

# Manejo atual dos macroprolactinomas

## Revisão da literatura

João Antônio Pinheiro Marques<sup>1</sup>, Stélio da Conceição Araújo Filho<sup>2</sup>, João Paulo Cavalcante de Almeida<sup>3</sup>, Lucas Alverne Freitas de Albuquerque<sup>3</sup>, Flávia de Paiva Santos<sup>3</sup>

Universidade Federal do Ceará – Fortaleza, CE, Brasil

### RESUMO

*Tumores hipofisários secretores de prolactina representam até 64% do total de adenomas secretores. A proporção superior de macroprolactinomas em homens ainda não tem sua causa estabelecida, apesar de estudos moleculares iniciais apontarem para um provável crescimento tumoral acelerado no sexo masculino; uma outra causa seria a apresentação clínica diferente entre os sexos. O tratamento farmacológico apresenta-se como escolha inicial na maioria dos casos, com altas taxas de controle tumoral mediante o uso de agonistas dopaminérgicos. A cirurgia é indicada principalmente a pacientes que não toleram ou não obtêm bons resultados com as medicações, em tumores de grande conteúdo cístico e em casos de apoplexia hipofisária. A indicação da radioterapia ainda não está bem definida, porém os melhores resultados obtidos atualmente com o uso de radiocirurgia indicam o possível papel dessa modalidade no tratamento de adenomas que não responderam adequadamente à cirurgia nem ao tratamento clínico.*

### PALAVRAS-CHAVE

*Prolactinoma. Neoplasias hipofisárias. Agonistas da dopamina.*

### ABSTRACT

#### **Current management of macroprolactinomas. Literature review**

*Prolactin secreting pituitary tumors represent 64% of all functioning pituitary tumors in some studies. Most part of macroprolactinomas affects male, but without an established etiology, even though some molecular studies indicate a probable faster growth in this gender. Another possibility might be the different clinical features between the genders. Pharmacological management with dopamine agonists represents the first therapeutic choice for most patients, with high levels of tumor control. Surgery is important in patients who did not tolerate or did not succeed with clinical treatment, in tumors with large cystic component and in cases of pituitary apoplexy. Radiotherapy and its contributions aren't established yet. However, better outcome concerning radiosurgery demonstrate its importance in management of adenomas which did not succeed with clinical or surgical therapy.*

### KEY WORDS

*Prolactinoma. Pituitary neoplasms. Dopamine agonists.*

## Introdução

Os adenomas hipofisários são responsáveis por aproximadamente 10% a 12% de todos os tumores intracranianos<sup>48</sup>. Em estudos de autópsia, os microadenomas (< 1 cm) assintomáticos são achados freqüentes, encontrados em 8% a 25% dos casos<sup>25,33,51</sup>. Similarmente, exames de imagem detectam pequenas lesões pituitárias em pelo menos 10% dos indivíduos normais. São mais comuns na terceira e quarta décadas de vida e afetam igualmente ambos os sexos<sup>25,42</sup>.

## Prolactinomas

Hiperprolactinemia é a síndrome de hipersecreção de hormônio pituitário mais comum em ambos os sexos.

Os prolactinomas, tumores hipofisários secretores de prolactina, são a principal causa de níveis de prolactina superiores a 100 ng/ml<sup>43</sup>. Elevações menos pronunciadas também podem ser devidas a microprolactinomas, embora sejam mais comumente causadas por drogas, compressão da haste pituitária, hipotireoidismo ou insuficiência renal<sup>42</sup>.

1 Médico neurocirurgião do Hospital Instituto Dr. José Frota. Fortaleza, CE.

2 Médico neurocirurgião do Hospital Geral de Fortaleza. Fortaleza, CE.

3 Graduandos de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC). Fortaleza, CE.

Tumores produtores de prolactina representam de 22%<sup>45</sup>, 50%<sup>32</sup> até 64,4%<sup>48</sup> de todos os adenomas hipofisários secretores, sendo o tipo de neoplasia hipofisária produtora de hormônio mais comum<sup>32</sup>. Aproximadamente 75% correspondem a macroprolactinomas (prolactinomas > 1 cm)<sup>45</sup>.

A proporção entre os sexos feminino:masculino para microprolactinomas é de 20:1, enquanto nos macroprolactinomas chega a 1:1<sup>42</sup>. Os prolactinomas são mais comuns em mulheres, sendo, assim, mais raros e menos estudados nos homens<sup>59</sup>. No sexo masculino, os macroprolactinomas são mais prevalentes (até 90% dos casos)<sup>52</sup>.

