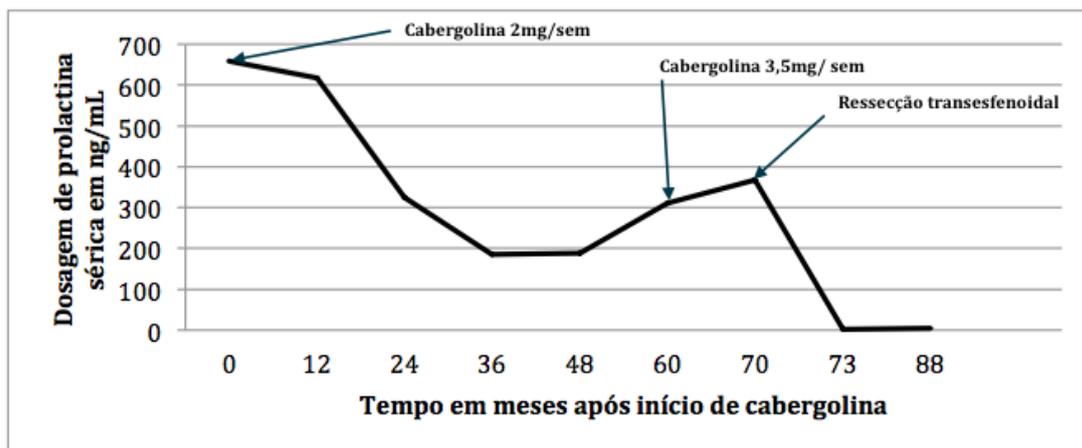


Figura 43. Comportamento da prolactina em resposta à cabergolina 2,0 mg, por semana. Observa-se diminuição progressiva da prolactina até os 36 meses, ficando estável por 12 meses e, posteriormente, aumentando gradativamente, atingindo o máximo aos 70 meses, ocasião em que foi realizada a cirurgia transesfenoidal com resolução da hiperprolactinemia.

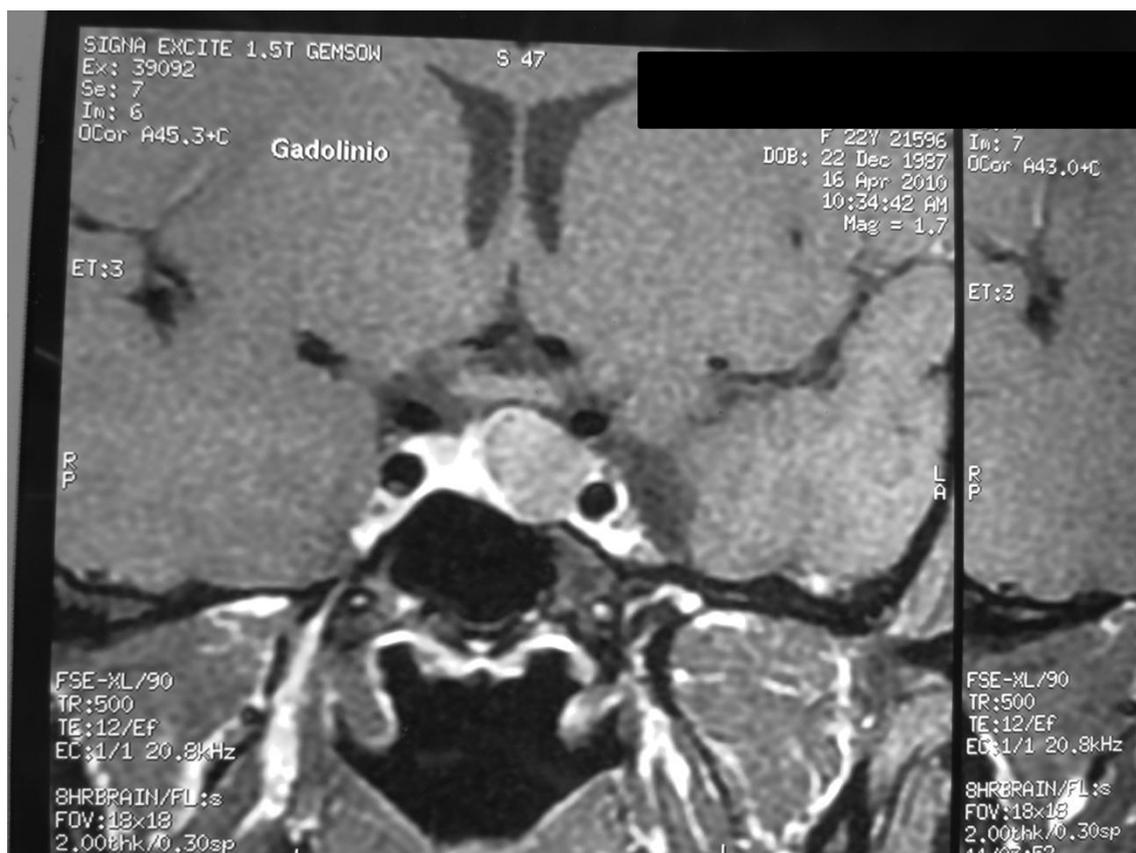


Figura 44. Ressonância magnética da sela turca, em T1, coronal, com contraste antes do tratamento com a cabergolina, mostrando lesão com captação heterogênea do contraste, medindo 1,0 x 1,4 x 1,1 cm sem invasão do seio cavernoso, mas tem íntima relação com a carótida esquerda.



Figura 45 Ressonância magnética da sela turca, em T1, coronal, sem contraste, mostrando tumoração heterogênea com invasão do seio cavernoso à esquerda e em íntimo contato com o quiasma óptico realizada dezenove meses após o início do tratamento com a cabergolina.

