

ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DE PROLACTINOMAS EM HOMENS

Gisele Rieffel Braucks¹, Erika Cesar de Oliveira Naliato², Ana Lúcia Osorio Tabet³, Monica Roberto Gadelha⁴, Alice Helena Dutra Violante⁵

RESUMO - Em homens, macroprolactinomas predominam em relação aos microprolactinomas e têm maior invasividade que nas mulheres. O tratamento clínico é a primeira opção tanto em macro como em microadenomas, independente do sexo. Comparamos apresentação clínica, níveis de prolactina, invasividade neurorradiológica e resposta da prolactinemia em 42 homens com prolactinomas, 23 com terapia clínica (grupo 1) e 19 que também utilizaram tratamento cirúrgico e/ou radioterápico (grupo 2). Os dados obtidos foram submetidos a análise estatística utilizando-se os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher para comparações de proporções. Para comparar médias foi aplicado o teste *t* de Student ou, na ausência de distribuição normal ou com número pequeno de eventos, o não paramétrico de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). Os grupos foram similares para idade ($p = 0,23$), período entre primeiro sintoma e diagnóstico ($p = 0,82$), níveis de prolactina pré tratamento ($p = 0,41$) e proporção de macroadenomas invasivos ($p = 0,096$). Ocorreu percentual significativamente maior de cefaléia ($p = 0,009$), deficit visual ($p = 0,025$), tempo de terapia ($p = 0,007$) e período de acompanhamento ($p = 0,0005$) no grupo 2. Variações dos níveis de prolactina antes e após terapia não apresentaram diferença significativa nos grupos ($p = 0,49$), nem o percentual de normalização da prolactina após tratamento ($p = 0,20$). Concluímos, enfatizando a importância do diagnóstico precoce do prolactinoma em homens, tendo em vista a morbidade demonstrada, e reforçamos a necessidade do uso do agonista dopaminérgico como opção terapêutica inicial independente do tamanho do adenoma.

PALAVRAS-CHAVE: prolactinoma, bromocriptina, agonistas de dopamina, glândula pituitária, masculino.

Clinical and therapeutic aspects of prolactinoma in men

ABSTRACT - Macroprolactinomas predominate in males in comparison to microprolactinomas, with greater trend to invasiveness than in females. The clinical treatment has been the first option to prolactinomas, in both macro and microadenomas, irrespective the sex. We compared clinical presentation, prolactin levels, neuroradiologic invasiveness and prolactinemia response of 23 men with prolactinomas subjected to clinical therapy (group 1) with 19 who went also through surgical and/or radiotherapeutic treatment (group 2). The statistical analysis was done by the tests of chi-square or exact of Fisher, in order to compare proportions, and by *t* of Student or Mann-Whitney, in order to compare means. The level of significance adopted was 5% ($p < 0.05$). The two groups were similar regarding age ($p = 0.23$), period between start of the first symptom and diagnosis ($p = 0.82$), prolactin levels before treatment ($p = 0.41$) and invasive macroadenomas proportion ($p = 0.096$). There was significantly greater percentage of headache ($p = 0.009$) and visual deficit ($p = 0.025$) in group 2, as well as the drug usage ($p = 0.007$) and observation ($p = 0.0005$) periods were superior in this group. The variations of prolactin levels before and after therapy ($p = 0.49$) as well as the percentage of prolactin normalization ($p = 0.20$) did not show any significant difference when comparing the two groups. We conclude, emphasizing the relevance of precocious prolactinoma diagnostic in men, because of the demonstrated morbidity. We strengthen the use of dopamine agonist as the first therapeutic option irrespective the adenoma size.

KEY WORDS: prolactinoma, bromocriptine, dopamine agonists, pituitary gland, male.

Estudo realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Pós Graduação em Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (FM-UFRJ), Rio de Janeiro RJ, Brasil: ¹Mestre em Endocrinologia, FM-UFRJ, Bolsista da CAPES; ²Aluna do Curso de Pós Graduação em Endocrinologia FM-UFRJ, Bolsista da CAPES; ³Professora Assistente, Mestre em Endocrinologia, Responsável pelo Setor de Neuroendocrinologia, FM-UFRJ; ⁴Professora Adjunta, Doutora em Endocrinologia, FM-UFRJ; ⁵Professora Adjunta, Doutora em Endocrinologia, FM-UFRJ, Responsável pelo Ambulatório de Prolactinoma do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), UFRJ.

