

Manejo terapêutico da hiperprolactinemia: uma revisão de literatura

Therapeutic management of hyperprolactinemia: a literature review

Manejo terapéutico de la hiperprolactinemia: revisión de la literatura

Recebido: 30/10/2021 | Revisado: 07/11/2021 | Aceito: 11/11/2021 | Publicado: 21/11/2021

Bárbara Maria Paiva Corrêa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0484-9127>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: baby11.04@hotmail.com

Rayana Queiroz da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9964-2948>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: rayanaqueiroz16@gmail.com

Victória Carollyne Bonfim Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0162-6868>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: victoriaecassy30@gmail.com

Micaella Yanne Fender Lobato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9707-6535>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: micaellafender@gmail.com

Amanda de Paula

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5300-1961>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: amandadepaularoraima@gmail.com

Manuela Salame Serique

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0220-7254>
Centro Universitário do Estado do Pará, Brasil
E-mail: manuserique@gmail.com

Cristal Louise Antunes Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4490-7088>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: cristalgoncalves@gmail.com

Arthur Cesar Batista Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-3786>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: arthur14032@gmail.com

Lorena Soriano de Melo Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7056-1298>
Centro Universitário do Estado do Pará, Brasil
E-mail: lorenamelolima@hotmail.com

João Marcos Rodrigues Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8169-0290>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: rodriguessilvajoaomarcos@gmail.com

João Victor Castro Mota

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4308-6524>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: mjoao916@gmail.com

Santino Carvalho Franco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9412-7632>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: santinomed@yahoo.com.br

Resumo

Introdução: A prolactina (PRL) é um hormônio sintetizado e secretado pelas células lactotróficas da adeno-hipófise, tendo como principal função o estímulo à lactação. A hiperprolactinemia é definida como o excesso da produção de prolactina, sendo o distúrbio hormonal hipofisário mais frequentemente encontrado na prática médica. **Metodologia:** Consiste em uma revisão da literatura, de abordagem qualitativa e integrativa, acerca do manejo terapêutico da hiperprolactinemia. Os textos científicos foram selecionados na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e na *U. S. National Library of Medicine* (PubMed), utilizando os descritores “hyperprolactinemia” e “treatment”. **Resultados e discussão:** O manejo terapêutico da hiperprolactinemia depende do estabelecimento da sua etiologia, que pode ser

patológica, incluindo prolactinomas e hipotireoidismo primário; farmacológica, com o uso de antipsicóticos; ou fisiológica, por lesões da parede torácica, estresse ou amamentação. Em geral, o tratamento tem por objetivo a conservação ou a recuperação do funcionamento gonadal e a prevenção de efeitos secundários do aumento dos níveis de PRL, como a osteoporose. *Conclusão:* Com a revisão da literatura científica, percebe-se que a investigação da etiologia da hiperprolactinemia é fundamental para a decisão terapêutica. A abordagem clássica, realizada com os AD, especialmente a CAB, ainda é considerada primeira linha para o tratamento de prolactinomas, independentemente do tamanho. Outras opções medicamentosas abrangem a TRH, como o Tamoxifeno e o Clomifeno, que se mostraram opções benéficas para macroprolactinomas invasivos e resistentes; e restauração do eugonadismo, respectivamente.

Palavras-chave: Endocrinologia; Hiperprolactinemia; Revisão; Terapêutica.

Abstract

Introduction: Prolactin (PRL) is a hormone synthesized and secreted by the lactotrophic cells of the anterior pituitary, whose main function is to stimulate lactation. Hyperprolactinemia is defined as excess production of prolactin and is the most common pituitary hormonal disorder found in medical practice. *Methodology:* It consists of a literature review, with a qualitative and integrative approach, on the therapeutic management of hyperprolactinemia. Scientific texts were selected from the Scientific Electronic Library Online (SciELO) and from the U.S. National Library of Medicine (PubMed), using the descriptors “hyperprolactinemia” and “treatment”. *Results and discussion:* The therapeutic management of hyperprolactinemia depends on establishing its etiology, which can be pathological, including prolactinomas and primary hypothyroidism; pharmacological, with the use of antipsychotics; or physiological, due to chest wall injuries, stress or breastfeeding. In general, treatment is aimed at preserving or restoring gonadal function and preventing side effects of increased PRL levels, such as osteoporosis. *Conclusion:* With the review of the scientific literature, it is clear that the investigation of the etiology of hyperprolactinemia is essential for the therapeutic decision. The classic approach, performed with AD, especially CAB, is still considered the first line for the treatment of prolactinomas, regardless of size. Other drug options include HRT, such as Tamoxifen and Clomiphene, which have been shown to be beneficial options for invasive and resistant macroprolactinomas; and restoration of eugonadism, respectively.