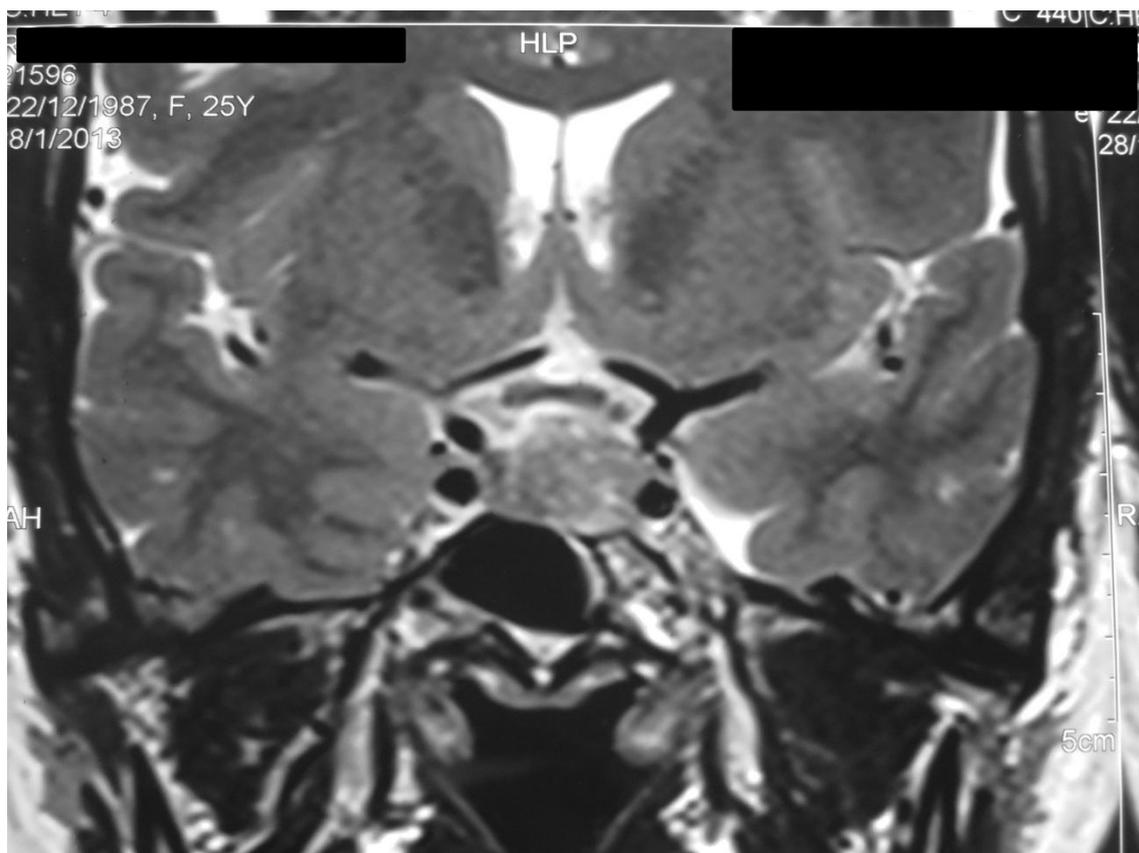


Figura 46. Ressonância magnética de sela turca em T2, coronal, realizada aos 33 meses após o início do tratamento com a cabergolina, mostrando o adenoma hipofisário comprimindo o quiasma óptico e com íntima relação com a carótida esquerda.

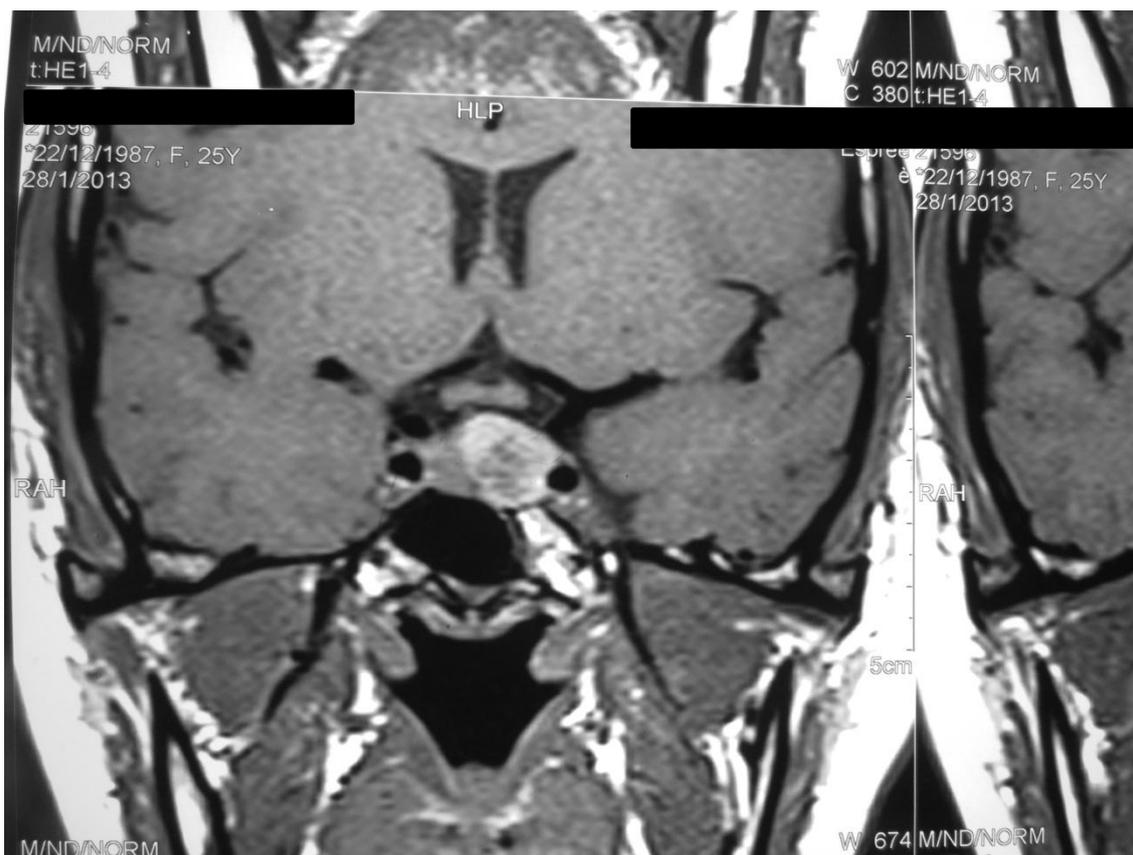


Figura 47. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com captação de contraste heterogênea, realizada aos trinta e três meses após o início do tratamento com cabergolina mostrando o adenoma hipofisário com íntima relação com a carótida esquerda.

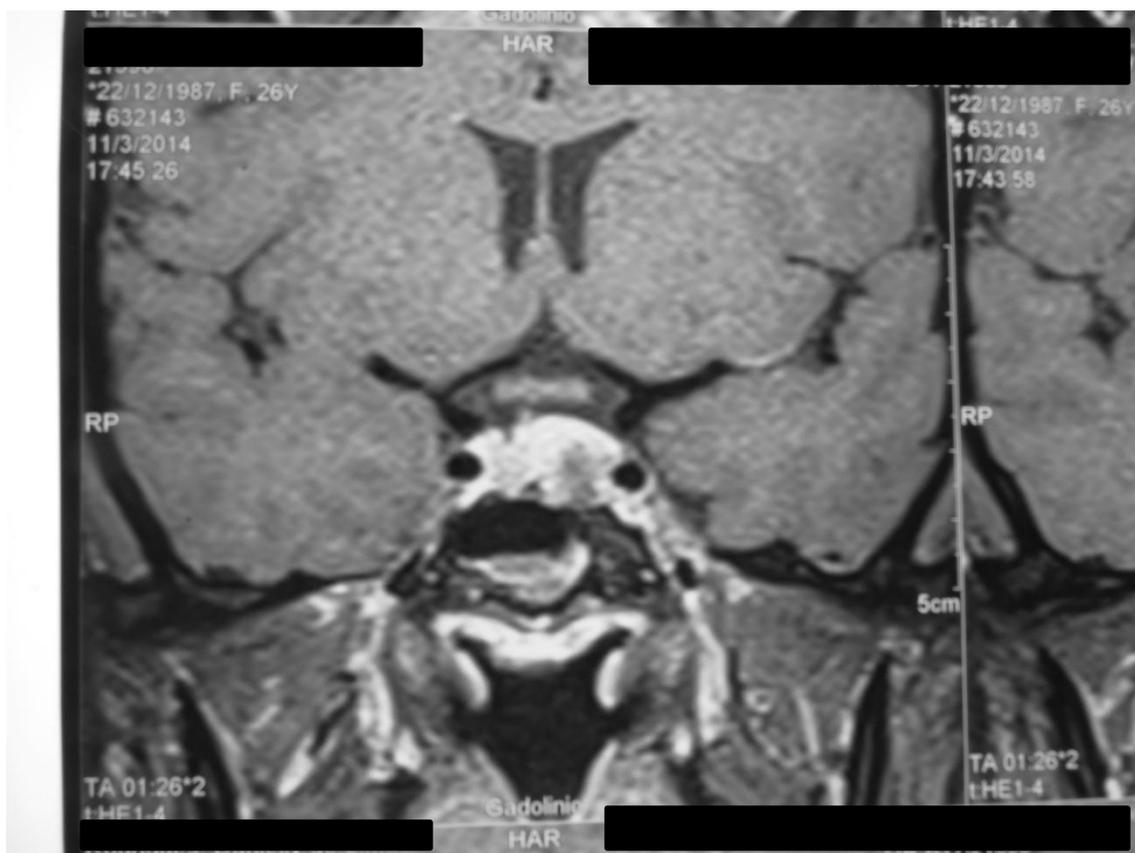


Figura 48. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com captação heterogênea de contraste, realizada aos 47 meses após o início do tratamento com a cabergolina, 2,0 mg por semana, e dois meses antes da cirurgia transesfenoidal, e mostra o adenoma hipofisário com íntima relação com a artéria carótida esquerda e desvio da haste hipofisária para a direita.



