

# Efeito da gravidez e da menopausa nas hiperprolactinémias primárias – Experiência de 12 anos do HGSA

Borges F<sup>1</sup>, Freitas C<sup>1</sup>, Mendes P<sup>2</sup>, Ribeiro I<sup>1</sup>

1 – Consulta de Patologia Hipofisária – HGSA – Porto

2 – Unidade de Endocrinologia – Hospital Pedro Hispano – Matosinhos

## Correspondência:

Dr<sup>a</sup> Fátima Borges › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo › Hospital Geral de Santo António › Porto.

E-mail: fatima.borges@hgsa.min-saude.pt

## RESUMO

O prolactinoma é o tumor secretor mais frequentemente encontrado na hipófise. Antes dos anos setenta a história natural destes tumores mostrava um curso benigno mas sempre marcado por níveis elevados de prolactina. A introdução dos agonistas da dopamina alterou completamente o curso da doença. Pouco ainda se sabe do efeito a longo prazo do tratamento. Os autores acompanharam a evolução de duzentos e quarenta e sete doentes com hiperprolactinémia, tratados exclusivamente com tratamento médico, entre 1988 e 1999. Duzentos e vinte e duas (89,9%) eram mulheres. Seguiram-nas por um período médio de 7,8±4,6 anos (5-160 meses). Quarenta e seis doentes do sexo feminino (20,7%) suspenderam já a medicação não apresentando tumor visível na ressonância magnética nuclear (RMN). Os autores tentaram determinar quais os factores eventualmente envolvidos na remissão destas doentes. Na avaliação inicial, a TAC/RMN mostrava tumor em 148 doentes (28 macroadenomas, 9 adenomas invasivos e 111 microadenomas) e em 72 mulheres não havia tumor visível. A idade média de diagnóstico foi de 29,2±8,8 anos. Durante o período de seguimento, setenta e oito mulheres pretenderam gravidez; Em 92% das situações a gravidez foi bem sucedida com uma taxa de abortamento de 9,9%. Uma centena de crianças nasceram. Vinte e seis das setenta e duas mulheres que engravidaram, já suspenderam medicação. Onze mulheres entraram entretanto em menopausa espontaneamente, seis das quais normalizaram os valores de prolactina, sem tratamento médico. Comparamos ambos os grupos, sob medicação ou sem medicação, analisando diferentes factores. Os dois grupos não foram estatisticamente diferentes no respeitante à idade média de diagnóstico ( $p=0,6$ ) nem às dimensões tumorais ainda que tenhamos encontrado uma tendência para remissão nos tumores de menores dimensões ou nos não visíveis nem Por outro lado, o valor inicial da prolactina ( $p=0,02$ ), o aparecimento da menopausa ( $p=0,01$ ) e a existência de gravidez prévia ( $p=0,01$ ) foram altamente significativas. Concluimos que a gravidez, talvez facilitando a necrose espontânea do tumor após a expulsão do feto, e a falta de estrogéneos endógenos na menopausa parecem ser os dois factores mais importantes para determinar a eventual remissão dos tumores.

## PALAVRAS-CHAVE

Gravidez; Menopausa; Hiperprolactinemia.

## SUMMARY

*Prolactinomas are pituitary most frequent secreting tumours. Before the seventies, the natural history of these tumours seemed quite benign though showing persistent high levels of prolactin all over the time. The introduction of dopamine agonists altered significantly the evolution of the disease. Little is known of long term results of treatment. The authors cared for two hundred and forty seven patients with hyperprolactinaemia, under medical treatment exclusively, between 1988 and 1999.*

Two hundred and two of them were women. They followed them over a mean period of  $7.8 \pm 4.6$  years (5-160 months). Forty six of them (20.7%) are already off treatment with no tumour seen on MRI. The authors tried to determine which factors could be involved in the remission of these patients. At presentation, CT scan/MRI showed pituitary adenomas in 148 patients (28 harbouring macroadenomas, 9 invasive ones and 111 microadenomas) and in 72 women there was no imaging evidence of any tumour. Their mean age at diagnosis was  $29.2 \pm 8.8$  years. During the period of follow up, seventy eight women wanted to get pregnant, 92% of the female group succeeded with a rate of abortion of 9.9%. One hundred babies were born. Twenty six out of seventy two women who got pregnant have already stopped medication. Eleven women entered in spontaneous menopause, six of whom have normal prolactin levels off therapy. We compared both groups, on and off medical treatment, analysing different factors. The two groups were not statistically different concerning the mean age at diagnosis ( $p=0.6$ ) or the initial dimension of the tumours though we found a trend for remission in smaller tumours and not visible ones. On the opposite, basal levels of prolactin ( $p=0.02$ ), the presence of menopause ( $p=0.01$ ) and pregnancy ( $p=0.01$ ) were statistically significant. We concluded that pregnancy, perhaps facilitating spontaneous necrosis of the tumour after delivery, and the lack of endogenous estrogens in menopause seem to be the two most important factors for the remission of prolactinomas.