Há duas hipóteses que têm sido propostas para a diferença de apresentação dos prolactinomas entre os gêneros: os sintomas dos homens são menos preocupantes para os pacientes, levando-os à procura de assistência médica apenas tardiamente; ou há uma diferença gênero-específica na atividade proliferativa dos prolactinomas. Em um estudo utilizando MIB-1, anticorpo utilizado em estudos de imuno-histoquímica capaz de determinar a capacidade de crescimento de tumores cerebrais, relatou-se maior taxa de proliferação em tumores de homens do que aqueles de mulheres<sup>46</sup>.

## Metodologia

Realizou-se pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados MEDLINE (National Library of Medicine), abrangendo o período de 1981 a 2006. As palavras-chave foram *pituitary adenoma*, *prolactinoma*, *macroprolactinoma* e *dopamine agonists*. Realizou-se, também, pesquisa manual em jornais e revistas médicas. Artigos com dados clínicos incompletos não foram incluídos no trabalho.

### *Apresentação clínica*

Os sinais e sintomas mais comuns dos macroprolactinomas em homens são cefaléia e disfunções sexuais. A supressão da gonadotropina leva à redução da testosterona, diminuindo a libido e ocasionando impotência, oligospermia e infertilidade<sup>8,76</sup>. Além disso, os macroprolactinomas podem manifestar-se com seqüelas da hiperprolactinemia, disfunções endócrinas, efeitos de massa e apoplexia pituitária<sup>38</sup>. Homens com macroprolactinomas podem apresentar ginecomastia, galactorréia (a forma verdadeira é incomum), osteoporose e ganho de peso<sup>44</sup>. Essas condições são relacionadas à elevada quantidade de prolactina sérica e à conseqüente supressão do GnRH hipotalâmico, das gonadotropinas pituitárias e da esteroidogênese gonadal, resultando em

deficiência relativa de testosterona. Nos casos em que há hiperprolactinemia por longa data, efeitos secundários do hipogonadismo ficam evidentes: osteopenia, redução da massa muscular e declínio no crescimento da barba.

Em relação aos efeitos expansivos do tumor, pode-se observar rinorréia líquórica por erosão do assoalho selar, hemianopsia bitemporal, hipertensão intracraniana, pan-hipopituitarismo e lesões dos nervos cranianos que passam no seio cavernoso, evidenciando-se oftalmoplegia e dor facial<sup>13,35</sup>.

A apresentação inicial dos macroprolactinomas pode, também, ser causada por apoplexia pituitária, complicação dessas neoplasias em que há crescimento tumoral, pan-hipopituitarismo e compressão aguda de estruturas das regiões selar e parasselar<sup>37,39</sup>. Os sintomas dessa condição são cefaléia intensa de início súbito, náuseas, vômitos, diplopia, diminuição da acuidade visual e, algumas vezes, sinais de irritação meníngea.

### *Diagnóstico*

O diagnóstico dos macroprolactinomas é feito por meio de exames laboratoriais e neuroimagem. O exame laboratorial utilizado é a dosagem sérica de prolactina, cujo resultado é, normalmente, proporcional ao tamanho do tumor, de tal modo que a maioria dos macroprolactinomas apresenta nível de prolactina superior a 250 ng/ml<sup>38</sup>. Porém, há uma condição laboratorial que deve ser lembrada em relação aos macroprolactinomas: o efeito gancho (*hook-effect*). Nessa situação, pacientes com níveis de prolactina muito elevados (> 1.000 ng/ml) podem apresentar resultados falsamente baixos (25 a 150 ng/ml), em razão de artefatos do método de análise. Nesse caso, a diluição da amostra torna-se necessária. Pode ocorrer quando o radioimuno-ensaio é realizado utilizando a técnica de “sanduíche monoclonal” (*two-sites technique*)<sup>4,17,24</sup>.

Valores falsamente elevados podem ser causados por formas agregadas de prolactina circulante, biologicamente inativas (macroprolactinemia).

O exame de imagem padrão-ouro para o diagnóstico dos macroprolactinomas é a ressonância magnética (RM). Em cerca de 80% a 95% dos casos, esses tumores apresentam-se hipointensos em relação ao sinal da hipófise normal em T1 e, em T2, na maioria das vezes, são hiperintensos, possivelmente indicando tecido mais frouxo ou parcialmente necrótico e, portanto, mais facilmente removíveis por aspiração ou curetagem<sup>34</sup>.