Figura 49. Ressonância magnética de sela turca em T1, coronal, com captação de contraste, realizada três meses após a cirurgia transesfenoidal, a qual mostra que o adenoma hipofisário foi totalmente retirado, permanecendo a haste e a hipófise desviadas para a direita.

7. DISCUSSÃO

Existem muitas controvérsias com relação às definições de resistência aos agonistas da dopamina e isso gera incertezas ao analisarmos as diversas publicações a respeito do assunto. Um dos motivos é o impacto variável promovido pelos agonistas dopaminérgicos com relação à diminuição da concentração de prolactina e à redução do volume tumoral. O tratamento de prolactinomas pode em alguns casos normalizar a prolactina, sem alterar o volume tumoral, ou, em raras circunstâncias, diminuir o volume tumoral, sem normalizar a prolactina. Existe, também, a possibilidade de não exercerem efeito sobre a hiperprolactinemia e sobre o volume tumoral ou ocorrer a normalização da prolactina, mas persistirem os sinais e sintomas. (38, 45, 73, 87, 89, 90)

Embora ainda não haja consenso quanto à definição de resistência aos agonistas da dopamina, foi sugerido que a falta de normalização das concentrações de prolactina e da diminuição do tamanho do tumor em pelo menos 50% após três meses de tratamento, ao utilizar as doses convencionais máximas de cada um dos medicamentos, a saber, cabergolina 2,0 mg por semana e bromocriptina 7,5 mg ao dia, seria compatível com o diagnóstico de resistência aos agonistas da dopamina. (73, 87, 91, 92) Essas doses farmacológicas foram escolhidas porque são descritas pelos laboratórios produtores como as mais efetivas sob o ponto de vista clínico. Além disso, em estudos de dose resposta em portadores de macroprolactinoma que receberam cabergolina como medicação inicial, o controle de mais de 80% foi obtido com dose igual ou menor que 1,5 mg ou 2,0 mg por semana. (45, 42, 93) De acordo com Oh & Aghi, a resistência aos agonistas da dopamina só deveria ser definida caso haja falência ao tratamento com doses acima de 3,5 mg semanais de cabergolina, durante o período mínimo de três meses, porque há eficácia comprovada ao usar cabergolina na dose de até 3,5 mg por semana para tratar prolactinomas considerados previamente resistentes à bromocriptina e a doses baixas de cabergolina. Ainda, em relação à bromocriptina, o agonista por mais tempo disponível para o tratamento dos prolactinomas, a resistência é classicamente definida como a falta de normalização da concentração de prolactina a despeito do uso de dose igual ou maior que 15 mg ao dia (94, 95) ou 30 mg ao dia durante, no

mínimo, três meses consecutivos.(94) Como essas altas doses de bromocriptina provocam, geralmente, muitos efeitos colaterais, determinou-se que a resistência à bromocriptina seria definida quando não houver normalização da prolactina, após seis meses de tratamento, com a maior dose tolerada. (51; 96)

Sete pacientes (casos 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 10) fizeram uso exclusivamente da cabergolina. A análise desses casos para a definição de resistência defendida por Molitch (73, 87, 88), mostra que todos têm pelo menos um critério para esse diagnóstico. Os casos (1, 2 e 5) não normalizaram a prolactina em nenhuma fase do acompanhamento. O caso 5, a prolactina não se normalizou, houve uma diminuição acentuada aos cinco, e principalmente após os 14 meses de tratamento com a cabergolina. Os casos 3 e 4 só tiveram normalização da prolactina aos 12 e 58 meses de tratamento, respectivamente. O caso 6 teve a prolactina normalizada aos 6, 9, 15 e 36 meses de tratamento, em outras ocasiões manteve-se elevada. O caso 10 não obteve normalização da prolactina enquanto estava em uso de cabergolina, e a resolução da hiperprolactinemia só aconteceu após a exérese do adenoma hipofisário. Em relação ao volume tumoral, os casos (1, 5 e 6) tiveram redução do adenoma hipofisário, mas ainda persistem com massa tumoral. O caso 3 teve redução tumoral, mas abaixo de 50% depois de um longo período de acompanhamento. Os casos 2 e 4 apresentaram após longo período de acompanhamento redução do tumor e, evolução para sela vazia. O caso 10 não apresentou redução do adenoma hipofisário e o mesmo desapareceu após ressecção transesfenoidal. Embora não tenha sido realizada ressonância magnética de sela turca aos três meses de tratamento, a redução da massa tumoral foi aquém de 50% nas avaliações de imagens realizadas nas fases iniciais de tratamento, exceto no caso 6 que o adenoma reduziu de 0,7 para 0,3 cm aos 7 meses de tratamento.

Os três pacientes (casos 7, 8 e 9) que fizeram, inicialmente, o uso da bromocriptina na dose máxima de 12,5 mg ao dia não obtiveram normalização da prolactina, o que verificamos é que houve diminuição importante da sua concentração. Esses indivíduos utilizaram posteriormente a cabergolina e, também, não se observou normalização da prolactina, embora tenha ocorrido diminuição expressiva na sua concentração nos casos 7 e 8. O caso 7 teve maior redução da prolactina após 116 meses de tratamento. O caso 8 apresentou diminuição

expressiva da concentração de prolactina aos 145 meses de tratamento. Com base na evolução laboratorial, podemos concluir que todos apresentaram resistência à bromocriptina, e, posteriormente à cabergolina. Em relação ao volume tumoral, acompanhamento a longo prazo mostrou que o caso 7 teve redução do tumor com evolução para sela vazia. O caso 8 também apresentou diminuição progressiva do volume tumoral com transformação em massa cística. O caso 9, mesmo após seis anos de uso do agonista da dopamina, mantinha volumoso adenoma hipofisário. Embora não tenha sido realizada ressonância magnética de sela turca aos três meses de tratamento, a redução da massa tumoral foi aquém de 50% nas avaliações de imagens realizadas nas fases iniciais de tratamento dos casos 7, 8 e 9.

Uma das alternativas para o tratamento dos pacientes com resistência aos agonistas da dopamina, é a troca para outro agonista da dopamina, a cabergolina ou o quinagolide. Foi descrito que em pacientes com resistência à cabergolina, a troca para a bromocriptina teve algum efeito benéfico adicional (97). Contudo, em nenhum dos sete pacientes que usaram somente a cabergolina foi tentado a troca para a bromocriptina. Os três pacientes considerados resistentes à bromocriptina e que passaram a utilizar a cabergolina, apresentaram também resistência a essa medicação. É descrito que a resistência do prolactinoma à bromocriptina é mais frequente comparada à resistência à cabergolina. Em estudo prospectivo, randomizado, com mulheres, em que se comparou esses dois agonistas, as concentrações normais de PRL foram obtidas em 65% dos pacientes que usaram a bromocriptina e em 93% dos usuários de cabergolina. (52) Outro estudo também mostrou que a cabergolina tem efeito maior do que a bromocriptina em normalizar a prolactina e diminuir o tamanho do tumor, após 24 meses de tratamento. (48)

Em macroprolactinomas, a cabergolina normalizou a prolactina sérica em 82,1%, enquanto a bromocriptina foi efetiva em 46,4% dos casos. Nos microprolactinomas, esses mesmos efeitos com a cabergolina foi observado em 90% e com a bromocriptina em 56,8%. A persistência de hiperprolactinemia nos macroadenomas foi 17,8% com a cabergolina e 53,6% com a bromocriptina; nos microadenomas a prolactina elevada manteve-se em 10% com a cabergolina e em 43,2% com a bromocriptina. Foi demonstrado também, que mesmo nos

macroprolactinomas resistentes à cabergolina, essa droga foi capaz de diminuir o diâmetro máximo do tumor. (48)

Além disso, a cabergolina é efetiva em normalizar a prolactina em 80% dos pacientes resistentes à bromocriptina e em 70% deles ocorre diminuição do tumor (62). Então, parece que a troca da bromocriptina pela cabergolina em três pacientes e a manutenção da cabergolina como único tratamento em sete pacientes pode ter sido mais útil para esses indivíduos.

