

# DISFUNÇÃO DO HORMÔNIO HIPOFISÁRIO PROLACTINA, QUE LEVA AO DESENVOLVIMENTO DO ADENOMA HIPOFISÁRIO (PROLACTINOMA) E PECULIARIDADES DO TRATAMENTO

HELOISA FREIRE DOS SANTOS<sup>1</sup>  
IRISDETE APARECIDA LOURENÇO<sup>1</sup>  
GIULIANA M. VILA VERDE SAFADI<sup>2</sup>  
LUCAS RODOVALHO NOGUEIRA<sup>3</sup>

1. Acadêmicos do Curso de Farmácia, UEG.
2. Docente Colaboradora do Curso de Farmácia, UEG
3. Docente do Curso de Farmácia, Universidade Estadual de Goiás, UEG, BR 153, Km 98, Anápolis, GO.

Autores Responsáveis: H. F. Santos, I. A. Lourenço

A hipófise é uma glândula localizada na sela túrsica, na base do cérebro, e está ligada ao hipotálamo pelo pedúnculo hipofisário. Mede cerca de 1,2cm a 1,5cm em seu maior diâmetro, que é o látero-lateral; pesa de 0,5 a 1g e, do ponto de vista fisiológico, pode ser dividida em adeno-hipófise e neuro-hipófise (GUYTON, 2002). Ainda que de pequenas dimensões, é o principal elo integrador entre os sistemas nervoso e endócrino. Recebe entradas de diversas outras regiões do encéfalo, incluindo o sistema límbico, o córtex cerebral, o tálamo e o Sistema Ativador Reticular Ascendente (SARA), além de receber sinais sensoriais de órgãos internos e da retina

(GRABOWSKI; TORTORA, 2002).

A hipófise é um órgão endócrino que desempenha funções vitais nos vertebrados: regula o crescimento, o metabolismo de carboidratos, de lipídeos e de proteínas, assim como o desenvolvimento e a manutenção anatómico-funcional das principais glândulas de secreção interna (gônadas, tireóide e córtex da suprarenal); além disso, atua no mecanismo de controle de diurese, do parto e da lactação (CINGOLANI; HOUSSAY, 2004).

A adeno-hipófise, com frequência, é chamada de “glândula-mestra”, porque, juntamente com o hipotálamo, coordena as complexas funções reguladoras de múltiplas outras glândulas endócrinas. Ela produz seis hormônios principais: (1) Prolactina – PRL, (2) Hormônio do crescimento – GH, (3) Adrenocorticotrópico – ACTH, (4) Luteinizante – LH, (5) Folículoestimulante – FSH, e (6) Estimulante da tireóide – TSH. Os hormônios hipofisários são secretados de modo pulsátil, refletindo a estimulação por uma série de fatores de liberação hipotalâmicos específicos.

Cada um desses hormônios hipofisários obtém respostas específicas nos tecidos-alvo periféricos. Os produtos hormonais dessas glândulas periféricas, por sua vez, exercem um controle por retroalimentação no nível do hipotálamo e da hipófise a fim de modular a função hipofisária (FAUCI; JAMESON, 2006).

Os adenomas hipofisários são neoplasias benignas do lobo anterior da hipófise e estão associados frequentemente a secreção excessiva de hormônios hipofisários e evidência de uma hiperfunção endócrina correspondente. Ocorrem em ambos os sexos e quase em qualquer idade, porém são mais comuns em homens entre 20 e 50 anos de idade. Os adenomas hipofisários pequenos, aparentemente não-funcionantes, são encontrados incidentalmente em até 25% das necropsias.

Os adenomas hipofisários são classificados de acordo com os hormônios elaborados pelas células neoplásicas. Eles variam desde pequenas lesões que não produzem um aumento da glândula até tumores expansivos que acarretam erosão da sela turca e invadem as estruturas cranianas adjacentes. Em geral, os adenomas com menos de 10 mm de diâmetro são denominados microadenomas e os maiores são denominados macroadenomas.

Os microadenomas não produzem sintomas, a não ser quando secretam hormônios. Entretanto, os macroadenomas tendem a causar sintomas locais, em virtude de seu tamanho, e manifestações sistêmicas como resultado da produção excessiva de hormônios.

Os efeitos expansivos (tipo massa) dos macroadenomas hipofisários incluem compressão do quiasma óptico, em geral com hemianopsia bitemporal e perda da visão, paralisias oculomotoras quando o tumor invade os seios

carvenosos e cefaléias intensas. Os grandes adenomas podem invadir o hipotálamo e acarretar perda da regulação da temperatura, hiperfagia e síndromes causadas pela interferência no influxo hipotalâmico normal da hipófise (RUBIN, 2006).

Os adenomas lactotróficos (Prolactinomas) são os tumores hipofisários secretores mais comuns (até 60% dos casos) e predominam no sexo feminino. Cerca de 95% são microadenomas, mas entre os homens predominam os macros (80-90% dos casos) (VILAR et al., 2000).