Recebido 7 Março 2003, recebido na forma final 3 Julho 2003. Aceito 17 Julho 2003.

Dra. Gisele Rieffel Braucks - Rua Intendente Cunha Menezes 257/702 - 20720-000 Rio de Janeiro RJ - Brasil. E-mail: girb@gbl.com.br

Os adenomas hipofisários representam cerca de 10 a 15% das neoplasias intracranianas¹, sendo classificados em macroadenomas (≥ 10 milímetros) e microadenomas (< 10 milímetros de diâmetro). Os adenomas caracterizam-se por apresentar sintomas de compressão - alterações visuais, podendo chegar a amaurose, cefaléia, hipertensão intracraniana. Manifestações de hipofunção do tecido hipofisário normal e/ou hipersecreção hormonal, como aumento de prolactina (galactorrêia e amenorréia), aumento dos níveis de hormônio do crescimento - GH (acromegalia), aumento do ACTH - hormônio adrenocorticotrófico (doença de Cushing) e aumento do TSH - hormônio tireotrófico (hipertireoidismo secundário), também podem ocorrer².

Os prolactinomas são os tumores hipofisários mais comuns - até 60% - ocorrendo mais frequentemente em mulheres de 20 a 50 anos. A prevalência no sexo masculino é pequena, sendo estimada em 1/2800. Sua apresentação clínica característica é a de hipogonadismo associado ou não a sintomas compressivos. A galactorrêia, sinal tão comum no sexo feminino, é rara nos homens, embora possa ocorrer. Sinais e sintomas como disfunção erétil, diminuição da libido e queda de pêlos muitas vezes são atribuídos a outras causas, podendo postergar o diagnóstico. A ocorrência de macroadenomas no sexo masculino é maior que no feminino³. Na terapia dos prolactinomas podem ser utilizados os agonistas dopaminérgicos, o tratamento cirúrgico e, raramente, a radioterapia⁴.

Há relativamente poucos estudos na literatura abordando o perfil dos prolactinomas em homens⁵. Com base neste fato e na maior agressividade da doença nos homens conduzimos este estudo no intuito de avaliar nossa experiência e correlacioná-la com a de outros grupos, em especial quanto aos aspectos clínicos de diagnóstico e terapia.

MÉTODO

Avaliamos 42 indivíduos do sexo masculino, com prolactinoma: 18 acompanhados nos ambulatórios do serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro - HUCFF - UFRJ e 10 do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - HUPE-UERJ. O restante foi constituído de 14 pacientes de clínica privada.

A média de idade foi 38,86 anos ($\pm 13,06$), variando de 14 a 64 anos. Os casos foram divididos em: Grupo 1 - somente tratamento clínico com agonista dopaminérgico - Bromocriptina ou cabergolina, com 23 pacientes, média de idade 41,04 anos ($\pm 13,71$), variando de 16 a 64 anos. Grupo 2 - tratamento clínico, com as mesmas drogas que

o grupo 1 e também cirurgia e/ou radioterapia, com 19 pacientes, média de idade 36,21 anos ($\pm 12,05$), variando de 14 a 59 anos.

Foram incluídos indivíduos do sexo masculino, com hiperprolactinemia com exame de imagem (ressonância magnética, RM ou tomografia computadorizada, TC) sugestivo de adenoma hipofisário. Os excluídos foram aqueles com diagnóstico imuno-histoquímico negativo para prolactinoma, os macroadenomas com hiperprolactinemia menor que 100 ng/mL (quando não houve comprovação imuno-histoquímica) e com hiperprolactinemia de causa fisiológica, farmacológica, hipotireoidismo primário, insuficiência adrenal, insuficiência renal crônica, cirrose hepática, neurogênica.

Todos os pacientes foram atendidos por um ou mais dos autores, sendo que 65% dos pacientes no grupo 1 e 40% no grupo 2, desde o início do tratamento. Avaliamos a época do início dos sintomas, diagnóstico (dosagens hormonais e avaliação neuro-radiológica), resultados do uso de medicamentos, cirurgia e/ou radioterapia.

A dosagem de prolactina foi realizada através de amostras coletadas pela manhã, estando o paciente em jejum, após 30 minutos de repouso, em tubos apropriados, utilizando um ensaio imunométrico quimioluminescente (IMMULITE® - DPC). Os valores de referência para o sexo masculino foram de 2,5 a 17 ng/mL. O efeito gancho de altas doses para este ensaio é nenhum até 20500 ng/mL.