A revisão da literatura sugere que em homens esses prolactinomas resistentes ao agonistas dopaminérgicos podem ser mais invasivos do que os tumores não resistentes (38). Além disso, eles são também mais angiogênicos, mais proliferativos e exibem mais atipia (38). Nesse aspecto, os tumores invasivos ocorreram em todos os seis homens da presente casuística e tiveram persistência da massa tumoral após muitos anos de tratamento.

A única mulher (caso 7) que teve macroprolactinoma com invasão de estruturas vizinhas, com o passar dos anos de tratamento com bromocriptina e, posteriormente com a cabergolina apresentou regressão tumoral e evolução para sela vazia. O caso 5 tinha um macroadenoma e o caso 6 tinha um microadenoma sem invasão de estruturas vizinhas.

Embora o tratamento com os agonistas da dopamina não tenham determinado a curto prazo o desaparecimento dos tumores, ocasionou diminuição significativa de sua massa durante os anos de tratamento. Foi também descrito que o tratamento crônico com agonistas da dopamina tornaria o tumor menos denso em relação ao início de tratamento (87). Acompanhamento a longo prazo de pacientes portadores de prolactinomas que usaram a bromocriptina, foi observada a normalização da prolactina após a suspensão desse agonista, sem recidiva tumoral. (90) Esses autores fizeram a hipótese de que poderia ser a história natural do prolactinoma, e não a ação da bromocriptina.

Conforme revisão de On & Aghi, a ação do agonista da dopamina em promover redução do prolactinoma e diminuição da prolactina, deve-se à sua ligação ao receptor D2 da dopamina nas suas células, o que provoca inibição da produção de AMPc pelo acoplamento à proteína inibitória G α i, e ocasiona diminuição do

tamanho das células como resultado da diminuição das áreas citoplasmáticas, nucleares e nucleolares, com involuções do retículo endoplasmático e complexo de Golgi, além de provocar morte celular. (38)

É reconhecido portanto, a não existência de consenso sobre a caracterização de resistência aos agonistas da dopamina em relação às respostas à diminuição do volume tumoral (38). Molitch define arbitrariamente a não diminuição do tumor em mais de 50% para se considerar que haveria resistência com dose de 2,0 mg por semana da cabergolina, que é a dose recomendada pelo fabricante como a mais efetiva. (73, 87) Contudo, esse mesmo autor mostra que em muitos trabalhos não existe a quantificação da diminuição do tumor ou apresentam várias percentagens para definir sucesso no tratamento com o agonista: 80%, 75%, 50%, 25%, 10% ou nenhuma mudança no tamanho do tumor. On e Aghi aceitam a definição de Molitch, ou seja, que os adenomas resistentes à cabergolina seriam aqueles em que não há normalização das concentrações de prolactina ou diminuição de pelo menos 50% no volume tumoral, mas com a dose de cabergolina de até 3,5 mg por semana, por três meses consecutivos. (38) Já outros autores consideram que a redução do volume tumoral deva ser de pelo menos 30% para ser considerada significativa. (45)

Apesar de haver frequentemente relação entre a resposta da prolactina e a diminuição do tumor, isso muitas vezes não ocorre. (90) O mais comum é a normalização da prolactina sem alterar de maneira substancial o tamanho do tumor nos primeiros três meses de tratamento. Menos frequente pode ocorrer a não normalização da prolactina, com diminuição do volume tumoral (29, 38, 45, 87, 89-90)

Existem algumas características diferentes entre os prolactinomas com resistência aos agonistas da dopamina e aqueles que respondem bem ao tratamento. Segundo revisão de On & Aghi, no geral, 17% a 39% dos macroadenomas são resistentes, enquanto somente 4% a 8% dos microadenomas são resistentes aos agonistas da dopamina. (38) Os prolactinomas resistentes apresentam com mais frequência invasão do seio cavernoso comparado àqueles que respondem ao tratamento. (45, 89, 98-99) Essas características dos tumores resistentes aos agonistas estiveram presentes na maioria dos pacientes aqui apresentados.

Não foi realizada avaliação por imagem após três meses de tratamento em nenhum dos pacientes, como preconizado por outros autores para caracterizar resistência aos agonistas da dopamina. (38, 73, 87) Contudo, nove deles não obtiveram redução significativa do tamanho do tumor nas avaliações posteriores, mesmo após anos de tratamento, e isso leva a supor que os tumores não tiveram regressão significativa aos três meses de tratamento com o agonista da dopamina. A única exceção foi o caso 6 que tinha um microadenoma de 0,7 cm que diminuiu para 0,3 cm aos 7 meses de uso de cabergolina, a prolactina normalizou em algumas avaliações, mas manteve-se elevada em outras ocasiões e persistiu com galactorreia espontânea importante que somente foi suprimida após 36 meses de tratamento. Essa é também uma das justificativas para a sua inclusão como resistente ao tratamento com a cabergolina, porque a manutenção de sintomas é um dos critérios para definir esse fenômeno. (38)

Os casos 1, 2, 5, 7 e 8 tiveram o comportamento mais frequente neste tipo de tumor: eram macroadenomas, com invasão do seio cavernoso e não diminuíram de maneira significativa, a não ser alguns anos depois do tratamento com a cabergolina. Além disso, não normalizaram as concentrações de prolactina mesmo após muitos anos de tratamento.

Com relação ao caso 3, o mesmo teve o comportamento diferente em relação ao esperado pois normalizou as concentrações de prolactina após 12 meses de tratamento com a cabergolina, mas a diminuição da massa tumoral foi aquém de 50% do volume tumoral inicial na avaliação realizada aos 39 meses de tratamento.

Em relação ao caso 4, a prolactina normalizou-se aos 58 meses de tratamento e a longo prazo houve desaparecimento do tumor e evolução para sela vazia.

O caso 9 não normalizou a prolactina e aos seis anos de tratamento com agonistas da dopamina, ainda apresentava um enorme tumor de hipófise envolvendo o corpo do esfenóide e o clívus, se estendendo para a parede pósterosuperior da rinofaringe.

O caso 10 não obteve normalização da prolactina e não houve diminuição do tumor em qualquer época do tratamento. A cura da sua doença só foi conseguida com a cirurgia transesfenoidal.

Existem várias possibilidades para conduzir um paciente com prolactinoma resistente à agonistas da dopamina. (38, 73, 87) Quatro delas foram utilizadas para tratamento do caso 9: 1) troca do agonista bromocriptina por outro mais potente, a cabergolina; 2) aumentar a dose do agonista acima daquela preconizada pelo fabricante, isto é, usou-se a dose de 3,5 mg por semana, acima daquela preconizada de 2,0 mg; 3) ressecção cirúrgica do tumor que foi realizada seis anos após o início do tratamento e 4) radioterapia feita em seguida ao tratamento cirúrgico.

A substituição da bromocriptina pela cabergolina no caso 9, foi conduta também adotada nos casos 7 e 8. Mas, esses pacientes também foram considerados resistentes à cabergolina. No estudo de Colao e colaboradores, a cabergolina mostrou ser mais efetiva em 20 pacientes com resistência à bromocriptina e quinagolida, com 85% normalizando a prolactina e 70% com alguma diminuição da massa tumoral (62).