Keywords: Endocrinology; Hyperprolactinemia; Revision; Therapy.

Resumen

Introducción: La prolactina (PRL) es una hormona sintetizada y secretada por las células lactotróficas de la pituitaria anterior, cuya función principal es estimular la lactancia. La hiperprolactinemia se define como la producción excesiva de prolactina, siendo el trastorno hormonal hipofisario más frecuente en la práctica médica. *Metodología:* Consiste en una revisión de la literatura, con enfoque cualitativo e integrador, sobre el manejo terapéutico de la hiperprolactinemia. Los textos científicos se seleccionaron de la Scientific Electronic Library Online (SciELO) y de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. (PubMed), utilizando los descriptores “hiperprolactinemia” y “tratamiento”. *Resultados y discusión:* El manejo terapéutico de la hiperprolactinemia depende del establecimiento de su etiología, que puede ser patológica, incluyendo prolactinomas e hipotiroidismo primario; farmacológico, con el uso de antipsicóticos; o fisiológico, debido a lesiones en la pared torácica, estrés o lactancia. En general, el tratamiento tiene como objetivo preservar o restaurar la función gonadal y prevenir los efectos secundarios del aumento de los niveles de PRL, como la osteoporosis. *Conclusión:* Con la revisión de la literatura científica, queda claro que la investigación de la etiología de la hiperprolactinemia es fundamental para la decisión terapéutica. El abordaje clásico, realizado con EA, especialmente CAB, todavía se considera la primera línea para el tratamiento de los prolactinomas, independientemente de su tamaño. Otras opciones de fármacos incluyen la TRH, como el tamoxifeno y el clomifeno, que han demostrado ser opciones beneficiosas para los macroprolactinomas invasivos y resistentes; y restauración del eugonadismo, respectivamente.

Palabras clave: Endocrinología; Hiperprolactinemia; Revisión; Terapia.

1. Introdução

A prolactina (PRL) é um hormônio sintetizado e secretado pelas células lactotróficas da adeno-hipófise, tendo como principal função o estímulo à lactação. O controle de sua secreção é hipotalâmico e predominantemente inibitório. A dopamina é o principal fator inibitório e atua nos receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2) dos lactotrofos. Secundariamente, o controle também é feito por fatores estimulatórios, como o hormônio liberador de tireotrofina, o estrógeno e a ocitocina (Melmed et al., 2011; Vilar e Naves, 2013).

A hiperprolactinemia é definida como o excesso da produção de prolactina, sendo o distúrbio hormonal hipofisário mais frequentemente encontrado na prática médica (Aguirre, 2013). As principais causas desse distúrbio são classificadas em fisiológicas, farmacológicas e patológicas (Brasil, 2015).

Os principais fatores fisiológicos da hiperprolactinemia são a gestação e a amamentação, incluindo ainda a estimulação do mamilo, o exercício, o estresse e o sono. Dentre os farmacológicos, destaca-se os neurolépticos (risperidona, fenotiazinas, butirofenonas), embora os antidepressivos, os anti-hipertensivos, os medicamentos de ação gastrointestinal e os contraceptivos orais também possam causar hiperprolactinemia (Brasil, 2015). Dentre as causas patológicas, a mais importante é o prolactinoma, o qual representa o adenoma hipofisário funcionante mais comum (40-60% dos casos). Tumores que acometem a região hipotalâmico-hipofisária (adenomas hipofisários mistos) ou que comprometem a sua haste (adenomas hipofisários não funcionantes) interferem no aporte de dopamina para a hipófise, aumentando a PRL. Outras causas são macroprolactinemia, hipotireoidismo, hiperprolactinemia idiopática e acromegalia (Vilar e Naves, 2013).