A avaliação neurorradiológica da sela turca foi realizada através de diferentes aparelhos de TC e/ou RM. No total, 50% realizaram TC e 50% RM. No grupo 1, 56,52% utilizaram RM e 43,48% TC. No grupo 2, 41,18% foram avaliados por RM e 58,82% por TC. A aquisição de imagem selar por TC foi obtida através de cortes finos (2 mm de espessura) no plano coronal e axial, antes e após administração endovenosa do meio de contraste iodado. A aquisição de imagem selar por RM foi realizada através de cortes finos (1-2 mm) nos planos sagital e coronal, ponderada em T1, antes e após a administração endovenosa do meio de contraste paramagnético (gadolínio).

Os tumores foram divididos pela classificação de Hardy modificada em graus I (microadenomas), II (macroadenomas com ou sem expansão supra-selar, sem invasão óssea), III (invasão óssea localizada) ou IV (invasão óssea difusa). Portanto os graus I e II correspondem aos não invasivos e III e IV aos invasivos.

A análise estatística foi realizada pelos testes do quadrado ou exato de Fisher, para comparações de proporções. Para comparações de médias entre os dois grupos foi aplicado o teste *t* de Student ou, na ausência de distribuição normal ou com um número pequeno de eventos, o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software estatístico SAS® System.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do HUCFF / Faculdade de Medicina da UFRJ.

RESULTADOS

Com exceção da variável idade em que as médias foram utilizadas, as comparações entre os dois grupos foram feitas utilizando medianas, devido aos grandes desvios padrões.

A média de idade foi 38,86 anos ($\pm 13,06$), variando de 14 a 64 anos, no total. No grupo 1 foi 41,04 anos, com D.P. (desvio padrão) de 13,71, e variação de 16 a 64 anos. No grupo 2 foi de 36,21 anos, com D.P. de 12,05, variando de 14 a 59 anos. Portanto os grupos foram similares com respeito à idade ($p=0,23$) (Tabela 1).

O período entre o aparecimento do primeiro sintoma e o diagnóstico no total foi 38,93 meses em média ($\pm 49,07$), variando de zero a 240 meses. Não houve diferença significativa neste aspecto entre as medianas dos dois grupos (grupo 1 com mediana de 15 e grupo 2 com 24) ($p=0,82$) (Tabela 1).

Em relação à apresentação clínica no total, o achado mais comum foi a cefaléia em 60,97% dos pacientes, seguida de disfunção erétil (34,15%), ginecomastia e deficit visual (31,71%), diminuição da libido (29,27%), galactorréia (26,83%), queda de pêlos (17,07%), hemiparesia, atraso puberal e baixa estatura (4,88%). Outros sinais e sintomas (crise convulsiva, tontura, liquorréia, fotofobia, ptose palpebral, dor facial, anestesia de hemiface, oligoespermia, mastalgia, diplopia, redução do volume testicular, astenia, dificuldade de ganho de massa muscular e dificuldade em perder peso) ocorreram em apenas um paciente cada. Houve 83,33% dos pacientes com cefaléia no grupo 2 e 43,48% no grupo 1 ($p=0,009$). A metade cursou com deficit visual no grupo 2 e 17,39% no grupo 1 ($p=0,025$). Portanto, para estes dois tipos de manifestações clínicas, houve frequência significativamente maior no grupo 2. Para as demais ou não houve diferença significativa en-

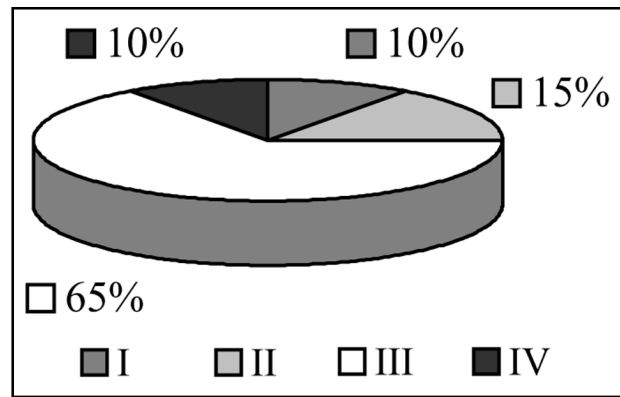


Fig 1. Classificação de Hardy modificada - Grupo total de pacientes - $n=42$; Grupo 1 - $n=23$ - tratamento clínico; Grupo 2 - $n=19$ - tratamento clínico e cirúrgico e/ou radioterapia. I, microadenomas; II, macroadenomas com ou sem expansão supra-selar, sem invasão óssea; III, invasão óssea localizada; IV, invasão óssea difusa.

tre os 2 grupos ou existiram poucos casos impedindo a realização da análise estatística.

