

CIÊNCIAS DA SAÚDE

TRATAMENTO DO PROLACTINOMA: UM RELATO DE CASO

Ciências da Saúde

Estudo de caso

Raquel de Melo Scheid Veزارo¹; Ana Paula Bazo¹; Fabrício Eladio Felisbino¹

¹ Centro Universitário Barriga Verde - UNIBAVE

Resumo: Os prolactinomas representam o tipo mais frequente dos adenomas hipofisários clinicamente diagnosticados, correspondendo a aproximadamente 40-60% dos tumores secretores. Sua ocorrência é maior em mulheres, sobretudo entre a segunda e terceiras décadas de vida. Neste contexto, o objetivo geral da pesquisa foi descrever como é conduzido o tratamento em um caso de prolactinoma e os objetivos específicos foram relatar a patogenia da doença, descrever a conduta terapêutica utilizada no caso relatado e correlacionar os tratamentos descritos na literatura com a terapêutica utilizada no caso estudado. Para atingir o objetivo do estudo foi desenvolvida uma pesquisa descritiva de abordagem qualitativa, com base em um relato de caso. Os dados foram obtidos do prontuário clínico e dos exames da paciente. No caso da paciente o tratamento foi realizado de acordo com o preconizado na literatura, primeiramente com agonistas dopaminérgicos e posteriormente, com cirurgia transcraniana. O tratamento medicamentoso diminuiu os níveis de prolactina, mas não chegou a níveis considerados de referência e não houve diminuição significativa do tamanho do tumor. Por se tratar de um tumor expansivo e estar em contato com estruturas próximas, como o quiasma óptico e artéria cerebral, optou-se pela ressecção cirúrgica. Diante desse contexto devemos abordar medidas de conscientização para diagnóstico precoce do prolactinoma, a fim de evitar sua expansão.

Palavras-chave: Prolactinoma. Tratamento. Relato de caso.

TREATMENT OF PROLACTINOMA: A CASE REPORT

Abstract: The prolactinomas represent the most frequent type of hypophysis adenomas clinically diagnosed, corresponding to about 40-60% of secreting tumor's. Its occurrence is bigger in women, mainly between the second and the third decade of life. In this context, the general purpose of the research was describing how the treatment is led in a prolactinoma case. The specific purposes were relating the disease pathogenesis, describing the therapeutic used in the case reported and correlate to the treatments described in the literature to the therapeutic used in the studies case. To achieve the goal of the study a descriptive and qualitative research was developed, having as baseline a case report. The data was obtained from the medical records and from the patient examination. In the patient case, the treatment was performed according to what is envisioned in the literature, firstly dopaminergic agonists, subsequently with transcranial surgery. The medical treatment reduced the prolactin levels, but it hasn't met the leves considered inside the reference value and there was no significant decrease in tumor size. Because it is an expansive tumor and in contact with nearby structures, such as the optic chiasm and cerebral artery, surgical

resection was chosen. In this context we should approach awareness measures for early diagnosis of prolactinoma in order to prevent its expansion.

Keywords: Prolactinoma. Treatment. Case report.

Introdução

Os prolactinomas são adenomas hipofisários lactotróficos que secretam prolactina e causam hiperprolactinemia, podem variar de microadenomas a macroadenomas (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016). A hiperprolactinemia decorrente causa infertilidade e disfunção sexual em homens e mulheres, menstruação irregular ou amenorreia em mulheres e nos homens diminui os níveis de testosterona (GLEZER; BRONSTEIN, 2013). Um estudo de base populacional realizado no Reino Unido demonstrou prevalência de 77,6 casos a cada 100.000 habitantes. A alta prevalência provavelmente é atribuída não apenas ao aumento da conscientização e da taxa de suspeita dessa patologia entre os profissionais da saúde, como aos avanços e a facilidade no acesso ao diagnóstico por exames de imagem e hormonais (FERNANDEZ; KARAVITAKI; WASS, 2010).

Os tipos de tratamento envolvem cirurgia, terapia medicamentosa, radioterapia e em alguns casos radiocirurgia. O tratamento farmacológico envolve o uso de agonistas dopaminérgicos, que promovem redução do volume tumoral e controle hormonal (GLEZER; BRONSTEIN, 2013).

No caso dos prolactinomas, o sucesso terapêutico é primordial, a fim de impedir a produção excessiva de hormônio e as suas consequências clínicas (disfunção sexual, osteoporose, infertilidade); limitar o crescimento tumoral, o que minimiza os problemas visuais e preserva o funcionamento dos nervos cranianos; restaurar a função normal da hipófise e evitar a recorrência da doença (SILVA, 2012).

Com base nas informações anteriormente dispostas, o presente estudo foi delineado para responder à seguinte questão norteadora da pesquisa: Como é conduzido o tratamento em um caso de prolactinoma? Nesse sentido, o objetivo geral do trabalho foi descrever como é conduzido o tratamento em um caso de prolactinoma e os objetivos específicos foram: descrever a patogenia do prolactinoma, a partir da literatura, correlacionando com o caso de uma paciente portadora da doença; relatar os tratamentos utilizados nos casos de prolactinoma, segundo a literatura; descrever a conduta terapêutica que foi utilizada no caso de uma paciente portadora da doença

e correlacionar os tratamentos descritos na literatura com a terapêutica utilizada no caso relatado.

Prolactina

A prolactina, produzida na hipófise anterior, é o hormônio da lactação, composto por 198 aminoácidos (KATZUNG, 2014). Sua secreção é controlada pelo hipotálamo, sendo a dopamina o principal fator inibidor. A forma circulante da prolactina é a monomérica, mas existem outras formas, a dimérica, trimérica e macroprolactina, considerada a menos ativa fisiologicamente, está acoplada à imunoglobulina G (HENRY, 2008).

A secreção de prolactina é estimulada pela gravidez, amamentação, manipulação das mamas, sono, estresse, ocitocina, dentre outros fatores. O aumento da secreção está correlacionado aos níveis crescentes de estradiol e progesterona, que atuam no hipotálamo, inibindo a liberação de dopamina, que por sua vez controla o fator de inibição da prolactina (SILVA; ANDRADE, 2005).