Epidemiologicamente, os prolactinomas são mais comuns em mulheres, com idade entre 20-50 anos, predominando os microprolactinomas. A proporção de mulheres para homens é de 10:1, sendo que essa diferença desaparece após a menopausa. No sexo masculino, os macroprolactinomas representam a maioria dos casos. Em crianças e adolescentes a prevalência é de 100 casos por um milhão de habitantes. Diversos estudos de diferentes países dos últimos anos demonstraram que os adenomas hipofisários requerem uma maior atenção médica, destacando o prolactinoma como o subtipo mais comum (Cicarelli, Daly, Beckers, 2005; Chanson e Maiter, 2019).

A hiperprolactinemia causa hipogonadismo hipogonadotrófico, por inibir a secreção hipotalâmica pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Em decorrência disso, a queda dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) geram menor produção dos esteróides sexuais (estrógeno e testosterona) (Vilar e Naves, 2013). Diante disso as principais manifestações clínicas da hiperprolactinemia em mulheres incluem galactorreia, oligo/amenorreia, infertilidade anovulatória e redução da libido. No período pós menopausa, os sintomas clássicos são menos comuns, e, em caso de adenoma, só são reconhecidos quando aparecem os efeitos de massa, como distúrbios visuais e cefaleias. Nos homens, predominam os efeitos relacionados ao hipogonadismo, como disfunção erétil, infertilidade e redução da libido. Ainda, o hipogonadismo induzido pelo aumento da PRL está associado à redução da densidade mineral óssea em ambos os sexos (Casanueva et al., 2006).

Em crianças, embora os prolactinomas sejam incomuns, eles cursam com puberdade tardia e estão mais associados a presença de sintomas neurológicos, devido a predominância de macroadenomas. As meninas apresentam galactorreia e amenorreia primária e os meninos possuem clínica semelhante à dos homens adultos (Casanueva et al., 2006).

A investigação diagnóstica da hiperprolactinemia deve ocorrer na presença de sintomas e sinais clínicos sugestivos e em casos de macroadenomas (Brasil, 2015). A PRL pode ser dosada em qualquer horário do dia e seu aumento é definido como níveis séricos superiores a 20 a 25 µg/L em mulheres e 15 a 20 µg/L em homens (Vilar e Naves, 2013). Inicialmente, é fundamental excluir causas fisiológicas e medicamentosas, por meio de história clínica e teste de gravidez, além de dosar hormônio tireoestimulante (TSH), creatinina sérica e transaminases, a fim de descartar hipotireoidismo, insuficiência renal e hepática. Após isso, se necessário, está indicada a ressonância magnética da região selar para identificação de prolactinomas (Brasil, 2015; Sickler, Glezer, Bronstein, 2015).

Os níveis de PRL podem sugerir a etiologia da hiperprolactinemia. Microprolactinomas, fármacos e causas idiopáticas cursam com valores até 100ng/ml. Já os macroprolactinomas apresentam valores maiores que 250ng/ml, demonstrando a relação entre os níveis de PRL e o volume tumoral (Aguirre, 2013; Sickler, Glezer, Bronstein, 2015).

Há, ainda, uma outra condição denominada macroprolactinemia, que ocorre em cerca de 10-25% dos indivíduos com hiperprolactinemia. Nesses casos, ao contrário da maioria em que há predominância de PRL monomérica (>90%), a principal

forma da PRL circulante é a de alto peso molecular, denominada macroprolactina (Brasil, 2015; Sickler, Glezer, Bronstein, 2015). É constituída por um complexo prolactina monomérica associada ao IgG, o qual permite uma meia vida mais longa e menor atividade biológica, sendo encontrada, portanto, em casos geralmente assintomáticos, mas com aumento dos níveis de PRL no soro. Diante disso, deve-se suspeitar de macroprolactinemia nos casos em que há dissociação clínico-laboratorial e realizar a investigação por meio da precipitação com polietilenoglicol (Sadideen e Swaminathan, 2006; Vieira, 2002).