Os níveis iniciais de prolactina apresentaram mediana de 965, com variação de 74,9 a 19100 ng/mL, no total. Eles foram semelhantes nos 2 grupos ($p=0,41$). No grupo 1 a mediana foi 1085, variação de 74,9 a 14234 ng/mL. No grupo 2, a mediana foi 845, variando entre 183 e 19100.

O grau da classificação de Hardy modificada mais frequente no total foi o III com 65% dos pacientes, seguido do grau II com 15% e graus I e IV com 10% cada. Portanto, 75% foram tumores invasivos (Fig 1).

No grupo 1, 65,22% dos pacientes foram denominados pela classificação de Hardy modificada como invasivos. No grupo 2, 88,24% foram considerados invasivos. Não houve, portanto, associação significativa ($p=0,096$) entre a invasividade neurorradiológica e o tipo de tratamento (Tabela 1).

Vinte e três pacientes (54,8%) realizaram tratamento clínico exclusivamente e 19 (45,2%) foram também submetidos a tratamento cirúrgico e/ou ra-

Tabela 1. Perfil dos pacientes no diagnóstico.

	Total	Grupo 1	Grupo 2	p
Idade (anos) - média	38,86	41,04	36,21	0,23
Período (meses) - mediana	21	15	24	0,82
Prl pré (ng/mL) - mediana	965	1085	845	0,41
Invasividade (%)	75%	65,22%	88,24%	0,096

Período, Período entre 1º sintoma e diagnóstico; Prl pré, níveis séricos de prolactina antes do tratamento; Invasividade, percentual de tumores invasivos (graus III ou IV) segundo a classificação de Hardy modificada.

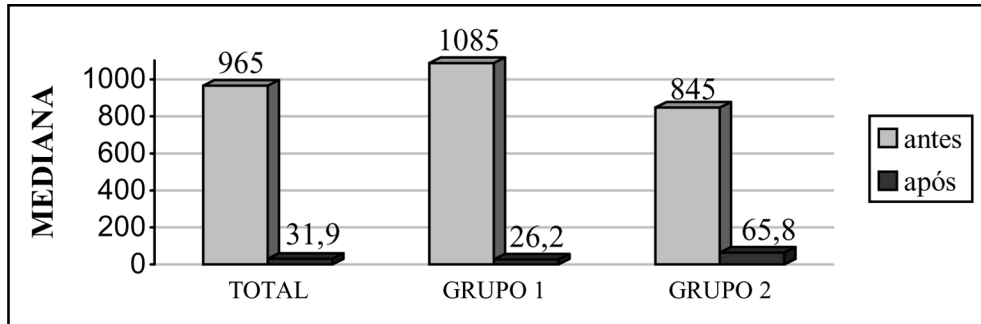


Fig 2. Níveis de prolactina antes e após tratamento: Grupo total de pacientes, n=42; Grupo 1, n=23, tratamento clínico; Grupo 2, n=19, tratamento clínico e cirúrgico e/ou radioterapia.

dioterápico. Onze pacientes (26,2%) utilizaram cabergolina e 31 (73,8%) utilizaram bromocriptina como agonista dopaminérgico.

A dose média de bromocriptina utilizada foi 8,47 mg/dia variando de 1,25 a 22,5 mg/dia no grupo total, 8,57 mg/dia, variando de 2,5 a 17,5 mg/dia no grupo 1 e 8,38 mg/dia, variando de 1,25 a 22,5 mg/dia no grupo 2. A média da dose de cabergolina foi 1,10 mg/semana, com variação de 0,5 a 1,75 mg/semana no total, 1,05 mg/semana, variando de 0,5 a 1,75 mg/semana no grupo 1 e 1,25 mg/semana, variando de 1 a 1,5 mg/semana no grupo 2.

Nos pacientes que utilizaram bromocriptina, os efeitos colaterais mais frequentes foram náusea (32,26%), tontura e astenia (9,68%), hipotensão (6,45%), pirose, vômito e cefaléia (3,23%); 61,29% desses pacientes não relataram efeitos colaterais. Dentre aqueles que fizeram uso de cabergolina, 90,91% não apresentaram efeitos colaterais e 9,09% tiveram náusea ou cefaléia.