Esta diferença na distribuição sexual está relacionada à ocorrência mais freqüente de sintomas endocrinológicos em mulheres, e a verdadeira incidência em necropsias não selecionadas é semelhante em ambos os sexos. Em geral, quanto maior o adenoma, mais PRL será secretada (RUBIN, 2006). A secreção da PRL pode sofrer influência de diversos fatores, tanto estimulatórios como inibitórios. A dopamina, produzida pelos neurônios túbero-infundibulares hipotalâmicos, é o principal fator de controle, exercendo inibição tônica sobre a secreção de PRL (MUSOLINO et al., 2005).

Nas mulheres, os adenomas lactotróficos funcionais resultam em amenorréia, galactorrêia e infertilidade. Os níveis sanguíneos de PRL consistentemente elevados inibem a oscilação na secreção do LH hipofisário necessários para a ovulação. Os homens costumam sofrer de uma libido reduzida e disfunção erétil (RUBIN, 2006).

A etiopatogenia dos tumores hipofisários ainda é pouco conhecida e os mecanismos que levam alguns adenomas a permanecerem circunscritos e de pequenas dimensões por anos, e outros a se tornarem invasivo, ainda não estão totalmente elucidados. Existem atualmente evidências que apontam para um mecanismo hipofisário primário no desenvolvimento tumoral. Um dos principais argumentos nessa direção provém da verificação de que os adenomas hipofisários têm origem monoclonal. Além disso, o exame histológico da hipófise que circunda os adenomas ressecados cirurgicamente não revela tecido hiperplásico e as secreções hormonais dessas neoplasias são relativamente independentes do controle hipotalâmico (LOPES, 2006).

Os tumores hipofisários causam síndromes típicas de excesso hormonal (hiperprolactinemia). A deficiência hormonal pode ser hereditária ou adquirida (FAUCI; JAMESON, 2006).

Existem várias possíveis causas de hiperprolactinemia que se enquadram em três principais categorias: fisiológicas, fármaco-lógicas e patológicas. As causas fisiológicas mais importantes são a gravidez e a amamentação. Além disso, no estresse, exercício e sono, ocorre liberação de um ou mais fatores liberadores de PRL, com conseqüente elevação dos níveis séricos do hormônio.

A causa farmacológica mais comum é o uso de drogas que atuam, através de diferentes mecanismos, por exemplo, aumento da transcrição do gene da dopamina (estrogênios), antagonismo ao receptor da dopamina (neurolépticos, metoclopramida, sulpirida, etc), depleção da dopamina (reserpina, metildopa), inibição central da dopamina (verapamil, heroína, morfina, análogos da encefalina) entre outros. E, por fim, a principal causa patológica são os prolactinomas que representam o adenoma hipofisário funcionante mais comum (40-60% dos casos) (VILAR et al., 2003).

A partir da caracterização do tumor e possíveis fatores que levam ao aparecimento do adenoma (prolactinoma), o tratamento visa a reverter as manifestações clínicas dependentes da hiperprolactinemia (alterações menstruais, esterilidade, redução da libido, galactorrêia, osteoporose), e os quadros neurológicos e visuais provocados pela ação da massa tumoral. A terapêutica ideal deve poupar ou mesmo restaurar demais funções hipofisárias eventualmente comprometidas. Deve ainda ser bem tolerado e ter baixo índice de recidivas (LOPES, 2006).

A maior parte dos prolactinomas pode ser controlada de maneira eficaz, através do tratamento medicamentoso. A cirurgia é indicada para casos de intolerância ou resistência (5 a 10% dos pacientes) a agonistas dopaminérgicos (CASTRO et al., 2006).

A cirurgia hipofisária pela via transfenoidal possibilita a remoção seletiva do adenoma hipofisário com preservação da hipófise normal. Além da normalização endócrina esta modalidade cirúrgica visa também a resolução da sintomatologia neurológica e ocular dependentes do efeito de massa dos microadenomas hipofisários. A via transcraniana somente é utilizada para tumores de localização predominantemente extra-selar, com expansão para fora da linha média.

O tratamento cirúrgico dos prolactinomas é indicado na intolerância persistente ou resistência hormonal e/ou tumoral aos agonistas dopaminérgicos, crescimento do tumor em vigência de tratamento clínico, fístula liquórica e na perda visual por herniação do quiasma óptico decorrente da retração tumoral induzida por agonistas dopaminérgicos. Por outro lado, como os melhores resultados cirúrgicos são obtidos em microadenomas com níveis de PRL não muito elevados, pode-se optar por cirurgia, nesses casos (LOPES, 2006)

O tratamento medicamentoso com agonistas dopaminérgicos continua sendo o principal tratamento para os prolactinomas. A evolução nesta área se deu com o desenvolvimento de novas drogas dopaminérgicas: pergolida, quinagolida e cabergolina. Estas novas opções apresentam resultados iguais ou superiores à bromocriptina, em termos de normalização de prolactina (PRL) e redução

tumoral, mas com melhor tolerabilidade e meia vida mais longa, permitindo melhor aderência aos pacientes (MUSOLINO et al., 2003).