### *Diagnóstico diferencial*

O diagnóstico diferencial dos macroprolactinomas deve ser feito com todas as outras condições que podem

cursar com hiperprolactinemia e outras massas da região selar, as quais devem ser excluídas<sup>5,7,42</sup>. Condições causadoras de hiperprolactinemia podem ter origem fisiológica, por indução, mediante o uso de fármacos, ou patológica. Condições fisiológicas associadas à hiperprolactinemia são: excesso de exercícios, cirurgia, hipoglicemia, gestação e amamentação. Nessas condições, porém, os níveis de prolactina não ultrapassam, em média, 40 ng/ml<sup>69</sup>. Algumas medicações como as fenotiazinas e a metoclopramida, antagonistas dos receptores da dopamina nos lactotrófos — células responsáveis pela produção de prolactina que correspondem a aproximadamente 20% das células da hipófise anterior — são causa comum de hiperprolactinemia. Outras drogas indutoras do quadro são alfametildopa, reserpina e verapamil<sup>21,62</sup>, alguns antidepressivos<sup>41</sup> e estrogênios<sup>70</sup>. Outras massas que se apresentam nas regiões selar e parasselar podem ser a causa da hiperprolactinemia, como craniofaringiomas, tumores não produtores de hormônio, tumores hipotalâmicos, lesões granulomatosas e hipofisite linfocítica. A dosagem de prolactina, nesses casos, não costuma ultrapassar 100 ng/ml. A diferenciação com os microprolactinomas é feita por meio de exames de imagem. Massas maiores que 1 cm, produtoras de prolactina, são consideradas macroprolactinomas; além disso, nestes, como já explicitado, os níveis de prolactina costumam ser maiores que 250 ng/ml.

### Tratamento

Os principais objetivos do tratamento dos macroprolactinomas são: normalização dos níveis de prolactina, regressão ou desaparecimento da massa tumoral e redução da sintomatologia apresentada pelo paciente. Atualmente, pode-se utilizar para esse fim abordagens farmacológicas, cirúrgicas e radioterápicas.

#### Terapia farmacológica

Com o advento dos agonistas dos receptores dopaminérgicos, como cabergolina, bromocriptina e quinagolida, capazes de normalizar as concentrações de prolactina em aproximadamente 90% dos casos e reduzir o tamanho tumoral em até 80%<sup>22,72</sup>, a terapia farmacológica passou a constituir a primeira opção no tratamento dos macroprolactinomas.

Considerando-se os macroadenomas, deve-se realizar o exame dos campos visuais antes de iniciar o tratamento com agonistas dopaminérgicos. Depois de iniciado o uso dos fármacos, devem ser realizados exames visuais e RM em intervalos de 6 a 12 meses até que o tumor diminua e, após esse período, anualmente até que haja a redução máxima do tumor<sup>42</sup>.

A bromocriptina, um derivado ergot, é utilizada no tratamento dos prolactinomas desde 1978<sup>66</sup>. É um agonista de curta duração dos receptores D<sub>2</sub> de dopamina nos lactotrófos, sendo capaz de inibir a síntese e liberação de prolactina e, também, de reduzir o tamanho tumoral<sup>16</sup>.

No tratamento de microadenomas, essa droga rapidamente reduz os níveis séricos de prolactina em 70% dos casos. Em pacientes com macroprolactinoma, os níveis de prolactina são normalizados também em 70% deles e a redução do tumor ( $\geq 50\%$ ) é obtida em mais de 40%<sup>42</sup>.

Em alguns casos, é capaz de causar regressão tumoral em poucos dias, promovendo a descompressão do quiasma óptico em casos de macroprolactinomas que ocasionam déficits visuais<sup>19,73</sup>. A dose inicial é de 1,25 mg a 2,5 mg, por via oral, uma vez por dia, devendo ser aumentada, em um período de 2 a 3 meses, para 5 mg a 10 mg diariamente, em doses fracionadas. Após a normalização dos níveis séricos de prolactina, a dosagem pode ser reduzida até o menor nível terapêutico efetivo. A retirada total da droga pode resultar em re-expansão do tumor<sup>47,63</sup>. Cerca de 5% a 15% dos pacientes não toleram a droga devido a seus efeitos colaterais<sup>74</sup> e 10% a 25% dos pacientes são resistentes ao medicamento<sup>11</sup>. Os efeitos colaterais mais comuns são náusea, tontura, astenia, hipotensão, pirose, vômitos e cefaléia. Entre os menos frequentes, encontram-se dor abdominal, constipação, mastalgia, depressão e congestão nasal<sup>71</sup>. Alucinações auditivas e mudanças de humor são observadas em mais de 5% dos pacientes.

Embora não haja estudos suficientes, alguns autores utilizam a bromocriptina para aplicação local na cavidade selar, obtendo resultados promissores no tratamento de macroprolactinomas. Isso se deve provavelmente à sua capacidade de induzir localmente a fibrose de células residuais do adenoma<sup>1,48,49</sup>.

A cabergolina é um derivado ergot de longa duração e com alta afinidade e seletividade por receptores dopaminérgicos do tipo D<sub>2</sub>. Apresenta vantagens em relação à bromocriptina por ser mais seletiva pelos receptores D<sub>2</sub>, por necessitar de administração apenas uma ou duas vezes por semana e por os efeitos colaterais serem menos frequentes<sup>53</sup>.