O tempo de uso de agonista dopaminérgico no total teve mediana de 24, variando de 1 a 60 meses de tratamento. No grupo 1 a mediana foi 17,5, variando de 1 a 60 meses e, no grupo 2, mediana 29,

variando de 3 a 60 meses. Portanto, foi significativamente maior no grupo 2 que também passou por cirurgia e/ou radioterapia ($p=0,007$) (Tabela 2).

Dezenove pacientes foram submetidos ao tratamento neurocirúrgico por via trans-oro-naso-esfenoidal em 10 (58,82%) e transcraniana em 7 (41,18%). Em dois pacientes não foi possível saber a via utilizada. A cirurgia foi o tratamento inicial em 14 (73,68%). As indicações foram: descompressão da via óptica em 8 (42,10%), falha no tratamento clínico por vários motivos, inclusive sócio-econômicos, em 4 (21,05%), hipertensão intracraniana em 2 (10,53%), descompressão do seio cavernoso em 1 (5,26%) e resistência à bromocriptina em 1 (5,26%). O período médio entre o ato cirúrgico e a última dosagem de prolactina após o tratamento foi 53,05 meses, variando de 7 a 140 meses. A avaliação imuno-histoquímica foi feita em 4 pacientes, sendo positiva para prolactina em 100% deles.

Uma segunda intervenção neurocirúrgica foi realizada em 3 pacientes por via trans-oro-naso-esfenoidal em 2 (66,66%) e transcraniana em 1 (33,33%). As indicações foram: falha no tratamento cirúrgico em 3 (100%), falha no tratamento clínico em 1

Tabela 2. Perfil dos pacientes após tratamento.

	Total	Grupo 1	Grupo 2	p
T de uso (meses) - mediana	24	17,5	29	0,007 *
Prl pós (ng/mL) - mediana	31,9	26,2	65,8	0,079
Varição - mediana	825,1	889,8	825,1	0,49
Normalização (%)	36,6	45,45	26,32	0,20
Período (meses) - mediana	24	17,5	43	0,0005 *

T de uso, tempo de uso de agonista dopaminérgico; * $p<0,05$, estatisticamente significativo; Prl pós, níveis séricos de prolactina após tratamento; variação, variação entre os níveis de prolactina posteriores e anteriores ao tratamento; normalização: Normalização dos níveis de prolactina após tratamento; período, período de acompanhamento.

(33,33%) e intolerância severa à bromocriptina em 1 (33,33%). Um paciente proveniente de outro estado foi submetido à segunda operação sem ter sido antes tentado o tratamento clínico já que ainda não havia o diagnóstico de prolactinoma. O período médio entre o segundo ato cirúrgico e a última dosagem de prolactina após o tratamento foi 48,33 meses, variando de 7 a 114 meses.

Somente 4 pacientes foram submetidos a radioterapia hipofisária, sendo o período médio entre esta e a última dosagem de prolactina após o tratamento 80,75 meses, variando de 18 a 137 meses. Os motivos foram: falha no tratamento cirúrgico em 1 (25%) e falha no tratamento clínico e cirúrgico em 3 (75%). Um paciente fez radioterapia sem ter sido antes tentado tratamento clínico devido à ausência de diagnóstico de prolactinoma.

Os níveis de prolactina após o tratamento tiveram mediana de 31,9 e variação de 1,4 a 12211 ng/mL, no total. No grupo 1, apresentaram mediana 26,2, variando de 2,3 a 12211. No grupo 2 a mediana foi de 65,8 e variação 1,4 a 2502. Consequentemente não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,079$) (Tabela 2 e Fig 2).

A variação entre os níveis de prolactina de antes e após o tratamento, no total, foi 825,1, variando entre -6308 e 18864. No grupo 1, a mediana foi 889,8, variação -6308 a 14319. No grupo 2 foi 825,1, variação de 172 a 18864. Portanto, os 2 grupos foram similares neste parâmetro ($p=0,49$) (Tabela 2).

A normalização dos níveis de prolactina ao final do período de acompanhamento foi atingida em 36,58% dos pacientes no total. No grupo 1 ocorreu em 45,45% e no 2 em 26,32%. Assim, não existiu associação significativa ($p=0,20$) entre a normalização da prolactina e a característica da terapia (Tabela 2).