O tratamento da hiperprolactinemia objetiva a melhora sintomática e o restabelecimento da função gonadal, por meio da normalização dos níveis de PRL. Além disso, nos casos de prolactinomas, objetiva o controle tumoral, bem como redução dos seus efeitos de massa. Pode ser realizado com medicamentos, cirurgia e radioterapia (RT) (Aguirre, 2013; Sickler, Glezer, Bronstein, 2015).

O manejo farmacológico possui como primeira opção os Agonistas Dopaminérgicos (AD), sendo a Cabergolina (CAB) e a Bromocriptina (BCR) os mais utilizados. A CAB é um agonista dos receptores D2 de administração semanal. Por apresentar maior tolerância e menos efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e cefaleia, geralmente é o tratamento de primeira escolha para a maioria dos pacientes, incluindo as causas tumorais (prolactinomas). A BCR possui administração diária e cursa com mais efeitos adversos. Por possuir maior segurança e experiência de uso em gestantes, fica reservada para mulheres com hiperprolactinemia e com desejo de engravidar. O tempo de tratamento com agonistas dopaminérgicos recomendado é de no mínimo dois anos (Brasil, 2015).

A cirurgia é indicada nos macroprolactinomas refratários a terapia com agonistas dopaminérgicos ou císticos com manifestações neurológicas. É realizada preferencialmente pela abordagem transesfenoidal e o sucesso cirúrgico é determinado pela experiência da equipe, pelos níveis de PRL no pré-operatório e pelo tamanho e invasão tumoral (Brasil, 2015). Já RT é indicada em tumores agressivos ou malignos, resistentes aos AD e à cirurgia. Possui efetividade baixa, em torno de 30%, visto que os prolactinomas são os tumores hipofisários funcionantes mais radiorresistentes. Além disso, a longo prazo, a abordagem radioterápica possui efeitos adversos importantes, como hipopituitarismo, acidentes vasculares encefálicos e tumores secundários, limitando, portanto, o seu uso (Brasil, 2015; Sickler, Glezer, Bronstein, 2015).

O objetivo do presente trabalho é apresentar uma revisão das principais opções terapêuticas utilizadas no manejo da hiperprolactinemia, suas indicações e relações com os aspectos clínicos, além de comparar como a literatura clássica e a mais recente abordam o tema.

2. Metodologia

Consiste em uma revisão da literatura, de abordagem qualitativa e integrativa (Botelho, 2011), acerca do manejo terapêutico da hiperprolactinemia. Os textos científicos foram selecionados na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e na *U. S. National Library of Medicine* (PubMed), utilizando os descritores “*hyperprolactinemia*” e “*treatment*”. Foram incluídos no estudo os artigos disponíveis na forma de resumo ou na íntegra, publicados de 2011 a 2021 em português, inglês e espanhol, que continham ao menos um dos descritores.

Os critérios de exclusão consistiram em estudos publicados antes de 2011, artigos não relevantes para a temática e estudos de caso. De acordo com a aplicação dos critérios de pesquisa, encontraram-se 13 artigos na SciELO e 94 artigos no PubMed que foram, posteriormente, submetidos à análise e eliminação de duplicidades, resultando na seleção de nove artigos. Em virtude do tipo de estudo não foi necessária a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa.

3. Resultados e Discussão

O manejo terapêutico da hiperprolactinemia depende do estabelecimento da sua etiologia, que pode ser patológica, incluindo prolactinomas e hipotireoidismo primário; farmacológica, com o uso de antipsicóticos; ou fisiológica, por lesões da

parede torácica, estresse ou amamentação. Em geral, o tratamento tem por objetivo a conservação ou a recuperação do funcionamento gonadal e a prevenção de efeitos secundários do aumento dos níveis de PRL, como a osteoporose (Samperi, Lithgow, Karavitaki, 2019).