A elevação, anormal, dos níveis da prolactina pode estar associada a diversas causas, dentre elas, destruição hipotalâmica, que prejudica o transporte de dopamina, fatores fisiológicos como gravidez, estresse, alimentação e também farmacológicos, uso de antipsicóticos, sedativos, antidepressivos que inibem a dopamina, anticoncepcionais e ainda por doenças, dentre elas os micro e macroprolactinomas, síndrome dos ovários policísticos e hipotireoidismo (KATZUNG, 2014; SILVA; ANDRADE, 2005).

Prolactinomas: aspectos gerais

Os adenomas hipofisários representam 10% a 15% de todas as neoplasias que ocorrem no interior do crânio. São capazes de secretar independentemente os hormônios hipofisários, como hormônio de crescimento (GH), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o hormônio tireotrófico (TSH), o hormônio folículo estimulante (FSH), o hormônio luteinizante (LH) e a prolactina (PRL) (PINTO; BRONSTEIN, 2008). A patogenia desses tumores pode ocorrer devido a mutações genéticas ou epigenéticas, que desencadeiam desequilíbrio do ciclo celular, perda de fatores que suprimem o crescimento tumoral ou alteração da sinalização intracelular (MELO, 2012).

Embora não se conheça totalmente a etiologia dos prolactinomas, as pesquisas têm apontado diversos genes associados à tumorigênese, invasão, recorrência e

hipersecreção hormonal. Os genes superexpressos nos tumores são o HMGA2, HST e SNAP25, que possuem clara associação com hipersecreção de prolactina e formação de tumores. Os genes sub-expressos são: UGT2B7, Let7 e miR-493, envolvidos no metabolismo de esteróides e regulação do ciclo celular, o que pode contribuir diretamente para a formação e progressão dos prolactinomas (GARCÍA-BARRADO *et al.*, 2017).

Quanto aos sintomas presentes nos casos de prolactinoma, esses podem ser hormonais, envolvendo irregularidades menstruais, galactorreia e redução da libido, principalmente em homens, ou sintomas decorrentes do crescimento tumoral, levando a alterações visuais e dor de cabeça. De acordo com o sexo do paciente, são observadas diferenças nos sintomas, nos homens os tumores são maiores e mais agressivos, apresentando sequelas de efeito de massa tumoral, probabilidade de extensão suprasselar, invasão do seio cavernoso e menor probabilidade de normalização dos níveis de prolactina após cirurgia, enquanto em mulheres são mais frequentes os sintomas hormonais (YOO *et al.*, 2018).

Acrescenta-se que a hiperprolactinemia, resultante do prolactinoma pode causar irregularidades menstruais ou amenorreia e hipogonadismo em mulheres, em homens causa redução dos níveis de testosterona, o que leva à infertilidade e disfunção sexual em ambos os sexos (GLEZER; BRONSTEIN, 2013).

Uma vez que a hipófise está localizada dentro da sela túrcica, que se trata de uma estrutura óssea localizada abaixo do cérebro, na parte central da base do crânio, podem ocorrer algumas complicações decorrentes dos tumores hipofisários sobre os campos visuais, devido à proximidade do quiasma óptico com a sela túrcica. O crescimento de macroadenomas na área suprasselar gera pressão sobre o quiasma óptico, normalmente na região onde se transpassam os nervos que sobressaem da região inferior da retina (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009; MILANO, 2010). Além dos problemas de visão, os macroprolactinomas podem causar também, cefaleia, hidrocefalia e hipopituitarismo, no caso de ocorrer compressão da haste hipofisária ou destruição do tecido hipofisário normal (GLEZER; BRONSTEIN, 2013).

A diminuição da densidade mineral óssea também é frequente em mulheres com prolactinomas em idade fértil. Essa perda acomete regiões abundantes em osso trabecular, como as vértebras da coluna lombar (BUSSADE *et al.*, 2007). Essa redução da densidade mineral óssea é resultante da diminuição dos níveis de estrogênio, induzida pela hiperprolactinemia e pela influência negativa direta da

prolactina no osso. É importante destacar que a hiperprolactinemia relacionada ao prolactinoma aumenta o risco de osteopenia, osteoporose e fraturas ósseas (KOSTRZAK; MECZEKALSKI, 2015).

Diagnóstico

O diagnóstico de prolactinoma é feito mais facilmente em mulheres que em homens, principalmente em idade fértil, entre 20 e 40 anos, pelo fato de ocorrer a interrupção menstrual. Em homens e mulheres com idades mais avançadas o diagnóstico se torna mais difícil, pois as manifestações hormonais passam despercebidas, permitindo a expansão do tumor (macroadenoma), antes de ser diagnosticado (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Para o diagnóstico, é importante serem levadas em conta as queixas clínicas do paciente. Como já apontado anteriormente, em mulheres e homens há diminuição da libido, galactorreia, infertilidade e osteoporose. Nas mulheres pode provocar ainda dor na relação sexual e irregularidade e ausência do fluxo menstrual, e nos homens aumento do volume das mamas e disfunção erétil (UFSC, 2015).

São utilizados para diagnóstico de prolactinoma tanto exames de imagem, como análises laboratoriais que indiquem presença de hiperprolactinemia (VILAR; FLESERIU; BRONSTEIN, 2014).

A dosagem de prolactina é indicada para diagnosticar tumores hipofisários que a secretam. Em hiperprolactinemia causada por tumor hipofisário os valores da prolactina estão acima de 100 mcg/L. Os valores de referência da prolactina em mulheres não grávidas é de 2 a 15 mcg/L e em homens de 2 a 10 mcg/L (ANDRIOLO, 2008).