No tratamento de microprolactinomas com cabergolina, atinge-se normoprolactinemia em 80% dos casos. Em pacientes com macroprolactinomas, é capaz de promover a normoprolactinemia e a regressão do tumor em 70% dos pacientes<sup>42</sup>. Os sintomas relacionados a efeito de massa (cefaléia, déficit visual) costumam melhorar rapidamente, dentro de dias após o início do tratamento. A melhora das disfunções sexuais requer várias semanas.

O uso de cabergolina para os tumores resistentes a outras drogas tem o potencial de normalizar os níveis de prolactina e causar regressão tumoral em 19% e 67% dos casos, respectivamente<sup>22</sup>. As doses utilizadas variam de 0,5 mg a 1,5 mg, uma ou duas vezes por semana. Após o controle inicial do nível de prolactina, deve-se manter a dose mínima necessária. Os principais efeitos colaterais são náuseas, cefaléia, vômitos, dor abdominal, fadiga, fraqueza e constipação. Recente estudo demonstrou que em pacientes que conseguiram atingir níveis séricos normais de prolactina e redução do tamanho do tumor mediante o uso da cabergolina, a descontinuação da droga pode não provocar a re-expansão tumoral, indicando possível potencial curativo em aproximadamente 5% dos casos<sup>67</sup>.

A quinagolida é um agonista dopaminérgico D<sub>2</sub> específico não-ergot, com meia-vida intermediária entre a bromocriptina e a cabergolina<sup>67</sup>. O uso de quinagolida no tratamento dos macroprolactinomas tem sido estudado em um grupo de 161 pacientes, no qual a droga foi capaz de reduzir rapidamente os níveis de prolactina em homens, alcançando os valores normais em 71% dos pacientes do sexo masculino em período de 24 meses. No grupo de pacientes resistentes à bromocriptina, foi capaz de promover redução dos níveis de prolactina em 50% dos casos, atingindo normoprolactinemia<sup>10</sup>.

### Tratamento cirúrgico

As indicações para o tratamento cirúrgico são: intolerância ou resistência à terapia medicamentosa, apoplexia hipofisária com manifestações neurológicas, tumores de grande conteúdo cístico, fistula liquórica decorrente de redução tumoral após tratamento clínico de macroprolactinomas que invadiam o seio esfenoidal, crescimento tumoral na vigência de tratamento e em pacientes dependentes de medicação antipsicótica, uma vez que agonistas dopaminérgicos podem precipitar quadros psicóticos (Quadro 1)<sup>3,44,60,65</sup>.

#### Quadro 1

##### Indicações para cirurgia no tratamento de macroprolactinomas

Intolerância ou resistência à terapia medicamentosa
Apoplexia hipofisária
Grande conteúdo cístico
Fistula liquórica decorrente de redução tumoral
Uso de medicação antipsicótica

A abordagem cirúrgica desses tumores, assim como de outras patologias da região selar, pode ser realizada por meio de cirurgia endoscópica transnasal transesfenoidal, cirurgia endoscópica transesfenoidal translabial, cirurgia com acesso transesfenoidal ampliado (via transfacial-

transetmoidal ou paralateronasal), cirurgia através de acesso craniano (vias subfrontal, pterional, pré-temporal e transcalosa)<sup>68</sup>. A escolha da abordagem deve levar em conta o volume do tumor, a presença ou não de invasão do seio cavernoso, ocorrência de compressão das vias ópticas e de extensões supra e parassellares.

As principais complicações associadas à cirurgia de tumores hipofisários são: fistula liquórica, diabetes insípido, sinusite paranasal, perfuração de septo, meningite, sela vazia e sangramento intracraniano<sup>6,18,36</sup>. A incidência total de complicações na cirurgia dos tumores hipofisários varia de 6,5% a 29%<sup>9,14,18,40,48</sup>, e a mortalidade varia de 0,27% a 3% na literatura<sup>9,18,35,36,48,77</sup>. A via preferida atualmente é a transesfenoidal<sup>48</sup>, sendo o acesso transnasal preferido por alguns autores em razão de seus benefícios em relação à via translabial. A cirurgia transnasal transesfenoidal é mais simples, mais rápida e apresenta menos sangramento, além de menos lesiva esteticamente, podendo ser indicada até mesmo em casos de extensão supra-selar ou invasão de seio cavernoso indicados pelo exame de imagem. Permite a retirada total de até 50% a 70% dos macroadenomas, principalmente aqueles de consistência mole<sup>12,56</sup>.

Os macroprolactinomas não apresentam resultados tão bons no tratamento cirúrgico quanto os microprolactinomas. O índice de reincidência da hiperprolactinemia para os prolactinomas em geral é de aproximadamente 20,7%<sup>48</sup> e para os macroprolactinomas varia de 20% a 80%<sup>29,55,58</sup>.