Conforme revisões de Molitch, o uso da pergolida, um agonista da dopamina, com pouco efeito e a quinagolida (CV 205-502), um agonista da dopamina não derivado do ergot, com melhor efeito, mas não disponível no nosso meio, foram alternativas aos pacientes resistentes à bromocriptina. (73, 87)

Outra conduta utilizada nos casos 1, 2, 6, 9 e 10 foi aumentar a dose da cabergolina para aquela máxima recomendada com o objetivo de evitar efeitos colaterais importantes, como a lesão de válvula cardíaca. A dose máxima prescrita a esses pacientes foi de 3,5 mg por semana. Essa dose foi também usada em muitos dos casos descritos por Vroonen e colaboradores (89). O caso 8 utilizou a dose máxima de 3,5 mg até os 115 meses e, desde então a dose da cabergolina foi aumentada para 4,5 mg por semana. Outros autores prescreveram até 7,0 mg por semana para se obter algum resultado. (44, 45, 48) Nesses casos deve-se realizar monitorização com ecocardiograma para avaliar a possível incidência de comprometimento da válvula cardíaca. (3, 73)

A cirurgia transesfenoidal realizada no caso 9 parece ter contribuído para a regressão tumoral observada em imagem de ressonância magnética cinco anos após esse procedimento. A cirurgia foi uma alternativa frequente em estudo multicêntrico: 60,9% dos pacientes foram submetidos à cirurgia, principalmente os portadores de macroadenomas. (89) Mas, outra situação esperada é que a remoção de parte do tumor (debulking, em inglês) pode favorecer a melhora da resposta à cabergolina no após a cirurgia. Esse fenômeno foi também descrito por Vroonen e colaboradores no qual pacientes que não respondiam à cabergolina, após a cirurgia, tiveram diminuição em até 50% da dose do medicamento, normalização da prolactina em 33% e completa redução do tumor em 36,8%. (89) Portanto, a cirurgia pode ser a alternativa de tratamento para os pacientes resistentes aos agonistas da dopamina ou para aqueles que não tolerem o medicamento (3, 89, 100, 101)

A cirurgia foi também a escolha para o caso 10 que somente conseguiu normalizar a prolactina, restaurar os ciclos menstruais e ficar sem o tumor após ter sido submetida à cirurgia transesfenoidal, demonstrando a importância desse procedimento como alternativa de tratamento dos adenomas hipofisários resistentes à cabergolina. (89)

Um aspecto interessante em relação à diminuição da massa tumoral é o tempo de tratamento para os macroprolactinomas. (45, 48, 52 89) Para se alcançar a diminuição da massa tumoral maior que 50% foram necessários dois anos de tratamento em 95% de 26 pacientes, mesmo naqueles que não são considerados resistentes ao fármaco (48, 52). O desaparecimento do tumor em resposta à cabergolina nos casos de resistência é pequeno (19%), mas é mais observado no microadenoma em relação ao macroadenoma. A imagem residual do tumor na última avaliação foi mais frequente no macroadenoma (53,3%) do que no microadenoma (26,7%). A completa redução do tumor parece ocorrer mais frequentemente nas mulheres, mesmo nos macroadenomas. Além disso, os macroadenomas em homens parecem ser mais agressivos do que nas mulheres. (89). Em outras casuísticas não foram obtidos desaparecimento de tumores nos pacientes com resistência à cabergolina (45, 48)

Esses comportamentos nos indivíduos tratados com agonista da dopamina também foram observados na casuística aqui apresentada. Os resultados das

últimas avaliações das massas tumorais foram de sela vazia após 10 anos no caso 7, transformação em massa cística após 14 anos de tratamento no caso 8. É de notar que ambos são primos. O caso 2 desenvolveu sela vazia após 5 anos de tratamento. O caso 1, após 10 anos de tratamento, apresenta ainda pequeno tumor de 1 cm junto a carótida esquerda. O caso 4, após cinco anos de tratamento não se observou mais a presença do tumor e evoluiu para sela vazia. O caso 5 após três anos de tratamento ainda persistia adenoma de 15 x 15 x 12 mm. O caso 6, na última avaliação de imagem por ressonância magnética realizada aos 2 anos de tratamento mostrava adenoma hipofisário de 0,5 x 0,4 cm de diâmetro. O caso 3, em exame de ressonância magnética realizada aos três anos de tratamento, persiste adenoma hipofisário de 3,4 x 2,8 x 2,3 cm.

Uma situação observada na presente casuística é que os tumores nas mulheres foram menos agressivos do que nos homens e isso foi também demonstrado por outros. (45, 89)

A outra conduta adotada para tratamento do caso 9 foi a realização de radioterapia com 4.500 rads. Essa terapêutica pode ser útil para controlar o crescimento do tumor, mas não para normalizar a prolactina (73, 87). Contudo, tem sido mostrado que não seria benéfico em normalizar a prolactina ou em reduzir o tamanho do tumor. (89)

Prolactinomas em crianças são raros. (102) Em nossa casuística tivemos o caso 8 com diagnóstico aos 11 anos de idade. A genética pode favorecer a predisposição para desenvolver a resistência à cabergolina (89)

Uma das observações importante do presente trabalho é o acompanhamento destes pacientes com resistência aos agonistas da dopamina e que mostra a regressão do tumor anos após ter iniciado o tratamento.

As modalidades alternativas de tratamento como antagonistas do estrogênio, tamoxifeno e raloxifeno, anastrozol, um inibidor da aromatase e temozolomide não foram usados na presente casuística. Para discussão detalhada e referências sobre essas alternativas terapêuticas, consultar referências. (29, 38, 87)

O grande aumento do tumor com invasão de tecidos vizinhos pode causar deficiência de hormônios da hipófise, tais como FSH, LH, GH, TSH e ACTH. (103)

O aumento da prolactina provoca diminuição da secreção do FSH e LH por ação inibitória do GnRH hipotalâmico e, também, diretamente nos gonadotrofos hipofisários. Isso ocasiona alterações menstruais nas mulheres e diminuição da libido no homem em decorrência da menor produção de testosterona. (103) Assim, muitos pacientes necessitam de reposição de testosterona para prevenir as consequências nefastas do hipogonadismo, a saber: osteoporose, alteração do controle de lipídeos e glicemia. (104)

Dos pacientes estudados, o caso 1 apresentou-se ao diagnóstico com quadro de panhipopituitarismo caracterizado por deficiência gonadotrófica, tireotrófica e corticotrófica, necessitando de reposição de testosterona, levo-tiroxina e prednisona. Após um ano houve recuperação do eixo corticotrófico e a prednisona foi suspensa. O caso 2 apresentou-se com deficiência do eixo gonadotrófico desde o diagnóstico e não houve recuperação, necessitando de reposição com a testosterona. Os casos 3, 4 e 5 apresentaram deficiência do eixo gonadotrófico ao diagnóstico. O caso 3 recuperou a função gonadotrófica aos 12 meses de tratamento, demonstrada por aumento das gonadotrofinas hipofisárias antes de iniciar a reposição com andrógenos. O caso 4 usou reposição com testosterona por um curto período e a recuperação da função gonadal ocorreu aos 36 meses de tratamento. O caso 5 recuperou a função gonadotrófica aos 24 meses de tratamento.

Contudo, é descrito que a reposição de testosterona pode aumentar causar aumento do tumor e induzir resistência aos agonistas da dopamina. (105) Isso porque esse hormônio é transformado em estrogênio e esse tem ação de estimular a proliferação e hiperplasia dos lactotrofos, aumento dos prolactinomas, e a indução de resistência à dopamina. (73). Nesse sentido, o uso de anastrozol, um inibidor da aromatase, bloqueou o aumento da prolactina provocado pela reposição de testosterona em prolactinoma gigante. (106) Cinco homens fizeram reposição de testosterona, mas parece que isso não interferiu na diminuição a longo prazo do tamanho dos seus tumores.

A associação de hiperprolactinemia com o uso de antidepressivos é conhecida. (107) Uma das mulheres (caso 6) usava antidepressivo e isso pode ter contribuído para piorar o controle da prolactina e a persistência da galactorreia.