Com relação aos exames laboratoriais é importante distinguir a hiperprolactinemia verdadeira da associada à macroprolactina, a qual pode estar presente em 4 a 40% dos diagnósticos de hiperprolactinemia. Um diagnóstico definitivo, que descarte a presença de macroprolactina é imprescindível para evitar outras investigações laboratoriais, exames de imagem e tratamento farmacológico ou cirúrgico desnecessários (SAMSON; HAMRAHIAN; EZZAT, 2015). A prática atual recomendada é que os soros com prolactina elevada sejam subfracionados usando o teste de precipitação com polietilenoglicol (PEG) para fornecer uma indicação se a macroprolactina está presente ou não (SALEEM; MARTIN; COATES, 2018).

Outro problema que pode induzir a erros no diagnóstico são níveis falsamente baixos de prolactina, menores que 200 ng/ml em pacientes com prolactinoma, o que é chamado de efeito gancho (*hook*). Para desmascarar esses níveis falsamente baixos de prolactina é realizado o teste de prolactina diluída, em que as amostras de soro devem ser diluídas na proporção de 1:100, após este procedimento obtém-se a concentração real de prolactina (VELOZA; PRAZERES, 2011).

Os exames de imagem por ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) são os meios utilizados para obtenção de imagens radiológicas da hipófise. A RM é o exame de escolha para avaliação da área selar, pois dispõe de menor exposição radiológica do que a TC, permitindo que se repita o exame quando necessário, fornecendo um melhor acompanhamento do paciente (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009). A RM da hipófise tem alguns benefícios, pois esboça melhor a expansão do macroadenoma e especifica a presença de cistos e de conteúdo hemorrágico, além de indicar correlação do tumor com o quiasma óptico. Já a TC de hipófise proporciona melhor identificação de estruturas ósseas (UFSC, 2015).

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso com agonistas dopaminérgicos (AD) geralmente é o tratamento de primeira escolha para pacientes com prolactinomas (KREUTZER *et al.*, 2008). Os AD têm atividade sobre os receptores dopamínicos D2 das células hipofisárias secretoras de prolactina, os lactotrófos, impedindo a produção e secreção de prolactina, reduzindo a síntese de DNA que predispõe o crescimento tumoral (KATZUNG, 2014; RANG, 2011; UFSC, 2015).

A terapia medicamentosa com agonistas dopaminérgicos visa diminuir o tamanho do tumor, aliviar sintomas neurológicos, normalizar os níveis de prolactina, e restabelecer a fertilidade, o que ocorre em cerca de 60 a 70% dos pacientes (MAITER; DELGRANGE, 2014).

As reações adversas associadas aos AD estão classificadas em comuns, incomuns e raras. Entre as comuns estão: dor de cabeça, sonolência, vertigem, congestão nasal, náusea, constipação e vômitos. As reações adversas incomuns são: confusão mental, hiperatividade psicomotora, alucinações, distúrbio de atividades motoras, hipotensão, hipotensão ortostática muito raramente levando à perda dos sentidos, boca seca, dermatite alérgica, alopecia e fadiga. Dentre as reações raras, aponta-se distúrbios psicóticos, insônia, parestesia, distúrbios visuais, visão borrada,

efusão pericárdica, pericardite constrictiva, taquicardia, bradicardia, arritmia, efusão pleural, fibrose pleural, fibrose pulmonar, úlcera gastrintestinal e edema periférico (PARLODEL, 2015; RANG, 2011).

Dentre os agonistas de dopamina a cabergolina é, atualmente, o medicamento de primeira escolha para tratamento do prolactinoma. Em uma compilação de dados de 14 estudos prospectivos sobre o uso de cabergolina em pacientes com distúrbios hiperprolactinêmicos, a taxa de resposta foi de 73% a 96% e o tamanho do tumor foi reduzido em 50% a 100% dos pacientes (PAEPEGAEY *et al.*, 2017).

A adesão ao tratamento com cabergolina tem se mostrado melhor, por apresentar menos reações adversas quando comparada a outros medicamentos. De modo geral, com o uso da cabergolina, os níveis de prolactina são normalizados por uma baixa dose semanal de 0,5 a 1 mg. Uma vez normalizado o nível de prolactina e diminuído o volume do tumor, a terapia medicamentosa deve ser continuada por um período mínimo de dois anos. Após a retirada do agonista dopaminérgico, aproximadamente 24% a 75% dos pacientes mantêm um nível normal de prolactina (PAEPEGAEY *et al.*, 2017).

Alguns adenomas hipofisários invasivos e recorrentes representam um desafio à medicina. A Temozolomida, um agente antitumoral, utilizado comumente em tumores cerebrais do tipo glioblastoma, foi relatado como adjuvante no tratamento de alguns pacientes com prolactinoma. Foi prescrita Temozolomida a um homem de 56 anos de idade com um Quadro invasivo de macroprolactinoma onde não houve sucesso a terapia com agonistas dopaminérgicos de longa duração, radiocirurgia e múltiplas ressecções cirúrgicas transesfenoidais, persistindo hiperprolactinemia e progressão tumoral. Durante 11 ciclos de terapia com Temozolomida, o nível de prolactina do paciente diminuiu de 696 ng/mL para 15,2 ng/mL com uma diminuição de 90% no tamanho do tumor. Seis anos após interromper o tratamento o paciente permaneceu em remissão sustentada com nível de prolactina 3,1 ng/mL necessitando apenas de 1,5 mg de cabergolina semanalmente, sem evidência de recorrência tumoral. Diante disto a Temozolomida é considerada eficaz no tratamento de prolactinomas atípicos invasivos e resistentes, promovendo normalização dos níveis de prolactina e controle do tamanho do tumor (BARKHOUDARIAN *et al.*, 2018).

Pesquisas de novos fármacos para tratamento do prolactinoma têm sido realizadas. Um estudo realizado por Wang e colaboradores (2018) analisou os efeitos

de um antagonista do receptor de estrogênio, o medicamento fulvestrant, na proliferação e apoptose de células de prolactinoma, revelando potenciais mecanismos regulatórios.