Agonistas dopaminérgicos

A utilização de AD a partir da década de 70 revolucionou o tratamento da hiperprolactinemia por tumores hipofisários secretores de PRL e, atualmente, são considerados a primeira linha de tratamento da hiperprolactinemia por essa etiologia, pois auxiliam na redução do tumor e na manutenção da fisiologia das gônadas dos pacientes. Na prática clínica, os principais AD utilizados são a CAB e a BCR (AURIEMMA et al., 2019).

A CAB é a principal escolha medicamentosa para a terapêutica, devido apresentar maior eficiência em restaurar os níveis normais de PRL, tanto em microprolactinomas quanto em macroprolactinomas, e apresentar maior tolerabilidade pelo organismo quando comparado com a BCR, que frequentemente apresenta relatos de enjôos, náuseas, cefaléia e hipotensão postural associados ao seu uso (Tirosch e Shimon, 2016; Glezer e Bronstein, 2014; Wang et al., 2012).

Em caso de resistência à CAB, deve-se aumentar gradativamente a dose, observando-se a manifestação de efeitos adversos, como o desencadeamento de sintomas psicóticos e valvulopatias em pacientes tratados com doses não-padrão (mais de 2 mg/semana), em contrapartida, em caso de resistência à BCR, deve-se trocar a escolha terapêutica para a CAB (Vilar et al., 2018).

A interrupção dos AD varia com o tipo de prolactinoma. Em casos de microprolactinoma, a maioria dos profissionais realiza a suspensão após dois anos de normoprolactinemia e em mulheres grávidas em uso de CAB ou BCR. Entretanto, em casos de macroprolactinomas invasivos não se recomenda a suspensão do tratamento com AD (Dos Santos Nunes et al., 2017).

Outras medicações

Além dos AD, algumas alternativas medicamentosas incluem a terapia de reposição hormonal (TRH), a qual se faz necessária para mulheres pré-menopausa, que não desejam engravidar, e para homens que apresentam quadro de microprolactinomas resistentes aos AD. Dentre os medicamentos utilizados têm-se o Tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio, o qual, ao ser utilizado no tratamento de macroprolactinomas invasivos “resistentes à BCR”, apresenta-se efetivo ao gerar diminuição do tumor e redução dos níveis de PRL; o Clomifeno, outro modulador, efetivo na recuperação de hipogonadismo em prolactinomas que persistem com baixos níveis de testosterona, apesar do uso de doses máximas de AD (Vilar et al., 2018). Além disso, tem-se outras medicações, como o Anastrozol, um inibidor de aromatase, o qual teve-se início do uso bem-sucedido recentemente em homens com prolactinomas resistentes aos AD.

A Temozolomida, agente quimioterápico alquilante oral que exerce efeitos citotóxicos por meio da metilação do DNA, consiste em outra alternativa terapêutica recém-aprovada, utilizada com sucesso no tratamento de tumores hipofisários agressivos ou malignos; e moderadamente bem-sucedida em alguns macroprolactinomas muito agressivos resistentes aos AD. Entretanto, devido à toxicidade do medicamento, seu uso é considerado como último recurso, somente sendo realizado após falha de AD, tratamento cirúrgico e RT para controle de tumor (Vilar et al., 2018; Glezer e Bronstein, 2014; Auriemma et al., 2019).

Outras estratégias terapêuticas são as moléculas quiméricas: análogos da somatostatina e receptores D2; os antagonistas do receptor PRL; e medicamentos antiblásticos: mTOR e inibidores da tirosina quinase (Vilar et al., 2018).

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é uma modalidade terapêutica classificada como de segunda linha, juntamente à RT, e é indicada aos pacientes em que o tratamento farmacológico com AD não se faz suficiente, são contra-indicados (pacientes psiquiátricos) ou apresentam resistência e/ou intolerância; para pacientes com tumores malignos ou que buscam engravidar (Auriemma et al., 2019; Kalinin et al., 2017; Tirosh e Shimon, 2016; Wang et al., 2012); macroprolactinomas com compressão quiasmática e deficiência visual sem melhora ao tratamento clínico; apoplexia sintomática; fístula do líquido cefalorraquidiano (Glezer e Bronstein, 2014; Vilar et al., 2018). Também pode ser indicado como opção para pacientes jovens com microprolactinomas, visto menor custo em relação à terapia com AD ao longo da vida (Samperi, Lithgow, Karavitaki, 2019).