Todos, exceto uma paciente realizaram a dosagem do IGF-1 para avaliar se teriam deficiência de GH. O IGF-1 tem meia vida longa na circulação e pode refletir a secreção do GH. No entanto, as concentrações do IGF-1 frequentemente se sobrepõem aquelas de pessoas com deficiência de GH e pessoas normais. A dosagem isolada do IGF-1 não pode ser diagnóstica de deficiência de GH no adulto, mas para o acompanhamento a longo prazo pode ser útil. (108).

O único paciente (caso 8) que teve diagnóstico de prolactinoma na infância apresentou durante o acompanhamento baixa velocidade de crescimento. Aos 15 anos teve avaliação da secreção do GH e o IGF-1 era 170 ng/mL, abaixo do esperado para a faixa etária. Os testes de estímulo com a clonidina e hipoglicemia induzida pela insulina mostraram GH até 7,1 ng/mL. Estes testes são exigências do governo brasileiro para a dispensação gratuita do GH recombinante para tratamento da baixa estatura. Contudo, esses testes podem não ser o ideal para caracterizar a deficiência desse hormônio. Em avaliação de crianças tratadas de leucemia linfóide aguda com radioterapia e quimioterapia, o teste da hipoglicemia induzida pela insulina teve fator preditivo positivo para baixa estatura de 33% quando o corte de resposta do GH foi de menor que 5 ng/mL e de 83% quando menor de 7 ng/mL. O teste da clonidina foi de 28% com GH menor de 5 ng/mL e de 50% para o GH menor de 7 ng/mL. (109)

O paciente recebeu o GH e a sua taxa de crescimento anual foi a contento. Na ocasião, os responsáveis pela dispensação do GH colocaram a possibilidade do tratamento com hormônio de crescimento aumentar o tumor da hipófise. Entretanto, para o nosso conhecimento, não existe evidência de que o GH exógeno possa interferir no crescimento de prolactinoma. De fato, durante a reposição desse hormônio não se observou qualquer aumento do tamanho do tumor.

Três pacientes (casos 1, 7 e 9) desenvolveram hipotireoidismo e fazem reposição de levo-tiroxina. Contudo, as causas dessa alteração foram distintas: os casos 1 e 7 desenvolveram hipotireoidismo secundário à presença do tumor na região hipotálamo-hipofisária, e o caso 9 desenvolveu hipotireoidismo primário secundário a tireoidite de Hashimoto porque o anticorpo antiperoxidase foi positivo em altas concentrações e a dosagem do TSH estava elevada. O diagnóstico dessas duas condições, às vezes, apresenta dificuldades, mas é importante porque o

acompanhamento desses pacientes tem peculiaridades distintas. A dosagem do TSH é usada para o diagnóstico de hipotireoidismo primário, mas não é adequada para se fazer o diagnóstico de hipotireoidismo de origem central porque o TSH pode estar normal na maioria das vezes, raramente suprimido, e um pouco acima do limite superior da normalidade. Isso porque, tumores hipofisários poderão produzir TSH imunologicamente ativo, mas biologicamente inativo. (110) Nessa situação, o melhor parâmetro para se fazer o diagnóstico de hipotireoidismo central é a dosagem de T4 livre. Empiricamente, considera-se valores normais de T4L se acima de 1,0 ng/dL e como valores ideais durante a reposição de 1,2 a 1,4 ng/dL. O caso 1 tem feito a reposição de l-tiroxina mantendo essas concentrações de T4 livre. Já o caso 9, a dose de levo-tiroxina é ajustada de acordo com a dosagem do TSH.

A prolactina elevada durante muitos anos pode ter efeito negativo em alguns aspectos da saúde do doente (111). Por exemplo, o aumento da prolactina está associada a maior frequência de câncer de mama nas mulheres e câncer de próstata nos homens. (112) Além disso, mulheres com câncer de mama e hiperprolactinemia têm resistência aos quimioterápicos. (113)

Embora a terapia com agonista da dopamina resulte em normalização da concentração sérica da prolactina e diminuição do volume tumoral na maioria dos pacientes; existem aqueles que se manifestam como tumores resistentes como os casos dos pacientes apresentados, entretanto com a manutenção do tratamento medicamentos a longo prazo houve normalização ou diminuição importante da concentração de prolactina e pode haver desaparecimento da massa tumoral, mesmo em grandes tumores invasivos de estruturas vizinhas.

8. CONCLUSÃO

Esse estudo de série de casos sugere que os tumores que tem resistência à cabergolina podem ser mais agressivos em homens do que em mulheres. Mostrou, também, que embora a curto prazo agonistas da dopamina possam não promover redução do volume tumoral acima de 50%, a longo prazo, o

uso de doses baixas ou altas de cabergolina pode levar à redução do volume tumoral ou evolução para sela vazia, mesmo em macroprolactinomas.

Em relação à concentração de prolactina, houve normalização em três indivíduos e redução expressiva em três pacientes. É possível que, mesmo sem normalizar a concentração da prolactina, a redução expressiva seja benéfica para esses pacientes. Contudo, a dosagem de prolactina manteve-se bastante elevada em quatro indivíduos, mesmo após vários anos de uso crônico da medicação.

Assim, o tratamento de prolactinomas com resistência à cabergolina permanece preocupante porque na maioria desses pacientes não se consegue a normalização da prolactina e o desaparecimento do tumor.

Esse estudo também mostra que em quatro dos seis pacientes do sexo masculino esses tumores foram diagnosticados em idade avançada, sendo que em três deles o diagnóstico foi incidental porque os prolactinomas foram identificados em exames de imagens realizados por outras motivações, confirmando que o diagnóstico desses tumores nos homens é muitas vezes tardio e somente realizado após muitos anos de doença.

2. REFERÊNCIAS

1. Shlomo M, Kenneth S, Polonsky P, Reed Larsen FRCP, Henry M. Kronenberg. Williams Textbook of Endocrinology, 12th Edition
2. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58/1
3. Shlomo M, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JAH. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96: 273–88
4. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, et al. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science.* 1981;212:815-6
5. Cooke NE, Coit D, Weiner RI, et al. Structure of cloned DNA complementary to rat prolactin messenger RNA. *J Biol Chem.* 1980; 255: 6502-10
6. Horseman ND, Zhao W, Montecino-Rodriguez E, et al. Defective mam-mopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with targeted disruption of the prolactin gene. *EMBO J.* 1997; 16: 6926-6935
7. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? *Rev Endocr Metab Disord* (2015) 16:233 –248
8. Bazan JF. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:6934-6938
9. Grachev P. Hypothalamic Prolactin Regulation of Luteinizing Hormone Secretion in the Female Rat. *Endocrinology* 2015; 156: 2880–2892
10. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin--not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone. *J Physiol Pharmacol* 2012 Oct; 63 (5): 435-43
11. Shirota MD, Banville S, Ali C, Jolicoeur JM, Boutin M, Edery J. Expression of two forms of prolactin receptor in rat ovary and liver. *Mol Endocrinol.* 1990; 41:1136-42
12. Chagas F, Tenório AM, Simões MJ, Teixeira VW, Teixeira AAC. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61(3): 269-274