Gómez e Hernández (2011) propuseram o tratamento com organoterápicos, que levam a atividades defensivas do sistema imunológico, ativando o funcionamento do órgão em tratamento. Foi prescrito a uma paciente, a hipofisina - 30c, por 3 meses e após este período a paciente apresentou níveis normais de prolactina. O tratamento homeopático foi eficaz, também na diminuição do prolactinoma em uma paciente em tratamento com *Tarentula hispânica* associada a autonosódio dinamizado do seu soro sanguíneo e após de seu sangue total, para tratamento de esquizofrenia. De acordo com os exames a paciente que anteriormente era portadora de prolactinoma, apresentou, após 4 anos de tratamento, níveis de prolactina inferiores à 20 ng/dL e volume hipofisário normal, definindo ausência do tumor hipofisário (GAETE *et al.*, 2014).

Como descrito, o principal tratamento é o medicamentoso, que acontece de forma prolongada e, geralmente variada, aumentando assim, as chances de reações adversas a medicamentos (RAM), problemas relacionados com medicamentos (PRM) e interações medicamentosas (IM). Nesse contexto, o farmacêutico pode atuar de diversas maneiras, tais como pesquisar e relatar as possíveis IM, RAM e PRM e a partir da atenção farmacêutica, contribuir para o sucesso da terapia (GUARIDO, 2006).

Intervenção cirúrgica

No caso de tumores grandes e agressivos, ou que não respondem a tratamento medicamentoso, pode ser necessária a realização de procedimento cirúrgico, por via transesfenoidal ou via transcraniana (TOMÁS, 2009).

Em geral a cirurgia transesfenoidal garante remissão dos microprolactinomas e macroprolactinomas de caráter não invasivo. Sendo que a reincidência da hiperprolactinemia pode ocorrer em um terço dos pacientes. A resistência à terapia medicamentosa é um fator que leva à realização de intervenção cirúrgica, e mesmo que a cirurgia não promova a cura, é possível manter níveis normais de prolactina no pós-operatório com consequente uso de doses menores de agonistas dopaminérgicos (PRIMEAU; RAFTOPOULOS; MAITER, 2012).

Já a cirurgia por via transcraniana é indicada nos casos em que o tumor é muito grande e se estende além da sela túrcica, sendo impossível o acesso pela via transesfenoidal. Deve ser realizado com anestesia geral, com acesso através de uma incisão na parte superior ou lateral do crânio, o que permite ao cirurgião uma visão mais ampla do interior do crânio e do tumor (VIEIRA JÚNIOR, 2004).

Radiocirurgia e radioterapia

Atualmente a radiocirurgia é uma das alternativas terapêuticas no tratamento de tumores hipofisários, inclusive prolactinomas. É utilizada geralmente quando há recorrência ou resistência tumoral a outros tipos de tratamento. Essa opção permite que a dose da radiação prescrita seja capaz de alcançar apenas o local do tecido alvo, poupando os tecidos vizinhos (CASTRO *et al.*, 2006).

A radioterapia não é aceita como tratamento de primeira escolha, é utilizada apenas para complementar o tratamento pós-operatório de tumores extensos e invasivos. Pode ser utilizada em tumores recorrentes, quando não for possível nova intervenção cirúrgica e no tratamento de prolactinomas malignos (FREITAS *et al.*, 2009).

Procedimentos Metodológicos

Nesta pesquisa os dados foram abordados de forma qualitativa e de acordo com seus objetivos, classifica-se como descritiva. No que se refere aos procedimentos técnicos, esse trabalho é classificado como relato de caso, uma vez que irá abordar, detalhadamente, a patologia de uma única paciente e também como pesquisa documental, pois os dados serão coletados do prontuário médico e laudos de exames da paciente.

A escolha do caso se deu por acessibilidade, uma vez que a pesquisadora conhecia a paciente. Para a coleta dos dados, inicialmente foi feito contato com a paciente portadora de prolactinoma para convidá-la a participar da pesquisa, a mesma aceitou e disponibilizou seus exames e prontuário clínico. Ressalta-se que o presente estudo passou pela avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Barriga Verde (CAAE: 92332318.3.0000.5598; Número do Parecer: 2.744.281/2018).

Após coleta dos dados, foi organizada a descrição do caso, apresentada em sequência cronológica e com detalhes para que se estabeleça sua interpretação.

Resultados e Discussão

A seguir serão apresentados os resultados obtidos a partir dos dados coletados do prontuário de uma paciente com prolactinoma, sendo que o acesso ao prontuário ocorreu no mês de março de 2018. A paciente será denominada como Paciente Z. Durante o tratamento a paciente foi acompanhada por um médico endocrinologista, um neurologista e um neurocirurgião. As informações serão apresentadas de forma ordenada e cronológica, correlacionando os dados do prontuário com os dados da literatura.

A paciente Z é do sexo feminino, branca, 28 anos e residente em um município do sul de Santa Catarina. Em exame de rotina ginecológica, em março de 2017 é identificada alteração nos níveis de prolactina. Diante deste fato foi solicitada uma ressonância magnética da hipófise, a qual demonstrou resultado sugestivo de lesão hipofisária.

Após resultado da RM, a paciente foi encaminhada a um médico endocrinologista, que deu início ao tratamento, Z relata galactorreia, amenorreia secundária e alterações no peso. A descrição dos resultados de exame e conduta terapêutica estão detalhadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Informações presentes no prontuário clínico da paciente no período de 28 de março de 2017 a 11 de setembro de 2017.