Uma análise da literatura evidencia a dificuldade de controlar os níveis de prolactina com a cirurgia, mesmo com ressecções amplas, principalmente para macroprolactinomas, sendo utilizado por alguns autores, como Ciric e cols.<sup>14</sup> e Serri e cols.<sup>58</sup>, o volume como forma de controle.

Uma análise de várias séries de pacientes operados para tratamento de macroprolactinoma demonstra grandes variações nos resultados. O estudo de Gukalp e cols.<sup>27</sup> demonstrou cura hormonal em apenas 6,7% dos macroprolactinomas, com recorrência em 39% dos casos. Acquati e cols.<sup>2</sup> obtiveram redução significativa dos níveis de prolactina em 22% dos casos e normalização desse índice em 18% dos pacientes. Nesse estudo, obteve-se a remoção completa do tumor em 18% das abordagens cirúrgicas. Já o trabalho de Xu e cols.<sup>76</sup> relata o índice de remoção completa em apenas 5,7% dos macroprolactinomas em homens. Braucks e cols.<sup>8</sup> obtiveram normalização dos níveis de prolactina em 26,3% dos pacientes homens tratados para macroprolactinomas, mediante o uso de fármacos e cirurgia. Molitch e cols.<sup>44</sup> demonstraram normalização hormonal inicial em 32% dos casos, cura de longo prazo em apenas 26% dos casos, ressecção total em 57% e recidiva em 19%. Hardy<sup>30</sup> indicou a importância da realização de dosagem

pré-operatória de prolactina sérica, do tamanho tumoral ou presença de invasão tumoral, para avaliação do prognóstico dos pacientes. A cura hormonal costuma ser menor em pacientes com níveis de prolactina maiores (58,4% em pacientes com níveis menores que 100 ng/ml contra 9,6% naqueles que apresentavam níveis maiores que 500 ng/ml)<sup>27</sup>.

A administração de agonistas dopaminérgicos após a cirurgia demonstra melhores resultados nos seguimentos a longo prazo<sup>48,58</sup>. Na série de Oruçkaptan e cols.<sup>48</sup>, o uso de bromocriptina em longo prazo foi necessário em 20% dos pacientes no pós-operatório de prolactinomas, em razão da remoção incompleta do tumor ou para a supressão da hiperprolactinemia permanente, apesar de vasta excisão cirúrgica. Na mesma série, o uso temporário e permanente de desmopressina foi necessário em 9,1% e 2,6% dos pacientes respectivamente, na maioria dos quais havia macroadenomas invasivos. Alterações no campo visual e na acuidade visual foram normalizadas ou melhoradas em 58% e 48% e pioradas em 1,6% e 0,7%, respectivamente, dos pacientes com macroadenomas. Observou-se recuperação completa da oftalmoplegia em 65% dos pacientes e 21% tiveram melhora parcial após a cirurgia<sup>48</sup>.

### Radioterapia

O papel da radioterapia no tratamento dos macroprolactinomas resistentes a drogas ainda é controverso. Deveria ser considerada nos seguintes casos (Quadro 2): macroprolactinomas removidos incompletamente pela cirurgia, falha do tratamento medicamentoso em suprimir os níveis de prolactina ou em promover regressão e para tumores que continuam a crescer, apesar do tratamento clínico<sup>54</sup>.

#### **Quadro 2** **Indicações para radioterapia no tratamento de macroprolactinomas**

Remoção cirúrgica incompleta

Falha do tratamento clínico em atingir a normoprolactinemia e a regressão tumoral

Crescimento tumoral apesar de tratamento adequado

Em relação à resposta à radioterapia, os fatores que implicam piores resultados são o tamanho e o caráter invasivo do tumor<sup>15,26,75</sup>.

Em estudo de Ozgen e cols.<sup>49,50</sup>, não se verificou melhora nem nos níveis de prolactina, nem no controle volumétrico do tumor, desaconselhando essa modalidade de tratamento. Nesse estudo, também, os autores não consideraram a invasão da dura-máter como critério

para radioterapia pós-operatória, pois essa condição não foi fator de prognóstico para recorrência.

Na série de Clarke e cols.<sup>15</sup> envolvendo tumores produtores de hormônio, a resposta obtida pela radioterapia foi de 71%, sendo os prolactinomas os mais sensíveis (86%). Por outro lado, na série de Tran e cols.<sup>64</sup>, observou-se melhor resposta no controle de tumores não-funcionantes, no lugar dos prolactinomas.

Os efeitos colaterais da radioterapia descritos na literatura variam bastante, acometendo entre 4% e 71% dos pacientes<sup>15,23,28,64</sup>. Os principais são: hipopituitarismo, lesões de vias ópticas e hipotalâmica<sup>20,55,57,61,75</sup>. Pela frequência e gravidade dos efeitos colaterais e pelo curso benigno dessas lesões, é preferível um acompanhamento pós-operatório inicial ou até mesmo uma re-operação à radioterapia precoce para tumores residuais<sup>31,48</sup>.