#### KEY-WORDS

Pregnancy; Menopause; Hyperprolactinaemia.

## Introdução

A elevação patológica da prolactina interfere com o eixo gonadal em diferentes níveis provocando a síndrome há já muito conhecida como síndrome da amenorreia – galactorreia responsável por infertilidade tanto feminina como masculina.

Desde o aparecimento em 1971 e posterior utilização terapêutica, os agonistas da dopamina, nomeadamente a bromocriptina, revelaram-se fármacos extremamente eficazes no controlo da hiperprolactinémia, na redução das dimensões tumorais e no restabelecimento da fertilidade.

No entanto, na década de oitenta, era ainda assunto de debate, a melhor forma de tratar quadros de hiperprolactinémia, garantindo fertilidade com o mínimo de complicações para a mulher. Cirurgia, radioterapia prévia à gravidez eram preconizadas por diferentes grupos de forma a garantir que o crescimento da hipófise esperado durante a gravidez não acarretasse complicações visuais ou outras.

A confiança progressivamente crescente na ausência de efeitos teratogêneos do novo composto – Parlodel® induziu outros grupos no aconselhamento da manutenção da terapêutica

inicialmente durante toda a gravidez e posteriormente apenas no início.

Por outro lado, a remoção cirúrgica de prolactinomas revelou que a bromocriptina provocava uma redução marcada do volume citoplasmático dos lactotrofos tumorais por perda dos ribossomas, retículo endoplasmático rugoso e complexos de Golgi.

Desde os anos oitenta que começaram a surgir artigos expondo os resultados da suspensão de tratamentos de curta duração. Sabe-se no entanto ainda pouco do efeito a longo prazo da suspensão definitiva do fármaco.

Os autores pretenderam fazer uma análise retrospectiva da sua experiência no seguimento dos quadros de hiperprolactinémia tratados na consulta externa do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital Geral de Santo António entre 1988 e 1999, analisando a fertilidade das doentes e possíveis factores envolvidos na remissão destes quadros.

## DOENTES E MÉTODOS

Foram avaliados 247 processos clínicos respeitantes a quadros de hiperprolactinémia em vigilância no período de 1988 e 1999. Alguns deles estavam diagnosticados e faziam já me-

dicação. Colheram-se diferentes dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos.

Todos os doentes tinham sido avaliados inicialmente na sua quase totalidade por tomografia axial computadorizada (TAC), e, a partir de 1996, por ressonância magnética (RMN). Pelo contrário, o controlo imagiológico da última avaliação foi na quase totalidade dos casos através de uma ressonância magnética (RMN).

Foram utilizados os critérios de Harvey para a classificação dos tumores designadamente microadenoma, o tumor com maior diâmetro inferior a 10 mm, que passava a ser classificado como macroadenoma quando apesar de se manter dentro dos limites selares o maior diâmetro era superior a 10 mm. Adenoma invasivo era o tumor que apresentava expansão, lateralmente para o seio cavernoso ou para cima com ultrapassagem dos limites da sela ou inferiormente para o seio esfenoidal. Foram classificados como "sem tumor visível" os quadros de hiperprolactinémia superior a 50 ng/ml, cursando com irregularidades menstruais ou amenorreia em que a imagiologia não revelava imagem sugestiva de tumor e a história clínica e meios auxiliares de diagnóstico excluía outras causas.

O tratamento médico inicial instituído foi sempre a bromocriptina. Posteriormente, seis doentes iniciaram cabergolina por resistência e/ou intolerância à bromocriptina, tendo entrado num protocolo de estudo específico.

A prolactina foi medida inicialmente por radioimunoensaio e posteriormente por quimioluminescência em kits comerciais.

Com a instituição do tratamento com bromocriptina, as doentes do sexo feminino eram informadas da necessidade de contraceção caso não pretendessem gravidez e no caso contrário era autorizada a gravidez logo após a obtenção de uma TAC inicial ou no caso de macroadenoma, após um 2º exame imagiológico onde ficasse documentada a redução das dimensões tumorais iniciais.

Sempre que possível, e com a concordância das doentes, a gravidez e o parto eram seguidos na consulta de Obstetrícia do HGSA.

De acordo com os protocolos em curso, a medicação era suspensa sempre que a doente apresentava teste de gravidez positivo, à exceção de um caso. O protocolo de vigilância

pressupunha uma consulta trimestral acompanhada da respectiva avaliação da campimetria mesmo nos casos em que era conhecida a ausência de imagem visível ou apenas de um microprolactinoma. No caso de macroprolactinoma os campos visuais eram mensais. Foi sempre autorizado o aleitamento materno. Era retomada a medicação no pós-parto quando a doente apresentava prolactina elevada três a seis meses após o parto.

Foram considerados critérios para suspensão da medicação, os doentes que, apresentando valores sempre normais foram reduzindo a dose do fármaco até se manterem pelo menos um ano sem medicação apresentando valores de prolactina normais ou próximos do normal.