| Data | Resultado dos exames | Conduta médica |
|------------------------------------|--|--|
| 28/03/2017 Início do tratamento | Laboratorial: Prolactina sérica: 200 ng/ml; Macroprolactina: negativa. Imagem: RM de hipófise: volumosa lesão expansiva, com efeito expansivo sobre o tronco cerebral, pedúnculo cerebral esquerdo e parte do tálamo esquerdo. Invasão parcial da cisterna quiasmática, desvio do quiasma e porção proximal do nervo óptico esquerdo. Lesão mede: 4,1 x 3,2 x 3,0 cm. Campimetria visual: alterada. | Prescrição de Cabergolina (comprimidos 0,5 mg; 2x/na semana). Solicitação de Nova campimetria visual, exame de prolactina diluída 1:100 e avaliação com neurologista. |
| 06/04/2017 | Laboratorial: Prolactina após diluição: 737,9 ng/ml. | Neurologista acredita tratar-se de um meningioma. Manteve Cabergolina (comprimidos 0,5mg; 2x/na semana). Solicitação para refazer RM em 2 meses. |
| 18/04/2017 | Laboratorial: Prolactina após diluição: 110,9 ng/ml. Campimetria visual: alterada | Manutenção da Cabergolina (comprimidos 0,5mg; 2x/na semana). |

| | | |
|------------|---|--|
| 25/05/2017 | Laboratorial: Prolactina após diluição: 119,6 ng/ml. Prolactina sérica: 108,4 ng/ml. | Prescrição de Carbergolina (comprimidos 0,5 mg; 3x/na semana). |
| 05/07/2017 | Laboratorial: Prolactina sérica: 104,4 ng/ml. Imagem: RM de hipófise: persiste a lesão, com efeito expansivo sobre o tronco cerebral, pedúnculo cerebral esquerdo e parte do tálamo esquerdo. Invasão parcial da cisterna quiasmática, desvio do quiasma e porção proximal do nervo óptico esquerdo. Lesão mede: 4,1 x 3,2 x 3,0 cm. | Prescrição de Carbergolina (comprimidos 0,5 mg 4x/na semana). |
| 22/08/2017 | Laboratorial: Prolactina sérica: 94 ng/ml. | Prescrição de Carbergolina (comprimidos 0,5 mg; 5x/na semana). Solicitação de nova RM para o mês de setembro. |
| 11/09/2017 | Imagem: RM de hipófise: persiste a lesão expansiva, protuindo para região intrasselar e suprasselar com efeito expansivo sobre o tronco cerebral, pedúnculo cerebral esquerdo e parte do tálamo esquerdo. Invasão parcial da cisterna quiasmática, desvio do quiasma e porção proximal do nervo óptico esquerdo. Lesão mede: 4,1 x 3,3 x 3,1 cm. | Prescrição de Carbergolina (comprimidos 0,5 mg; 5x/na semana). Indicação de cirurgia com Neurocirurgião. |

Fonte: Prontuário clínico (2017).

Com relação aos exames laboratoriais foram realizados os de prolactina sérica, prolactina após diluição e macroprolactina. De acordo com Veloza e Prazeres (2011), o excesso de macroprolactina pode levar a erros e contribuir para o tratamento incorreto do paciente. A macroprolactina em sua grande parte é resultante da ligação da prolactina monomérica a um auto anticorpo IgG, formando um complexo de alto peso molecular com baixa biodisponibilidade e *clearance* reduzida, o que leva ao acúmulo de macroprolactina no soro, elevando os níveis de prolactina. Este não foi o caso da paciente, pois o resultado de macroprolactina foi negativo.

Outra situação a ser analisada é o chamado efeito “gancho”, que é caracterizado por níveis falsamente baixos de prolactina, este, deve ser investigado em caso de grandes tumores hipofisários e níveis de prolactina inferiores à 200 ng/ml, desta forma é realizado o exame de prolactina após diluição que determina o valor real de prolactina (VELOZA; PRAZERES, 2011). No caso da paciente Z o resultado inicial de prolactina sérica foi de 200 ng/ml, porém apresentava um tumor muito grande, assim o médico optou pela realização do exame de prolactina após diluição que demonstrou um resultado de 737,9 ng/ml de prolactina, o que sugere que a paciente apresentou o efeito gancho, demonstrando níveis mais baixos de prolactina

do que o real. No dia 18/04/2017, doze dias após o primeiro doseamento de prolactina diluída, foi realizado novo exame que demonstrou níveis mais baixos de prolactina de 110,9 ng/dl, o que indica que o medicamento foi eficaz na redução dos níveis do hormônio.

No que se refere à terapêutica, foi prescrito um agonista dopaminérgico, a cabergolina, iniciando com dose de 0,5 mg duas vezes na semana e com aumento progressivo da dose, de acordo com os resultados dos exames, chegando a 0,5 mg cinco vezes na semana. Como observado no Quadro 1, o tratamento medicamentoso reduziu os níveis de prolactina (antes do tratamento = 200 ng/ml; depois do tratamento 94 ng/ml).

Embora os níveis de prolactina da paciente tenham reduzido após tratamento farmacológico, não houve redução significativa do tamanho da lesão, além disso, estava comprimindo o quiasma óptico e nervo óptico, fazendo-se necessária a realização de procedimento cirúrgico, por via transcraniana, para retirada do tumor. Optou-se pela cirurgia transcraniana, pois o tamanho do prolactinoma não permitia sua retirada por via transesfenoidal, o que desencadearia maiores riscos para paciente.

A literatura apresenta que o tratamento medicamentoso de primeira escolha são os agonistas dopaminérgicos, o que deve reduzir em aproximadamente 80% o tamanho do tumor, pois de acordo com o mecanismo de ação desses medicamentos há uma diminuição na síntese de DNA celular e crescimento tumoral. O tratamento com cabergolina deve ser iniciado com doses baixas de 0,625 mg podendo chegar de 5 a 7 mg ao dia (UFSC, 2015).

Tavares e colaboradores (2016) apontam que a opção inicial de tratamento seja realizada com cabergolina e nos casos resistentes, em que o tumor esteja comprimindo estruturas próximas, ou em pacientes intolerantes aos agonistas dopaminérgicos seja indicada a cirurgia. Moraes et al. (2013) discorrem que a combinação de cirurgia e tratamento medicamentoso com cabergolina, pode ser necessária em casos de grandes tumores. Em pelo menos 20% dos pacientes, o tratamento medicamentoso não produz resultados, sendo indicada intervenção cirúrgica (GLEZER; BRONSTEIN, 2013).