## Conclusões

Os macroprolactinomas estão presentes em quantidade bem maior nos homens, apresentando sintomas de disfunção gonadal e compressão por efeito de massa. O tratamento dessa condição pode ser realizado por meio de terapia farmacológica, abordagem cirúrgica ou radioterapia. O uso de agonistas dopaminérgicos é, atualmente, a terapêutica de primeira escolha para a maioria dos casos, sendo a cirurgia reservada para casos específicos, em geral resistentes ou intolerantes ao tratamento medicamentoso. O uso da radioterapia ainda permanece relativamente incerto. O desenvolvimento de novas drogas e abordagens, como a radiocirurgia, visa a melhorar o resultado terapêutico de pacientes ainda não responsivos às principais abordagens atuais, os quais, felizmente, já não correspondem à maioria dos pacientes portadores de macroprolactinomas.

## Referências

1. AÇIKGÖZ B, ÖZGEN T: The topical effect of bromocriptine on rat transplanted human prolactinomas. *Acta Neurochir (Wien)* 120:175-9, 1993.
2. ACQUATI S, PIZZOCARO A, TOMEI G, GIOVANELLI M, LIBÈ R, FAGLIA G, AMBROSI B: A comparative evaluation of effectiveness of medical and surgical therapy in patients with macroprolactinoma. *J Neurosurg Sci* 45:65-9, 2001.
3. AMAR AP, COULDWELL WT, CHEN JC et al.: Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 97:307-14, 2002.