Um fato interessante foi que 7,3% dos pacientes permaneceram com níveis normais de prolactina após a suspensão do agonista dopaminérgico, um deles pertencente ao grupo 1 e dois ao grupo 2.

A mediana do período total de acompanhamento dos pacientes foi 24, variando de 1 a 140 meses, no total. O grupo 1 teve mediana de 17,5, variando de 1 a 60 meses. No grupo 2 houve mediana 43, variação de 7 a 140 meses. Assim, houve significativamente maior tempo de acompanhamento no grupo 2 ($p=0,0005$) (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A média de idade dos 42 pacientes foi compatível com a relatada na literatura que varia de 30 a 47 anos⁶⁻¹¹. O predomínio de macroadenomas e tumores invasivos nos homens tem sido atribuído a um

atraso no diagnóstico pelo fato de sintomas como redução da libido e disfunção erétil frequentemente não levarem estes indivíduos a procurarem atendimento médico imediato. No presente estudo, o período entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 38,93 meses em média, o que está dentro do relatado por outros autores (33 a 60 meses)⁶. A investigação correta do hipogonadismo masculino pode levar ao diagnóstico mais precoce de prolactinomas¹.

Existe grande variabilidade na apresentação clínica dos prolactinomas nos homens⁵. A ocorrência de cefaléia na apresentação clínica em 60,97% dos pacientes pode ser explicada pela grande proporção de macroadenomas invasivos (75%). Na literatura ela varia de 27% a 72%^{3,4,6}. Além disso, a cefaléia foi o tipo de apresentação clínica mais comum devido à omissão de sintomas como redução da libido e disfunção erétil por parte dos pacientes e/ou ausência de questionamento médico a respeito. O déficit visual ocorreu em 31,71% dos pacientes, similar à literatura que relata resultados de 15% a 54%^{2-4,6,10}. Rinoliquorréia e ptose palpebral foram descritas em 2,44% dos pacientes, abaixo do número de outros estudos que foi 11,11% e 4,54%, respectivamente.

Nos estudos analisados a incidência de redução de libido varia de 66,66% a 100%^{7-9,11,12} e a de disfunção erétil de 35,71% a 100%^{7,9,11,12}. Na nossa casuística foram relatadas em apenas 29,27% e 34,15%, respectivamente. É interessante ressaltar que 5 a 25% dos homens com disfunção erétil têm hiperprolactinemia^{13,14}.

A ginecomastia ocorreu em 31,71% e a galactorréia em 26,83%. Outros autores relataram ginecomastia em 5,55% a 31%^{8,9} e galactorréia em 4 a 30%^{7,8,11,12}. Esta última é virtualmente patognomônica de prolactinoma quando ocorre em homens. Atraso puberal e baixa estatura ocorreram em apenas 4,88% dos pacientes, enquanto há relatos de 6,66% a 9,09%⁹ na literatura. No entanto, vale notar como é rara esta apresentação em outros estudos com grandes casuísticas de prolactinomas em adolescentes e crianças, como é o caso de Colao et al.¹⁵ A infertilidade ocorreu em apenas 2,44%, valor menor que o relatado em outros trabalhos - 8,88% a 70%^{7,9,11,12}. Ressaltamos que em apenas 1 a 5% dos homens com quadro de infertilidade, tem sido encontrada hiperprolactinemia^{16,17}. Dificuldade em perder peso foi relatada por 2,44% dos pacientes, sendo que a literatura mostra aumento de peso em 18,18% a 35,13% dos homens com prolactinoma. Um estudo retrospectivo de Greenman et al.¹⁸ mostrou que aumento do peso corporal está frequente-

mente associado com prolactinomas, sendo que isto não pôde ser atribuído a alterações da função hipofisária nem compressão hipotalâmica. Neste mesmo trabalho houve perda de peso em 90% dos homens que normalizaram a prolactinemia.

Os níveis de prolactina antes do tratamento apresentaram média de 2902,78 ng/mL, um pouco acima do relatado na literatura que varia de 880 a 2789 ng/mL^{7,9,10}. A mediana foi 965, dentro de valores descritos por outros autores: 177 a 1152^{9,10}. Os elevados valores verificados no presente estudo refletem a predominância de macroadenomas invasivos que corresponderam a 75% do total, dado que ultrapassa o percentual descrito em outros estudos que foram de 52 a 65%⁹. Os macroadenomas constituíram 90% da amostra, sendo descritos em 55% a 89% dos pacientes em estudos anteriores^{7,9,10}. No nosso estudo consideramos critério de exclusão a não positividade para prolactina na imuno-histoquímica, já que eventualmente encontramos pacientes com macroadenomas e sinais e sintomas de hipopituitarismo devido à compressão da haste hipotalamo-hipofisária e consequente hiperprolactinemia¹⁹.