13. Lotti F, Corona G, Maseroli E, Rossi M, Silverii A, Degl'innocenti S, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Clinical implications of measuring prolactin levels in males of infertile couples. *Andrology*. 2013; 1:764–71
14. Vorherr H. Galactopoiesis, galactosecretion, and onset of lactation. In: Vorherr H, ed. *The Breast*. New York, NY: Academic Press; 1974:71-127
15. Kokot I, Pawlik-Sobecka L, Placzkowka S, Piwowar A. Prolactin as an immunomodulatory factor in psoriatic arthritis. *Postepy Hig Med Dosw. (Online)*. 2013 Dec 11; 67:1265-72
16. Muldoon MF, Mackey RH, Korytkowski MT, Flory JD, Pollock BG, Manuck SB. The metabolic syndrome is associated with reduced central serotonergic responsivity in healthy community volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:718
17. Muldoon MF, Mackey RH, Williams KV, Korytkowski MT, Flory JD, Manuck SB. Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:266
18. Muldoon MF, Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Flory JD, Pollock BG, Manuck SB. Lower central serotonergic responsivity is associated with preclinical carotid artery atherosclerosis. *Stroke*. 2007; 38: 2228
19. Van Thiel DH. Feminization of chronic alcoholic men: a formulation. *Yale J Biol Med* 1979; 52: 219-225
20. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58/2./2
21. K. V. S. Hari Kumar, Prusty P. Resistant prolactinoma: Is it monoclonal or polyclonal? *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013; Vol 17, Supplement 1
22. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534
23. Sarkar D, Arzt E, Bronstein M, Guitelman M (eds): *Pituitary Today: Molecular, Physiological and Clinical Aspects*. *Front Horm Res* 2006; vol 35, pp 32-49
24. Gooren LJ, Assies J, Asscheman H, de Slegte R, van Kessel H. Estrogen-induced prolactinoma in a man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:444–446

25. Garcia MM, Kapcala LP. Growth of a microprolactinoma to a macroprolactinoma during estrogen therapy. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 450–455
26. Monson JP: The epidemiology of endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7:29–36
27. Colao A: Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:575–596
28. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A: Advances in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:575–596
29. Bloomgarden E, Molitch ME. Surgical treatment of prolactinomas: cons *Endocrine*. 2014; 47: 730–733
30. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers. A High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4769–4775
31. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:377–382
32. Miyai K, Ichihara K, Kondo KM, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinoma in the general population mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol* 1986; 25:549-552
33. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):67-99
34. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro Jr R, Barros AI, Faria M, Nascimento GC, Lima JG, Nóbrega LH, Cruz TP, Mota A, Ramos A, Violante A, Lamounier Filho A, Gadelha MR, Czepielewski MA, Glezer A, Bronstein MD. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 2008; 31:436–444
35. Arafah BM, Neikl KE, Gold RS, Selman WR. Dynamics of prolactin secretion in patients with hypopituitarism and pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; (80):3507-3512
36. Edal AL, Skjoldt K, Nepper-Rasmussen HJ. SIPAP- a new MR classification for pituitary adenomas. Suprasellar, infrasellar, parasellar, anterior and posterior. *Acta Radiol* 1997; 38 (1): 30-6

37. Auriemma RS, Pivonello R, Ferreri L, Priscitelli P, Colao A. Cabergoline Use for Pituitary Tumors and Valvular Disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015; 44:89–97
38. Oh MC, Aghi MK. Dopamine agonist-resistant prolactinomas. A review. *J Neurosurg* 2011; 114:1369–1379
39. Gillam MP, Molitch ME. Prolactinoma, in *The Pituitary*, 3rd edn, ed. by S. Melmed 2011; pp. 475–531
40. Behan LA, Draman MS, Moran C, King T, Crowley R. K, O'Sullivan EP, Smith D, Thompson CJ, Agha A. Secondary resistance to cabergoline therapy in a macroprolactinoma: a case report. *Pituitary* 2011; 14:362–366
41. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, et al: Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 698–705
42. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994; 33: 904–909
43. Iglesias PI, Díez JJ. Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *P. Q J Med* 2013; 106: 495-504
44. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, Kubo O, Hori T, Takano K. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J. Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4721-7
45. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 747–752
46. Johnston DG, Prescott RV, Kendall-Taylor P et al (1983). Hyperprolactinemia. Long-term effects of bromocriptine. *Am J Med* 75:868–874
47. Moriondo P, Travaglini P, Nissim M, Conti A, Faglia G. Bromocriptine treatment of microprolactinomas: evidence of stable prolactin decrease after drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:764–772
48. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical

- definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (11): 5256–5261
49. Muratori M, Arosio M, Gambino G, Romano C, Biella O, Faglia G. Use of cabergoline in the long-treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 537–546
50. Cannavo S, Curto L, Squadrito S, Almoto B, Vieni A, Trimarchi F. Cabergoline: a firstchoice treatment in patients with previously untreated prolactinsecreting pituitary adenoma. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:354–359
51. Ferrari C, Paracchi A, Mattei AM, de Vincentiis S, D' Alberton A, Crosignani P. Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol* 1992; 126:489–494
52. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, Volpe R, Di Salle F, Cirillo S, Annunziato L, Lombardi G. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2247–2252
53. Brue T, Pelligrini I, Priou A, Morange I, Jaquet P. Prolactinomas and resistance to dopamine agonists. *Horm Res* 1992; 38:84–89
54. Kovacs K, Stefaneanu L, Hovarth E Prolactin producing pituitary tumour: resistance to dopamine agonist therapy. *J Neurosurg* 1995; 82:886–890
55. Brue T, Pellegrini I, Gunz G, Morange I, Dewailly D, Brownell J, Enjalbert A, Jaquet P. Effects of the dopamine agonist CV 205-502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:577–584
56. Morange I, Barlier A, Pellegrini I, Brue T, Enjalbert A, Jaquet P. Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:413–420
57. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, Bertrand P, Delivet S, Jedynak CP, Kordon C, Peillon F, Jaquet P, Enjalbert A. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:500–509
58. Ma W, Ikeda H, Yoshimoto T. Clinicopathologic study of 123 cases of prolactin-secreting pituitary adenomas with special reference to multihormone production and clonality of the adenomas. *Cancer* 2002; 95(2):258–266

59. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 1993; 33(4):610–617
60. Delgrange E, Sassolas G, Perrin G, Jan M, Trouillas J. Clinical and histological correlations in prolactinomas, with special reference to bromocriptine resistance. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147(7):751-7
61. Delgrange E, Duprez T, Maiter D Influence of parasellar extension of macroprolactinomas defined by magnetic resonance imaging on their responsiveness to dopamine agonist therapy. *Clin Endocrinol* 2006; 64(4):456–462
62. Colao A, Di Sarno F, Sarnacchiaro D, Ferone G, Di Renzo B, Merola L, Annunziato G, Lombardi G. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1997; 82(3), 876–883
63. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2010; 95, 43–51
64. Delgrange E, Crabbé J, Donckier J: Late development of resistance to bromocriptine in a patient with macroprolactinoma. *Horm Res* 49:250–253, 1998
65. Breidahl H, Topliss D, Pike JW (1983) Failure of bromocriptine to maintain reduction in size of a macroprolactinoma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 287:451–452
66. McCall D, Hunter SJ, Cooke RS, Herron B et al (2007) Unusual late development of dopamine agonist resistance in two women with hyperprolactinaemia associate with transition from micro to macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:149–150
67. Webster J (1996) A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 14:228–238
68. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma knife Radiosurgery for Medically and Surgically Refractory Prolactinomas. *Neurosurgery* 2006; vol 59, number 2

69. Auriemma RS, Pivonello R, Perone Y, Grasso LFS, Ferreri L, Simeoli C, IacuanIELLO D, Gasperi M, Colao A. Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. *European Journal of Endocrinology* 2013; 169 359–366
70. Trifiro G, Mokhles MM, Dieleman JP, van Soest EM, Verhamme K, Mazzaglia G, Herings R, de Luise C, Ross D, Brusselle G, Colao A, Haverkamp W, Schade R, Van Camp G, Zanettini R, Sturkenboom MC. Risk of cardiac valve regurgitation with dopamine agonist use in Parkinson's disease and hyperprolactinaemia: a multi-country, nested case–control study. *Drug Safety* 2012; 35 159–171
71. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29–38
72. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *NEngl J Med* 2007; 356:39–46
73. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J. Neurooncol* 2014; 117(3), 421–428
74. Valassi E, A. Klibanski, B.M. Biller. Clinical Review: potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2010; 95(3), 1025–1033
75. Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 363–367
76. Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW, et al. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2012; 77: 99
77. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Regression of Cardiac Valvulopathy Related to Ergot-Derived Dopamine Agonists. *Cardiovascular Therapeutics* 2011; 404–410
78. Jahnichen S, Horowski R, Pertz HH. Agonism at 5-HT_{2B} receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol* 2005; 513: 225–8
79. Elenkova A, Shabani R, Kalinov K, Zacharieva S. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term