Como já apontado no Quadro 1, o médico endocrinologista encaminha a paciente para procedimento cirúrgico com um neurocirurgião. No dia 25/09/2017 foi feita a internação da paciente e realizada uma tomografia computadorizada (laudo no

Quadro 2). Após avaliação clínica, com base nos exames de imagem foi determinado que a paciente fosse submetida à cirurgia para remoção do tumor. No dia 26/09/2017, a paciente Z foi submetida à cirurgia transcraniana, após o procedimento cirúrgico foi solicitada uma nova TC do crânio (laudo no Quadro 2).

A confirmação diagnóstica da paciente ocorreu por meio de um exame de imunohistoquímica realizado com a amostra de tecido tumoral coletado no momento da cirurgia. O resultado foi o seguinte: Quadro histológico e perfil imunohistoquímico favorecem prolactinoma (adenoma produtor de prolactina).

Destaca-se que o exame de imunohistoquímica é um método de diagnóstico que em 95% dos casos contribui positivamente na escolha da conduta terapêutica e cirúrgica. É um exame que proporciona um diagnóstico confirmatório, diferenciado e específico (WERNER et al., 2005). Esse não foi o caso da paciente, a conduta terapêutica e cirúrgica ocorreu antes mesmo de ser realizado o exame de imunohistoquímica, pois os exames realizados anteriormente já sugeriam que o tumor se tratava de um prolactinoma, nesse caso a imunohistoquímica foi realizada apenas para confirmação, para ter certeza que o tumor realmente era um prolactinoma.

Quadro 2 - Resultados das tomografias computadorizadas do crânio.

| Data | Exame | Resultado |
|------------|---------------------------------------|---|
| 25/09/2017 | Tomografia computadorizada do crânio. | Lesão expansiva selar com extensão supraselar, medindo cerca de 3,4 x 2,7 x 3,8 cm nos seus maiores eixos, apresentando impregnação homogênea pelo meio de contraste endovenoso, determinando alargamento da sela túrcica com erosão do dorso selar, rebaixamento do assoalho selar, e envolve concentricamente o seio cavernoso e o segmento intra cavernoso da artéria carótida esquerda. Esta lesão mantém íntimo contato com o quiasma óptico, fissura orbitária superior, artéria cerebral posterior e com o cavo do gânglio trigemial à esquerda. Conclusão: lesão expansiva selar com extensão supraselar conforme descrição, características de macroadenoma hipofisário. |
| 27/09/2017 | Tomografia computadorizada do crânio. | Sinais de manipulação cirúrgica ao nível da porção escamosa do osso temporal, processo zigomático e asa maior do esfenóide à esquerda. Craniotomia frontotemporal esquerda. Dreno de partes moles no leito cirúrgico. Pneumoencéfalo pós-cirúrgico. Manipulação cirúrgica na região supraselar e fossa média à esquerda. Área espontaneamente hiperdensa observada na região parasselar à esquerda. Demais porções do parênquima encefálico com morfologia e atenuação preservada. Linha média centrada. Sulcos corticais da convexidade, cisternas e cisternas da base |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>anatômicas. Sistema ventricular supra e intratentorial com dimensões morfologia e topografia normal. Ausência de calcificações patológicas. Estrutura da fossa posterior com morfologia e densidade normais.</p> <p>Conclusão: Controle de ressecção de lesão expansiva selar com extensão suprasselar.</p> |
|--|--|---|

Fonte: Laudos de tomografia computadorizada do crânio, 2017.

Após a cirurgia a paciente continua em acompanhamento médico, e realiza exames periodicamente. Os resultados dos exames laboratoriais pós-cirúrgicos e de densitometria óssea estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3 - Resultado dos exames de prolactina pós-procedimento cirúrgico e densitometria óssea.

| Data | Exame | Resultado |
|-------------|---------------------------|---|
| 09/10/2017 | Prolactina sérica (ng/ml) | 2,62 ng/ml |
| 26/10/2017 | Prolactina sérica (ng/ml) | 3,80 ng/ml |
| 16/11/2017 | Prolactina sérica (ng/ml) | 6,50 ng/ml |
| 10/11/2017 | Densitometria óssea | <p>- Coluna AP: L1-L4 DMO: 1,090 g/cm²; Z-score: 0,6; T-score: 0,8</p> <p>- Fêmur Total DMO: 0,909 g/cm², Z-score: 0,6; T-score: -0,8</p> <p>- Fêmur Colo DMO: 0,847 g/cm² Z-score -1,2 T-score: 1,4</p> <p>Conclusão: Segundo a classificação da OMS, esses valores sugerem densidade mineral óssea adequada para idade.</p> |

Fonte: Laudo de exames laboratoriais, 2017.

De acordo com os resultados dos exames dispostos no Quadro 3, identifica-se que após a cirurgia os níveis de prolactina encontram-se dentro dos valores de referência, os quais devem estar entre 2 a 15 ng/ml em mulheres não grávidas (ANDRIOLO, 2008).

Bussade e colaboradores (2007) discorrem que pacientes do sexo feminino com prolactinoma, em idade fértil, podem apresentar diminuição da densidade mineral óssea, principalmente em regiões como as vértebras da coluna lombar e osso trabecular, porém como observado no Quadro 3, os números apresentados na densitometria óssea da paciente estão dentro da normalidade para idade.

Após receber alta do hospital a paciente manteve-se afastada de suas atividades profissionais durante seis meses para reestabelecimento de sua saúde. A paciente deverá manter acompanhamento com médico endocrinologista por tempo indeterminado e com neurologista por um período de dez anos.

Considerações Finais

Os prolactinomas são tumores hipofisários secretores de prolactina que mais afetam mulheres jovens em idade fértil. Em mulheres o diagnóstico geralmente é precoce pelo fato de ocorrer ausência de menstruação, já em indivíduos do sexo masculino o diagnóstico pode se tornar tardio assim como em pessoas acima dos 40 anos, em ambos os sexos, pois nessa faixa etária alterações hormonais podem não ser identificadas tão facilmente por passarem despercebidas, o que geralmente leva à expansão do tumor.

Atualmente a prevalência desses tumores tem aumentado por haver uma maior conscientização dos profissionais de saúde acerca do assunto e avanços na tecnologia de exames de diagnóstico e imagem, elevando as taxas de descoberta da doença.