A dose média de bromocriptina utilizada foi 8,47 mg/dia variando de 1,25 a 22,5 mg/dia. Na literatura são descritas doses médias de 5,2 a 9,5 mg/dia em estudos de prolactinomas no sexo masculino^{20,21}. A média da dose de cabergolina foi 1,10 mg/semana, com variação de 0,5 a 1,75 mg/semana. Esta média foi semelhante às utilizadas em estudos sobre o uso de cabergolina em macroprolactinomas^{22,23}. Os resultados relativos aos efeitos adversos com os agonistas dopaminérgicos confirmam os da literatura que descrevem menos efeitos colaterais com a cabergolina²⁴. Apesar disto, há um grupo de pacientes que claramente se beneficiou da bromocriptina.

Somente 4 pacientes foram submetidos a radioterapia hipofisária. Atualmente a radioterapia fica reservada para os casos de intolerância ou resistência aos agonistas dopaminérgicos quando a cirurgia não tenha obtido sucesso. A resposta à radioterapia externa convencional é lenta ou incompleta geralmente²⁵. Um estudo demonstrou que somente 32% dos pacientes tratados atingiram níveis normais de prolactina num período de 2 a 14 anos.

Após o tratamento, no total de pacientes, houve normalização da prolactina em 36,58%, enquanto que na literatura são descritos níveis maiores de normalização em torno de 75%. Esta discrepância pode ter ocorrido pela dificuldade de acesso aos agonistas dopaminérgicos na maioria dos pacientes do pre-

sente estudo devido a problemas financeiros e a períodos de falha de fornecimento dos mesmos pelos órgãos públicos. Além disso, o grupo aqui descrito envolveu maior proporção de prolactinomas invasivos que em estudos anteriores. Normalização da prolactina após tratamento cirúrgico pode ocorrer em cerca de 9 a 32% casos⁴. Aqui ocorreu no grupo 2 em 26,32% dos pacientes, que também utilizaram agonistas dopaminérgicos.

Segundo relatos da literatura, após o tratamento com agonista dopaminérgico os níveis de prolactina normalizam em 49 a 80% dos homens com prolactinoma^{1,3,4}. No presente estudo ela ocorreu em 45,45% do grupo 1.

Nos homens com macroprolactinomas, a cabergolina mostrou ser útil como opção inicial de tratamento²⁶⁻²⁸. Em recente estudo de Colao et al.²⁹ a terapia com cabergolina mostrou induzir níveis significativamente menores de prolactina e maiores de redução tumoral em pacientes virgens de tratamento, em comparação com aqueles que já tinham utilizado outros agonistas dopaminérgicos. Asano et al.²¹, em estudo retrospectivo, comparou o tratamento clínico (38%) com clínico e cirúrgico (62%) em 13 homens com macroprolactinomas divididos em dois grupos similares em idade, níveis de prolactina e volume tumoral anteriores ao tratamento. Os níveis de prolactina após terapia, dose de manutenção da bromocriptina e período de observação foram semelhantes nos dois. No nosso estudo comparamos dois grupos similares em idade, período entre início dos sintomas e diagnóstico, níveis de prolactina antes do tratamento e invasividade neuro-radiológica. Apesar dos períodos de uso de medicamento e de acompanhamento terem sido significativamente maiores no grupo 2, as variáveis relativas aos níveis de prolactina após terapia foram semelhantes entre os dois grupos.

Ainda não está claro se a maior ocorrência de macroprolactinomas no sexo masculino é ocasionada por atraso no diagnóstico, devido à possibilidade de outras etiologias para os sintomas relacionados ao hipogonadismo, ou por diferenças na tumorigênese ligadas ao sexo. Estudos recentes sugerem que macroprolactinomas nos homens podem ter tendência a maiores índices de antígenos nucleares de proliferação celular, como KI-67 e PCNA, que nas mulheres^{9,10}.

O estrogênio age no seu receptor no lactotrofo, estimula o FGF (fator de crescimento de fibroblasto), regulando a síntese e secreção de prolactina, angio-

gênese e progressão tumoral. Embora os homens tenham níveis de estrogênio mais baixos que as mulheres, maior expressão de receptor estrogênico tem sido demonstrada em prolactinomas de homens que nos de mulheres. Este pode ser um dos fatores responsáveis pela maior agressividade da doença no sexo masculino, independente da precocidade ou não do diagnóstico^{30,31}.