4. BARKAN AL, CHANDLER WF: Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "high-dose hook effect": case report. *Neurosurgery* 42:913-6, 1998.
5. BILLER BM: Diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 44:1095-9, 1999.
6. BLACK PMCL, SYPERT GW: Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 20:920-4, 1987.
7. BLACKWELL RE: Hyperprolactinemia. Evaluation and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:105-24, 1992.
8. BRAUCKS GR, NALIATO ECO, TABEL ALO, GADELHA MR, VIOLANTE AHD: Aspectos clínicos e terapêuticos de prolactinomas em homens. *Arq Neuropsiquiatr (S Paulo)* 61:1004-10, 2003.
9. BRONSON SR, RUSSEL HP: Surgical experience with chromophobe adenomas of the pituitary gland. *J Neurosurg* 36:726-9, 1971.
10. BROWNELL J: Quinagolide in hyperprolactinaemia. *Reviews Contemp Pharmacother* 9:1-75, 1998.
11. BRUE T, PELLEGRINI I, PRIOU A et al.: Prolactinomas and resistance to dopamine agonists. *Horm Res* 38:84-9, 1992.
12. BYNKE O, HILLMAN J: Role of transsphenoidal operation in the management of pituitary adenomas with suprasellar extension. *Acta Neurochir (Wien)* 100:50-5, 1989.
13. CALAO A, SARNO A, LANDI ML, ROSSI FW, LOMBARDI G: Tratamento dos prolactinomas. In Vilar L, Castellar E, Leal E, Machado AC, Teixeira L, Campos R (eds): *Encicrinologia clínica*. Ed 2. Rio de Janeiro, Medsi, 2001, pp 33-45.
14. CIRIC I, MIKHAEL M, STAFFORD T, LAWSON L, GARCES R: Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg* 59:395-401, 1983.
15. CLARKE SD, WOO SY, BUTLER EB, DENNIS WS: Treatment of secretory pituitary adenoma with radiation therapy. *Therapeutic Radiol* 188:759-63, 1993.
16. COLAO A, DI SARNO A, PIVONELLO R et al.: Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 11:787-800, 2002.
17. COMTOIS R, ROBERT F, HARDY J: Immunoradiometric assays may miss high prolactin levels. *Ann Intern Med* 119:173-5, 1993.
18. COMTOIS R, BEAUREGARD H, SOMMA M, SERRI O, ARIS-JILWAN N, HARDY J: The clinical and endocrine outcome to transsphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer* 68:860-6, 1991.
19. CUNNAH D, BESSER M: Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 34:231-235, 1991.
20. EASTMAN RC, GORDEN P, ROTH J: Conventional super-voltage irradiation is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 48:931-40, 1979.
21. FEARRINGTON EL, RAND CH JR, ROSE JD: Hyperprolactinemiagalactorrhea induced by verapamil. *Am J Cardiol* 51:1466-7, 1983.
22. FERRARI CI, ABS R, BEVAN JS et al.: Treatment of macroprolactinomas with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol* 46:409-13, 1997.
23. FISHER BJ, GASPAR LE, NOON B: Giant pituitary adenomas: role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:677-81, 1993.
24. FRIEZE TW, MONG DP, KOOPS MK: "Hook effect" in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocr Pract* 8:296-303, 2002.
25. GREENBERG, MARK S: Adenomas pituitários. In Greenberg MS (ed): *Manual de neurocirurgia*. Trad.: Bolner AR e Burnier J. Ed 5. Porto Alegre, Artmed, 2003.
26. GRIGSBY PW, STROKES S, MARKS JE, SIMPSON JR: Prognostic factors and results of radiotherapy alone in the management of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:1103-10, 1988.
27. GUKALP HZ, DEDA H, ATTAR A et al.: The neurosurgical management of prolactinomas. *J Neurosurg Sci* 44:128-32, 2000.
28. HALBERG FE, SHELIN GE: Radiotherapy of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin* 16:667-81, 1987.
29. HARDY H, BEAUREGARD H, FRANCOISE R: Prolactin secreting pituitary adenomas: transsphenoidal microsurgical treatment. In Robyn C, Harter M (eds): *Progress in prolactin physiology and pathology*. Netherlands, Elsevier North-Holland Biomedical, 1978, pp 361-70.
30. HARDY J: Transsphenoidal microsurgery of prolactinoma. In Black PM (ed): *Secretory tumors of the pituitary gland*. New York, Raven, 1984, pp 73-81.
31. HASHIMOTO N, HANDA H, YAMASHITA J, YAMAGAMI T: Long-term follow-up of large or invasive pituitary adenomas. *Surg Neurol* 25:49-54, 1981.
32. KILBANNISKI A, ZERVAS NT: Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. *N Engl J Med* 324:882-6, 1991.
33. KOVACS K, HORVATH H: Pathology of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin* 16:529-51, 1987.
34. KUCHARCZYK W, DAVIS DO, KELLY WM et al.: Pituitary adenomas: high-resolution MR imaging at 1.5T. *Radiology* 161:761-5, 1986.
35. LAWS ER, TRAUTMANN JC, HOLLENHORST RW: Transsphenoidal decompression of the optic nerve and chiasm: visual results in 62 patients. *J Neurosurg* 46:717-22, 1977.
36. LAWS ER Jr, KERN EB: Complications of transsphenoidal-surgery. In Tindall GT, Collins WF (eds): *Clinical management of pituitary disorders*. New York, Raven Press, 1979, pp 435-45.
37. LIU JK, COULDWELL WT: Pituitary apoplexy: diagnosis and management. *Contemp Neurosurg* 25:1-6, 2003.
38. LIU JK, COULDWELL WT: Contemporary management of prolactinomas. *Neurosurg Focus* 16(4), 2004. Disponível em URL: <http://www.medscape.com>.
39. LIU JK, ROVIT RL, COULDWELL WT: Pituitary apoplexy. *Sem Neurosurg* 12:315-20, 2001.
40. MOHR G, HARDY J, COMTOIS R, BEAUREGARD H: Surgical management of giant pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci* 17:62-6, 1990.
41. MOLITCH ME: Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:877-901, 1992.
42. MOLITCH ME: Diagnosis and treatment of prolactinomas. *Adv Intern Med* 44:117-53, 1999.
43. MOLITCH ME: Pituitary disease in pregnancy. *Semin Perinatol* 22:457-70, 1998.
44. MOLITCH ME, THORNER MO, WILSON C: Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 82:996-1000, 1997.
45. NADESAPILLAI S, BALCERE I, KAYE AH, TRESS BM, COLMAN PG: Acute complications of dopamine agonist treatment for macroprolactinoma – How uncommon? *J Clin Neurosci* 11:825-8, 2004.
46. NISHIOKA H, HARAOKA J, AKADA K: Growth potential of prolactinomas in men: is it really different from women? *Surg Neurol* 59:386-91, 2003.
47. ORREGO JJ, CHANDLER WF, BARKAN AL: Rapid re-expansion of a macroprolactinoma after early discontinuation of bromocriptine. *Pituitary* 3:189-92, 2000.