É uma doença que desencadeia diminuição da libido, galactorreia, amenorreia, infertilidade, diminuição da densidade mineral óssea, e dependendo do tamanho do tumor pode causar compressão do nervo óptico, desencadeando problemas visuais.

O tratamento é escolhido de acordo com a agressividade e invasividade do tumor. A terapia de primeira escolha é realizada com agonistas dopaminérgicos, este tratamento é eficaz em 80% dos pacientes e apenas 20% não respondem ao tratamento medicamentoso. Em tumores agressivos e recidivos é necessário tratamento com radiocirurgia ou radioterapia. Nos casos resistentes e em que o tumor está comprimindo estruturas próximas como o quiasma óptico é necessário a remoção do tumor através de cirurgia, a cirurgia é realizada de duas maneiras, através da via transcraniana ou via endoscópica transesfenoidal.

No caso estudado no presente artigo a paciente apresentou um prolactinoma considerado macroprolactinoma (grande tumor) benigno. No caso da paciente o tratamento foi realizado de acordo com o preconizado na literatura, primeiramente com agonistas dopaminérgicos, e posteriormente com cirurgia transcraniana. O tratamento medicamentoso diminuiu os níveis de prolactina, mais não chegou a níveis considerados dentro do valor de referência e não houve diminuição significativa do

tamanho do tumor. Por se tratar de um tumor expansivo e estar em contato com estruturas próximas como o quiasma óptico e artéria cerebral, optou-se pela ressecção cirúrgica. Diante desse contexto devemos abordar medidas de conscientização para diagnóstico precoce do prolactinoma, a fim de evitar sua expansão e maiores danos à saúde dos pacientes.

Referências

ANDRIOLO, Adagmar; SCHOR, Nestor (Ed.). **Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP-EPM. – Medicina laboratorial**. 2.ed. Barueri, SP: Manole, 2008. 321 p. ISBN 85-204-2637-1.

BARKHOUDARIAN, L. *et al.* Early recognition and initiation of temozolomide chemotherapy for refractory, invasive pituitary macroprolactinoma with long-term sustained remission: a case report. **World Neurosurg**, Santa Mônica, v. 18, jul. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30031177>. Acesso em: 23 set. 2018.

BUSSADE, Isabela *et al.* Redução da Densidade Mineral Óssea em Mulheres na Menopausa com Prolactinoma. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 9, out. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v51n9/14.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2018.

CASTRO, Douglas Guedes de *et al.* Radiocirurgia nos adenomas hipofisários. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 6, dez. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v50n6/a04v50n6.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2018.

FERNANDEZ, Alberto; KARAVITAKI, Niki; WASS, John AH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). **Clinical Endocrinology**, Oxford, v.72, jul. 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>. Acesso em: 03 mar. 2018.

FREITAS, Cláudia *et al.* Radioterapia nos prolactinomas: uma casuística nacional. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, Porto, v. 4, n. 1, jun. 2009. Disponível em: https://www.spedm.org/website/download/GEH_3-Artigos_Originais-SPEDM_Vol-4_numero-1-20121112-100408.pdf. Acesso em: 27 abr. 2018.

GAETE, Adriane E. G. Remissão de prolactinoma a partir de tratamento homeopático: relato. **Revista de Homeopatia**, Paraná, v.77, n.3, 2014. Disponível em: <http://revista.aph.org.br/index.php/aph/article/view/288/347>. Acesso em: 27 abr. 2018.

GARCIA-BARRADO, María José. Relation among Aromatase P450 and Tumoral Growth in Human Prolactinomas. **International Journal of Molecular Sciences**,

Salamanca, v.18, nov. 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/11/2299/htm>. Acesso em: 23 set. 2018.

GLEZER, Andrea; BRONSTEIN, Marcello D. Prolactinoma. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 58, n. 2, nov. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v58n2/0004-2730-abem-58-2-0118.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2018.

GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. **Cecil Medicina**. 23.ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2009. 1769 a 3458 p. ISBN 85-352-2660-7.

GUARIDO, Cristiane Fátima. **Influência da atenção farmacêutica no seguimento do tratamento farmacológico de pacientes portadores de prolactinoma**. 2006. 61p. Dissertação (Pós Graduação Fisiopatologia em Clínica Médica) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu. 2006.

HEANEY, Anthony P.; FERNANDO, Manory; MELMED, Shlomo. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. **The Journal of Clinical Investigation**, v.109, n.2, p.277-283, jan. 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC150842/>. Acesso em 12 set. 2018.

HENRY, John Bernard. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 20 ed. São Paulo, SP: Manole, 2008. 1734 p. ISBN 978-85-204-1511-5.

JIANG, Xiao-Bing *et al.* Expression profiling of O6 methylguanineDNA-methyl transferase in prolactinomas: a correlative study of promoter methylation and pathological features in 136 cases. **BMC Cancer**, Guangzhou, v. 644, n.15, ago. 2015. Disponível em: <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC4581044&blobtype=pdf>. Acesso em: 20 mar. 2018.

KATZUNG, Bertram G. (Org.). **Farmacologia: básica e clínica**. 12. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2014. 1228 p. ISBN 978-85-8055-226-3.

KOSTRZAK, A.; MECZEKALSKI, B. Hyperprolactinaemia and bone mineral density. **Poľ Med J**, Poznan, v. 30, n. 230, ago. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26319389>. Acesso em: 01 out. 2018.

KREUTZER, J. *et al.* Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. **European Journal of Endocrinology**, Erlangen, v. 158, fev. 2008. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.524.5715&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 27 abr. 2018.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. **Robbins e Cotran patologia: bases patológicas das doenças**. 9 ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2016. 1.421 p. ISBN 978-85-352-28163-7.

MAITER, Dominique; DELGRANGE, Etienne. Therapy of endocrine disease The challenges in managing giant prolactinomas. **European Journal of Endocrinology**,

Brussels, v. 170, n. 6, jun. 2014. Disponível em:
<http://www.ejeonline.org/content/170/6/R213.full.pdf>. Acesso em: 27 abr.2018.