Essas drogas atuam diretamente no receptor de dopamina, levando a inibição e da secreção de PRL. A bromocriptina (BRC), primeira droga usada clinicamente, leva à normalização da PRL em 64 a 100% e retorno menstrual em 57 a 100% dos casos. Ocorreu normalização da PRL em cerca de 55% das pacientes com microprolactinomas em tratamento com BRC (primário ou pós-cirúrgico, dose média diária: 3,8mg) e retorno menstrual em 98% delas. É importante ressaltar que 81% das pacientes sem normalização da PRL também voltaram a menstruar, tornando desnecessárias doses maiores da droga. Em relação ao sexo masculino, levantamento recente mostrou que 11 homens, com microprolactinomas, tratados com BRC, 73% atingiram níveis normais de PRL e 86% normalizaram a testosterona sérica.

Nos macroprolactinomas, a verificação de que a BRC também é capaz de reduzir as dimensões tumorais tornou a cirurgia dispensável em grande parte dos casos. A redução tumoral com BRC ocorreu em cerca de 80% dos nossos pacientes com macroprolactinoma. Estes resultados mostraram claramente a superioridade do tratamento clínico sobre o cirúrgico, particularmente em relação ao macroprolactinomas.

Embora o tratamento com agonistas dopaminérgicos seja considerado "sintomático", estudos mostram que após tratamento em longo prazo (cerca de quatro anos) com BRC, 25,8% dos pacientes portadores de microprolactinomas e 15,9% daqueles com macroprolactinomas permaneceram com níveis normais de PRL e não apresentaram reexpansão tumoral.

Intolerância persistente e resistência são os problemas mais comuns do tratamento clínico. Náuseas, vômitos e hipotensão pos-tural, comuns no início do tratamento podem ser minimizados pelo uso de doses crescentes de bromocriptina, durante as refeições. No entanto a intolerância persistente à BRC ocorre, em 24 e 12% das pacientes portadoras de micro e macroprolactinomas, respectivamente, e 5% dos homens com macroprolactinomas. A melhora da tolerância pode ser obtida com a mudança para outra droga.

A Cabergolina, agonista dopaminérgico de ação prolongada, é excelente alternativa à BRC. Foram estudados 37 pacientes com intolerância a BRC, e verificou-se que apenas cinco destes mantiveram efeitos colaterais com a Cabergolina. Este medicamento tem se mostrado útil em casos de resistência parcial a outros agonistas dopaminérgicos. Atualmente, a Cabergolina é a principal opção para a terapêutica clínica dos prolactinomas.

Na falta de resposta ao tratamento clínico, em razão de intolerância persistente ou resistência aos agonistas dopaminérgicos disponíveis, a cirurgia hipofisária estará indicada. A radioterapia convencional não é muito efetiva em prolactinomas e os resultados com radioterapia estereotáxica ainda são incipientes. Dessa forma, o tratamento por irradiação somente será indicado em macroprolactinomas invasivos, resistentes aos agonistas dopaminérgicos e não curados por cirurgia (LOPES, 2006).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GRABOWSKI, S. R. & TORTORA, G. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2002.
- CINGOLANI, H. E & HOUSSAY, A. B. **Fisiologia Humana**. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- GRAY, H. F. R. S & MAYO GOSS, A. B. C. **Anatomia**. 29ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- EMANUEL, R. **Patologia – Bases Clinicopatológicas da Medicina**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- FAUCI, K. B. & JAMESON, H. L. **Medicina Interna**. 16ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.
- LOPES, A. C. **Tratado de Clínica Médica**, V. 2. São Paulo: Roca, 2006.
- CASTRO, Douglas Guedes de et al. **Radiocirurgia nos adenomas hipofisários**. *Arq Bras Endocrinol Metab*, Dez 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abemv50n6/a04v50n6.pdf>>. Acesso em: 07 de nov. 2007.
- MUSOLINO, Nina R.C. and Passos, Vanessa Q. **Prolactinomas resistentes a agonistas dopaminérgicos: diagnóstico e manejo**. *Arq Bras Endocrinol Metab*, Out 2005. Disponível em :< <http://www.scielo.br/scielo.php>> . Acesso em 08 de nov. 2007.
- VILAR, Lucio et al. **Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários. Parte I: prolactinomas e adenomas secretores de GH**. *Arq Bras Endocrinol Metab*, Out 2000. Disponível em :< <http://www.scielo.br/scielo.php>> Acesso em 27 de fev.2008.
- VILAR, Lucio, Naves, Luciana A. and Gadelha, Mônica **Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia**. *Arq Bras Endocrinol Metab*, Ago 2003. Disponível em:< <http://www.scielo.br/scielo.php>> Acesso em 27 de fev. 2008.
- MUSOLINO, Nina R. Castro. **Tumores hipofisários: opções terapêuticas atuais e perspectivas futuras de tratamento**. *Arq Bras Endocrinol Metab*, Ago 2003. Disponível em:< <http://www.scielo.br/scielo.php>> Acesso em 28 de fev. 2008.