Concluimos, enfatizando a necessidade do diagnóstico precoce dos prolactinomas em homens, em função de sua morbidade pelo hipogonadismo e invasividade tumoral, e reforçando a necessidade do uso do agonista dopaminérgico na primeira opção terapêutica.

Agradecimentos - Aos Professores Doutores Flávio Freinkel Rodrigues e Mario Vaisman e ao Doutor Vicente Ferraz Temponi pelo encaminhamento de pacientes. À CAPES pelo auxílio financeiro, em forma de bolsa de Mestrado, a Gisele R. Braucks e Erika C O Naliato.

REFERÊNCIAS

- Danila DC, Klibanski A. Prolactin secreting pituitary tumors in men. *Endocrinologist* 2001;11:105-111.
- Dupuy M, Derome PJ, Peillon F, et al. L'adénome à prolactine chez l'homme. étude pré- et post-opératoire de quatre-vingts cas. *Sem Hop Paris* 1984;60:2943-2954
- 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* 2000;85:3053-3057
- Berezin M, Shimon I, Hadani M. Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinoma). *J Endocrinol Invest* 1995;18:436-441.
- Walsh JP, Pullan PT. Hyperprolactinemia in males: a heterogeneous disorder. *Aust N Z J Med* 1997;27:385-390.
- Greenspan SL, Oppenheim DS, Klibanski A. Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med* 1989;110:526-531.
- Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:807-813.
- Hulting AL, Muhr C, Lundberg PO, Werner S. Prolactinomas in men: clinical characteristics and the effect of bromocriptine treatment. *Acta Med Scand* 1985;217:101-109.
- Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2102-2107.
- Calle-Rodrigue RDP, Giannini C, Scheithauer BW, et al. Prolactinomas in male and female patients: a comparative clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1046-1052.
- Colao A, De Rosa M, Sarnacchiaro F, et al. Chronic treatment with CV 205-502 restores the gonadal function in hyperprolactinemic males. *Eur J Endocrinol* 1996;135:548-552.
- De Rosa M, Colao A, Di Sarno, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998;138:286-293.
- Ambrosi B, Gaggini M, Moriondo P, Faglia G. Prolactin and sexual function. *JAMA* 1980;244:2608.
- Leonard MP, Nickel CJ, Morales A. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J Urol* 1989;142:992-994.
- Colao A, Loche S, Cappa M, et al. Prolactinomas in children and adolescents: clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2777-2780.
- Hargreave TB, Kyle KF, Kelly AM, England P. Prolactin and gonadotrophins in 208 men presenting with infertility. *Br J Urol* 1977;49:747-750.
- Segal S, Yaffe H, Laufer N, Ben-David M. Male hyperprolactinemia: effects on fertility. *Fertil Steril* 1979;32:556-561.
- Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol* 1998;48:547-553.
- Violante AHD, Gadelha MR, Rodrigues FF, et al. Relação entre o diagnóstico clínico dos adenomas hipofisários e imuno-histoquímica casuística dos serviços de Endocrinologia e Patologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - HUCFF - UFRJ - Rio de Janeiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1999;43:406-407.
- Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:698-705.
- Asano S, Ueki K, Suzuki I, Kirino T. Clinical features and medical treatment of male prolactinomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:465-470.
- Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518-2522.
- Ferrari CI, Abs R, Bevan JS, et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol* 1997;46:409-413.
- Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 1996;14:228-238.
- Sasaki R, Murakami M, Okamoto Y, et al. The efficacy of conventional radiation therapy in the management of pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1337-1345.
- Biller BMK, Molitch ME, Vance ML, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2338-2343.
- Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3574-3579.
- Pontikides N, Krassas GE, Nikopoulou E, Kaltsas T. Cabergoline as a first-line treatment in newly diagnosed macroprolactinomas. *Pituitary* 2000;2:277-281.
- Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. 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.
- Heaney AP, Horwit GA, Wang Z, Singson R, Melmed S. Early involvement of estrogen-induced pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor expression in prolactinoma pathogenesis. *Nat Med* 1999;5:1317-1321.
- Stefaneanu L, Kovaks K, Horvath E, et al. In situ hybridisation study of estrogen receptor messenger ribonucleic acid in human adenohypophysial cells and pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:83-88.