Dentro da abordagem cirúrgica têm-se duas modalidades: a cirurgia transesfenoidal (CTE) e a cirurgia transcraniana/craniotomia. A CTE representa o padrão ouro para microprolactinomas e a maioria dos macroprolactinomas, enquanto a craniotomia é usada em tumores inacessíveis pela via transesfenoidal, sendo indicada para casos extremamente raros (Tirosh e Shimon, 2016; Vilar et al., 2018). Além dessas opções, tem-se a cirurgia citorrredutora (debulking), a qual é utilizada em pacientes com resistência parcial à CAB ou em macroprolactinomas invasivos, sendo combinada, por exemplo, ao uso de Temozolamida (Glezer e Bronstein, 2014; Vilar et al., 2018).

Radioterapia

A RT, assim como o tratamento cirúrgico, encontra-se nas alternativas terapêuticas de segunda linha, sendo classificada por alguns autores como de terceira linha. Entretanto, os prolactinomas estão entre os tumores hipofisários mais radioresistentes, o que diminui a efetividade dessa abordagem. Dessa forma, visando ao controle do crescimento tumoral, a RT é apenas indicada para prolactinomas em que o manejo médico e cirúrgico falharam e em casos raros de prolactinomas malignos (Auriemma et al., 2019; Glezer e Bronstein, 2014; Samperi, Lithgow, Karavitaki, 2019; Tirosh e Shimon, 2016; Vilar et al., 2018).

As técnicas usadas na RT são a radioterapia convencional (RT2D), a qual faz uso de vários feixes externos de raios X não sobrepostos uns aos outros que se cruzam sobre a área alvo; e a radioterapia estereotáxica, a mais indicada ao tratamento dos prolactinomas, utiliza uma orientação estereotáxica e fornece altas doses de radiação em uma única fração (radiocirurgia) ou em várias frações. Entre as RT de técnicas estereotáxicas disponíveis, a radiocirurgia (gamma knife, cyber knife, feixe de prótons, por exemplo) são preferidas em relação à RT fracionada, devido à quantidade de doses para entregar a radiação necessária. A preferência pela radiocirurgia em relação à RT2D se dá pela quantidade de complicações causadas pelo uso desta em relação àquela (Tirosh e Shimon, 2016; Vilar et al., 2018).

4. Considerações Finais

Com a revisão da literatura científica, percebe-se que a investigação da etiologia da hiperprolactinemia é fundamental para a decisão terapêutica. A abordagem clássica, realizada com os AD, especialmente a CAB, ainda é considerada primeira linha para o tratamento de prolactinomas, independentemente do tamanho. Outras opções medicamentosas abrangem a TRH, como o Tamoxifeno e o Clomifeno, que se mostraram opções benéficas para macroprolactinomas invasivos e resistentes; e restauração do eugonadismo, respectivamente. Os resultados sugerem, ainda, o uso de Anastrozol em casos de homens com prolactinomas resistentes aos AD; e de Temozolomida, um fármaco recém aprovado e utilizado em tumores malignos e agressivos, que demonstrou resultados promissores para esse tipo tumoral, embora seja reservado como última escolha devido a sua toxicidade. Outras estratégias terapêuticas descritas foram análogos de somatostatina e de receptores D2, antagonistas de receptores de PRL e antiblásticos.

A cirurgia e a RT ainda são consideradas tratamento de segunda linha, sendo utilizadas em casos de resistência ou intolerância aos AD; tumores malignos grandes ou com manifestações neurológicas; e jovens com microprolactinomas, devido a uma questão econômica, visto o alto custo do tratamento clínico. A abordagem cirúrgica padrão ouro é a transesfenoidal, sendo a craniotomia destinada para casos raros e inacessíveis pela primeira via. A cirurgia citorrredutora (debulking) é mais utilizada em macroprolactinomas invasivos, podendo ser associada ao tratamento farmacológico. Já a RT mostrou-se pouco eficaz, devido à radiorresistência dos prolactinomas. É designada, nesse contexto, para falha de tratamento medicamentoso e cirúrgico, sendo preferível a RT estereotáxica, sobretudo a radiocirurgia, por apresentar menores taxas de complicações em relação ao modo convencional.