MELO, Flávia Marques de. **Avaliação de mutações nos genes supressores de tumor MEN1 e AIP em prolactinomas associados a síndromes familiares**. 2012. 79p. Dissertação (Pós-graduação em Medicina Molecular) - Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte. 2012.

MILANO, Jerônimo Buzetti. **Estudos das alterações em exames de ressonância magnética de pacientes em pós-operatório imediato de ressecção de tumores Hipofisários por via transesfenoidal**. 2010. 119p. Tese (Doutorado em ciências e Neurologia) - Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. 2010.

MORAES, Aline B. *et al.* Giant prolactinomas: the therapeutic approach. **Clinical Endocrinology**, Rio de Janeiro, v. 79, mai. 2013. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cen.12242>. Acesso em: 16 set. 2018.

PAEPEGAEY, Anne- Cécile *et al.* Cabergoline Tapering Is Almost Always Successful in Patients With Macroprolactinomas. **Journal of the Endocrine Society**, Kremlin-Bicetrê, v. 1, n. 3, mar. 2017. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686686/pdf/js-01-221.pdf>. Acesso em: 23 set. 2018.

PARLODEL [bula]. São Paulo: Novartis; 2015. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3287652015&pIdAnexo=2572470. Acesso em: 28 abr. 2018.

PINTO, Emilia M.; BRONSTEIN, Marcello D. Aspectos Moleculares da Tumorigênese Hipofisária. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 4, abr. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n4/a05v52n4.pdf>. Acesso em: 07 mar. 2018.

PRIMEAU, Vanessa; RAFTOPOULOS, Christian; MAITER, Dominique. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. **European Journal of Endocrinology**, Brussels, v. 166, n. 5, maio 2012. Disponível em:
<http://www.ejeonline.org/content/166/5/779.full.pdf+html>> Acesso em: 27 abr.2018.

RANG, H. P. *et al.* **Rang & Dale Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2011. 441 p. (V.1). ISBN 9788535241723.

SALEEM, Mohamed; MARTIN, Helen; COATES; Penelope. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. **Clin Biochem Rev**, Austrália, v. 39, n. 1, fev. 2018. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6069739/pdf/cbr-39-3.pdf>. Acesso em: 30 set. 2018.

SAMSON, Susan L.; HAMRAHIAN, Amir H.; EZZAT, Shereen. Associação americana de endocrinologistas clínicas, faculdade americana de doenças endocrinológicas revisão clínica do estado: relevância clínica da macroprolactina na ausência ou presença da hiperprolactinemia verdadeira. **Prática Endócrina**,

Houston, v. 21, n. 12, dez. 2015. Disponível em:
<http://journals.aace.com/doi/pdf/10.4158/EP15938.DSC>. Acesso em: 30 set. 2018.

SILVA, Cristiane Maria Villar; ANDRADE, Tania Cristina. Prolactina e seus excessos em mulheres não gestantes. **Universitas Ciências da Saúde**, Brasília, v. 3, n.1, 2005. Disponível em:
<https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/view/548/368>
Acesso em: 01 jun. 2018.

SILVA, Diana Isabel Pinto. **Uma abordagem dos Prolactinomas, à luz das evidências científicas atuais**. 2012. 47p. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) - Universidade do Porto, Braga. 2012.

TAVARES, Patrícia. Prolactinoma gigante – 3 casos clínicos e revisão da literatura. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, Vila Nova de Gaia, v. 11, n. 2, dez 2016. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646343915000413>. Acesso em: 08 set. 2018.

TOMÁS, Cláudia da Silva. **Artigo de Revisão: Terapêutica dos Prolactinomas - Tratamento e suas complicações**. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) - Universidade de Coimbra (FMUC), Coimbra. 2009.

UFSC. **Protocolo de hiperprolactinemia (no adulto)**. 2015. Disponível em:
<http://www.hu.ufsc.br/setores/endocrinologia/wpcontent/uploads/sites/23/2015/01/PROTOCOLO-DE-HIPERPROLACTINEMIAADULTO-09-de-novembro-de-2015.pdf>.
Acesso em: 20 mar. 2018.

VELOZA, Andreia; PRAZERES, Susana. Prolactina e o laboratório. **Acta Med Port**, Lisboa, v. 24, n. 4, 2011. Disponível em:
<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1563/1147>. Acesso em: 07 set. 2018.

VIEIRA JÚNIOR, Joaquim Oliveira. **Avaliação dos critérios de invasão do seio cavernoso nas imagens de ressonância magnética de adenomas hipofisários: utilização da regressão logística na análise estatística e correlação dos exames com os achados cirúrgicos**. 2004. 190p. Tese (Doutorado em ciências da fisiopatologia experimental) – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. 2004.

VILAR, Lucio; FLESERIU, Maria; BRONSTEIN, Marcello D. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Recife, v. 58, n. 1, nov. 2014. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/abem/v58n1/0004-2730-abem58-1-0009.pdf> >. Acesso em: 28 mar. 2018.

WANG, C. *et al.* Estrogen receptor antagonist fulvestrant inhibits proliferation and promotes apoptosis of prolactinoma cells by regulating the IRE1/XBP1 signaling pathway. **Mol Med Rep**, Heilongjiang, v. 18, n. 4, ago. 2018. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106152>. Acesso em: 23 set. 2018.

WERNER, Betina *et al.* Uso prático da imuno-histoquímica em patologia cirúrgica. **J Bras Patol Med Lab**, Curitiba, v. 41, n. 5, out. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v41n5/a11v41n5.pdf>. Acesso em: 16 set.2018.

YOO, F. *et al.* Comparison of Male and Female Prolactinoma Patients Requiring Surgical Intervention. **J Neurol Surg B Skull Base**, Califórnia, v.79, n.4, ago. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30009121>. Acesso em: 23 set. 2018.

Dados para contato:

Autor: Ana Paula Bazo

E-mail: apbazo@gmail.com