48. ORUÇKAPTAN HH, SENMEVSIM O, ÖZCAN OE, ÖZGEN T: Pituitary adenomas: results of 684 surgically treated patients and review of the literature. *Surg Neurol* 53:211-9, 2000.
49. ÖZGEN T, AÇIKGÖZ B, ORUÇKAPTAN H, SENMEVSIM Ö: Topical application of bromocriptine in macroprolactinoma surgery. In Seminar in the 49th Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery. *Zentralbl Neurochir* 73: 1998.
50. ÖZGEN T, ORUÇKAPTAN HH, ÖZCAN OE et al.: Prolactin secreting pituitary adenomas: analysis of 429 surgically treated patients, effect of adjuvant treatment modalities and review of literature. *Acta Neurochirur (Wien)* 141:1287-94, 1999.
51. PARENT DA, BEBIN J, SMITH RR: Incidental pituitary adenomas. *J Neurosurg* 54:228-31, 1981.
52. PINZONE JJ, KATZNELSON L, DANILA DC, PAULER DK, MILLER CS, KLIBANSKI A: Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3053-7, 2000.
53. RAINS CP, BRYSON HM, FITTONA: Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs* 49:255-79, 1995.
54. RANDEVA HS, DAVIS M, PRELEVIC GM: Prolactinoma and pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 107:1064-8, 2000.
55. ROSS DA, WILSON CB: Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 68:854-67, 1988.
56. ROUX FX, NATAF F, PAGE P, DEVAUX B, BRAMI F: Le point sur la place de la chirurgie dans le traitement des prolactinomes. *Gynécol Obstét Fertil* 30:367-73, 2002.
57. SALMI J, GRAHNE B, VALTONEN S, PELKONEN R: Recurrence of chromophobe pituitary adenomas after operation and post-operative radiotherapy. *Acta Neurol Scand* 66:681-9, 1974.
58. SERRI O, KUCHEL O, BUU NT: Differential effects of a low dose dopamine infusion on prolactin secretion in normal and hyperprolactinemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 56:255-9, 1983.
59. SCHLECHTE JA: Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 349:2035-41, 2003.
60. SHRIVASTAVA RK, ARGINTEANU MS, KING WA et al.: Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 97:299-306, 2002.
61. SNYDER PJ, FOWBLE BF, SCHATZ NJ, SAVRINO PJ, GENNARELLI TA: Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med* 8:457-60, 1986.
62. STEINER J, CASSAR J, MASHITER K et al.: Effects of methyl dopa on prolactin and growth hormone. *Br Med J* 1:1186-8, 1976.
63. THORNER MO, PERRYMAN RL, ROGOLAD et al.: Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and re-institution of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 480-3, 1981.
64. TRAN LM, BLOUNT L, HORTON D, SADEGHIA, PARKER RG: Radiation therapy of pituitary tumors: results in 95 cases. *Am J Clin Oncol* 14:25-9, 1991.
65. TYRRELL JB, LAMBORN KR, HANNEGAN LT et al.: Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery* 44: 254-63, 1999.
66. VANCE ML, EVANS WS, THORNER MO: Drugs five years later. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 100:78-91, 1984.
67. VENETIKOU MS, BURRIN JM, WOODS CA et al.: Effects of two novel dopaminergic drugs, CV 205-502 and CQP 201-403, on prolactin and growth hormone secretion by human pituitary tumours in vitro. *Acta Endocrinologica* 116:287-92, 1987.
68. VIEIRA OJJ, CUKIERT A: Acesso cirúrgico à região selar. In Cukiert A, Liberman B (eds): *Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica*. São Paulo, Lemos, 2002, pp 451-68.
69. WALSH JP, PULLAN PT: Hyperprolactinemia in males: a heterogeneous disorder. *Aust N Z J Med* 27:385-90, 1997.
70. WARFIELD A, FINKEL DM, SCHATZ NJ et al.: Bromocriptine treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas may restore pituitary function. *Ann Intern Med* 101:783-5, 1984.
71. WEBSTER J: Clinical management of prolactinomas. *Clin Endocrinol Metabol* 13: 395-408, 1999.
72. WEBSTER J, PISCITELLI G, POLLIA A et al.: The efficacy and tolerability of cabergoline therapy in hyper-prolactinaemic disorders: an open, uncontrolled multicentre study. *Clin Endocrinol* 39:46-50, 1997.
73. WEISS M: Pituitary tumors: an endocrinological and neurosurgical challenge. *Clin Neurosurg* 39:114-22, 1992.
74. WEISS MH: Medical and surgical management of functional pituitary tumors. *Clin Neurosurg* 28:374-83, 1981.
75. WILSON CB: A decade of pituitary microsurgery: the Herbert Olivercrona lecture. *J Neurosurg* 61:814-33, 1984.
76. XU J, JIN ZM, DENG JY, WU QY, SHI YF: A clinical analysis of 103 male patients with macroprolactinoma. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 44:356-9, 2005.
77. ZERVAS NT: Surgical results in pituitary adenomas. Results of an international survey. In Black PML, Zervas NT, Ridway EC Jr, Martin JB (eds): *secretory tumors of the pituitary gland*. New York, Raven, 1984, pp 377-85.

*Original recebido em junho de 2007*

*Aceito para publicação em janeiro de 2008*

### **Endereço para correspondência**

*Stélio da Conceição Araújo Filho*

*Rua Leonardo Mota, 988/ap. 100*

*60170-040 – Fortaleza, CE*

*E-mail: lucasalverne@yahoo.com.br*