Sendo assim, espera-se que haja mais estudos atualizados sobre a hiperprolactinemia, uma vez que há determinados temas dentro dessa doença que ainda contam com estudos antigos. Artigos com graus de evidências fortes e atuais são de suma importância para melhorar a expectativa e qualidade de vida dos pacientes.

Referências

- Aguirre, M. A., Luna, M., Reyes, Y., Zerpa, Y., & Vielma, M. (2013). Diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 11(1), 26-38.
- Auriemma, R. S., Pirchio, R., De Alcubierre, D., Pivonello, R., & Colao, A. (2019). Dopamine agonists: from the 1970s to today. *Neuroendocrinology*, 109(1), 34-41.
- Botelho, L. L. R., de Almeida Cunha, C. C., & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e sociedade*, 5(11), 121-136.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.160, de 18 de novembro de 2015.
- Casanueva, F. F., Molitch, M. E., Schlechte, J. A., Abs, R., Bonert, V., Bronstein, M. D., ... & Giustina, A. (2006). Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical endocrinology*, 65(2), 265-273.
- Chanson, P., & Maiter, D. (2019). The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 33(2), 101290.
- Ciccarelli, A., Daly, A. F., & Beckers, A. (2005). The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*, 8(1), 3-6.
- dos Santos Nunes, V., Vicentini, H. C., Padovani, C. R., Nogueira, C. R., & Vilar, L. (2017). Electronic survey of management of hyperprolactinemia in Brazil: Endocrinologists versus gynecologists. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 54(3), 124-129.
- Glezer, A., & Bronstein, M. D. (2014). Prolactinomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 44(1), 71-78.
- Kalinin, P. L., Astaf'eva, L. I., Kadashev, B. A., & Ismailov, D. B. (2017). Indications for surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni NN Burdenko*, 81(5), 117-124.
- Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., & Wass, J. A. (2011). Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), 273-288.
- Pekić, S., Stojanoska, M. M., & Popovic, V. (2019). Hyperprolactinemia/prolactinomas in the postmenopausal period: challenges in diagnosis and management. *Neuroendocrinology*, 109(1), 28-33.
- Rosário, P. W., & Purisch, S. (2010). Acromegalia bioquímica em pacientes com prolactinoma em tratamento com agonistas dopaminérgicos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 54(6), 546-549.
- Sadideen, H., & Swaminathan, R. (2006). Macroprolactin: what is it and what is its importance?. *International journal of clinical practice*, 60(4), 457-461.
- Samperi, I., Lithgow, K., & Karavitaki, N. (2019). Hyperprolactinaemia. *Journal of clinical medicine*, 8(12), 2203.
- Sickler, T. D. P. *Análise da expressão da filamina A nos tumores hipofisários e suas implicações clínicas e terapêuticas* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
- Tirosh, A., & Shimon, I. (2015). Current approach to treatments for prolactinomas. *Minerva endocrinologica*, 41(3), 316-323.
- Vieira, J. G. H. (2002). Macroprolactinemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46, 45-50.
- Vilar, L.; Naves, L. A. (2013) Avaliação diagnóstica da hiperprolactinemia. *Endocrinologia Clínica*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 39-49

Vilar, L., Abucham, J., Albuquerque, J. L., Araujo, L. A., Azevedo, M. F., Boguszewski, C. L., ... & Bronstein, M. D. (2018). Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas—An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Archives of endocrinology and metabolism*, 62, 236-263.

Wang, A. T., Mullan, R. J., Lane, M. A., Hazem, A., Prasad, C., Gathaiya, N. W., ... & Murad, M. H. (2012). Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 1(1), 1-12.