- bromocriptine and cabergoline treatment. *European Journal of Endocrinology* 2012; 167: 17–25
80. Whitelaw BC, Dworakowska D, Thomas NW, Barazi S, Riordan-Eva P, King AP, Hampton T, Landau DB, Lipscomb D, Buchanan CR, Gilbert JA, Aylwin SBJ. Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. *Clinical Endocrinology* 2012; 76, 877–886
81. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 265–273
82. Santoro A, Minniti G, Ruggeri A, Esposito V, Jaffrain-Rea ML, Delfini R. Biochemical remission and recurrence rate of secreting pituitary adenomas after transsphenoidal adenomectomy: long-term endocrinologic follow-up results. *Surg Neurol* 2007; 68: 513–518
83. Cohen-Inbar O, Xu Z, Schlesinger D, Vance ML, Sheehan JP. Gamma Knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas: long-term results. *Pituitary* (2015) 18: 820–830
84. Jezkova J, Hana V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, Liscak R, Vymazal J, Pecen L, Marek J. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol* 2009; 70 (5): 732–74
85. Snyder P.J., Fowble, B.F., Schatz, N.J., Savino PJ, Gennarelli TA. Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *American Journal of Medicine* 1986; 81: 457–462
86. Minniti, G., Traish, D., Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 800–804
87. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary* 2003; 6 (1): 19-27
88. Molitch ME. The cabergoline – resistant prolactinoma patient: new challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (12): 4643-5
89. Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, Tamagno G, Chanson P, Vilar L, Borson-Chazot F, Naves LA, Brue T, Gatta B, Delemer B, Ciccarelli E, Beck-Peccoz P, Caron P, Daly AF, Beckers A. Prolactinomas resistant to standard

- doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol.* 2012 Nov; 167 (5): 651-62
90. Passos VQ, Souza JS, Mussolino NRC, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinoma after bromocriptine withdrawn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3578 - 82
91. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005; 8 (1): 43-52
92. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(6):885-96
93. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev.* 1992; 13(2): 220-40
94. Pellegrini I, Rasolanjanahary R, Gunz G, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69(3): 500-9
95. Duranteau L, Chanson P, Lavoine A, et al. Effect of the new dopaminergic agonist CV 205-502 on plasma prolactin levels and tumour size in bromocriptine resistant prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34 (1):25-9
96. Vilar L, Burke CW. Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinemic patients who are resistant to or intolerant of bromocriptine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(6): 821-6
97. Iyer P, Molitch ME. Positive prolactin response to bromocriptine in 2 patients with cabergoline-resistant prolactinomas. *Endocr Pract* 2011; 17 (3): 55-8
98. Verhelst JA. Toward the establishment of a clinical prediction rule for response of prolactinomas to cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec; 84(12):4747
99. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, Guerra E, Pivonello R, Lerro G, Lombardi G. Increased prevalence of tricúspide regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (10): 3777-84.
100. Colao A, Savastano S. Medical Treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(5): 267-78.
101. Hamilton DK, Vance ML, Boulos PT, Laws ER. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. *Pituitary* 2005;8(1): 53-60

- 102.Liu Y, Yao Y, Xing B, Lian W, Deng K, Feng M, Wang R. Prolactinomas in children under 14. Clinical presentation and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst* 2015; 31 (6): 909-16
- 103.Vilar L, Naves LA. Avaliação diagnóstica da hiperprolactinemia. *In* *Endocrinologia Clínica*. Vilar L (ed.); quinta edição; 2013; pp: 39-49
- 104.Casulari LA, Porto AL. Hipogonadismo masculino no jovem. *In* Clapauch R (ed.). *Endocrinologia feminina e andrologia*. A. C. Farmacêutica; São Paulo, 2012; pp: 151-163
- 105.Prior JC, Cox TA, Fairhohm D, Kostashuk E, Nugent R. Testosterone-related exacerbation of a prolactina-producing macroadenoma: possible role for estrogen. *J. Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 391-4
- 106.Gillan MP, Middler S, Freed DJ, Molitch ME. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4447-51.
- 107.Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechaniss, and management. *CNS Drugs* 2010; 24 (7): 563-74
- 108.Yuen KCJ, Chong LE, Rhoads SA. *In*: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Evaluation of adult growth hormone deficiency: current and future perspectives*. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000-2013 feb 28.
- 109.Papadia C, Naves LA, Motta LDC, Filho RFB, Suzuki MTM, Casulari LA. Growth hormone provocation tests and their prediction in the growth of children treated for acute limphoblastic leucemia. *Minerva Endocrinologica* 2006; 31(3): 211-218
- 110.Motta LACR, Martins JWG, Motta LDC, Moraes AA, Farage Filho M. Aumento sérico do hormônio estimulante da tireóide (TSH) em portadores de tumores selares e parasselares antes e após tratamento com cirurgia e radioterapia. *Ars Cvrandi* 199; 30:12-22
- 111.Casulari LA, Motta LDC. Dogmas da prolactina: a necessidade de rever conceitos. *Brasília Médica* 2014; 58(1): 9-22.
- 112.Bernichtein S, Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactina biology. *J Endocrinol* 2010; 206(1):1-11

113. Le Pensec EW, Ben-Jonathan N. New roles of prolactin and estrogens in breast cancer: resistance to chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(2): R91-107

CLINEN
Clínica de Neurologia e Endocrinologia
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a).....; a participar do projeto de pesquisa “Prolactinomas resistentes aos agonistas da dopamina: estudo de série de casos”, sob a responsabilidade do pesquisador Maria de Fátima de Magalhães Gonzaga e Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta.

O objetivo desta pesquisa é descrever uma série de casos de dez pacientes portadores de prolactinoma resistentes aos agonistas da dopamina, a bromocriptina e a cabergolina, São pacientes, que inicialmente, não obtiveram uma resposta clínica satisfatória e foram observados por um período longo de tempo. Em decorrência do senhor (a) apresentar essa patologia, estamos convidando-o para participar dessa pesquisa.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação se dará por meio de coleta de registros de dados que já constam no prontuário do local onde você se consultou até a data em que todos os dados foram coletados, na CLINEN, Clínica de Neurologia e Endocrinologia. Nenhuma avaliação adicional, seja através de consulta ou exames complementares será necessária, pois todos os dados serão coletados com base nos registros que já existem no seu prontuário que foi utilizado durante as suas consultas rotineiras na CLINEN.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa não existem, inclusive não há riscos de extravasamento de dados, pois a sua identificação no banco de dados será realizada através de números, e, em nenhuma hipótese seu nome será revelado como participante da pesquisa. Se você aceitar participar, estará contribuindo para avaliarmos a longo prazo, como se comportam os prolactinomas, ou seja, os tumores hipofisários produtores de prolactina com o uso das medicações bromocriptina e cabergolina.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) ou a qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa poderão ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na CLINEN.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Maria de Fátima de Magalhães Gonzaga, na CLINEN no telefone 33280228 e 96668994, no horário entre 8 às 12h e 14 às 18 horas.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Verhum. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3365-4545 ou através do endereço eletrônico verhum.com.br/contato de 8:00hs às 12:00hs e de 14:00hs às 18:00hs, de segunda à sexta-feira.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor(a).

Nome / assinatura do participante da pesquisa

Pesquisador Responsável
Nome e assinatura

Brasília, ____ de _____ de _____.