Quando as doentes entraram na menopausa (FSH e LH elevados) foram aconselhadas a não fazer terapêutica hormonal de substituição.

Para a análise estatística utilizaram-se médias, desvio-padrão e limites máximos e mínimos para caracterização dos grupos. Para comparação entre grupos utilizou-se o teste *t* de Student para variáveis contínuas o  $\chi^2$  para comparação entre variáveis categóricas. Considerou-se significância estatística quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Dos duzentos e quarenta e sete processos observados, 222 eram de pacientes do sexo feminino e 25 do sexo masculino. A idade média, tempo de seguimento bem como outras informações clínicas designadamente, a imagem tumoral inicial, campos visuais e níveis médios de prolactina estão registados no Quadro I.

Nota-se um predomínio do sexo feminino nesta entidade patológica, predominando, no entanto, os tumores de maiores dimensões no sexo masculino.

Das 222 doentes do sexo feminino, setenta e oito pretenderam gravidez.

Seis mulheres não conseguiram engravidar (8%). Em dois dos casos, a infertilidade foi atribuída a factor masculino e nos quatro restantes não foi identificada a etiologia.

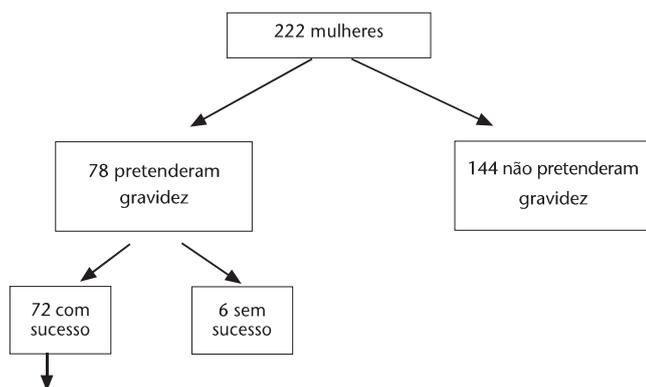
Temos a registar 11 abortamentos ou seja 9% do total de 111 gravidezes.

Todas as doentes que abortaram tiveram gravidezes bem sucedidas tanto antes como após o abortamento.

QUADRO I – Comparação dos quadros de hiperprolactinémia em homens e mulheres

	<b>Homens n=25</b>	<b>Mulheres n=222</b>	<b>p</b>
Idade média no diagnóstico	29,2 ±8,3	34,3±15,8	0,1
TAC:			
Sem tumor visível		72 ((32%)	0,001
Microadenoma	5 (20%)	111 (50%)	0,006
Macroadenoma	10 (40%)	28 (13%)	0,0009
Tumor invasivo	10 (40%)	9 (4%)	0,0001
Ignorado		2 (1%)	
PRL média de início	712±1170	193±204	0,05
PRL média actual	22,6±43,4	28,3±35,2	0,4
Tempo médio de seguimento (anos)	7,8±4,5	8,1±5,8	0,9
Campos visuais:			
Normais	13	210	
Alterados	11	12	0,00001
Ignorado		1	0
Dose média de bromocriptina	5,8±4,4	3,8±4,3	0,09

QUADRO II – Diagrama das opções quanto a fertilidade das 222 mulheres estudadas



1 gesta	– 46 mulheres:	46 nados-vivos
2 gestas	– 15 mulheres:	27 nados-vivos
	3 abortamentos	
3 gestas	– 9 mulheres:	21 nados-vivos
	6 abortamentos	
4 gestas	– 2 mulheres:	6 nados-vivos
	2 abortamentos	

Para a primeira gravidez, as doentes que faziam contracepção suspenderam o contraceptivo e em 41 casos, em que houve planeamento da gravidez, tiveram um tempo de espera médio para engravidar pela primeira vez de 4,6±5,2 meses que variou entre 1 e 28 meses.

Setenta e duas mulheres engravidaram com sucesso, tendo nascido 100 nados-vivos, ausência de gémeos, e onze abortamentos. Quarenta e seis doentes engravidaram uma só vez, 15 engravidaram duas vezes, mas em três houve

um abortamento, nove mulheres engravidaram três vezes havendo a registar seis abortamentos e duas mulheres engravidaram quatro vezes, tendo duas das gravidezes terminado em abortamento. No quadro 2 apresentamos a comparação entre as mulheres que engravidaram e as que não pretenderam gravidez.

Não encontramos qualquer diferença estatisticamente significativa à excepção da idade na altura do diagnóstico. Uma idade média mais elevada pode ter sido a razão da opção das doentes.

Todas as doentes à excepção de uma (0,9% das grávidas) tiveram gravidezes que decorreram sem incidentes, nomeadamente, sem agravamento dos campos visuais ou do estado geral.

O único caso em que surgiram complicações, foi o de uma mulher que apresentando tumor invasivo resistente à bromocriptina estava sob terapêutica com cabergolina, inserida num protocolo de estudo de doentes sob tratamento com este fármaco por apresentarem quadros de resistência ou intolerância à bromocriptina.

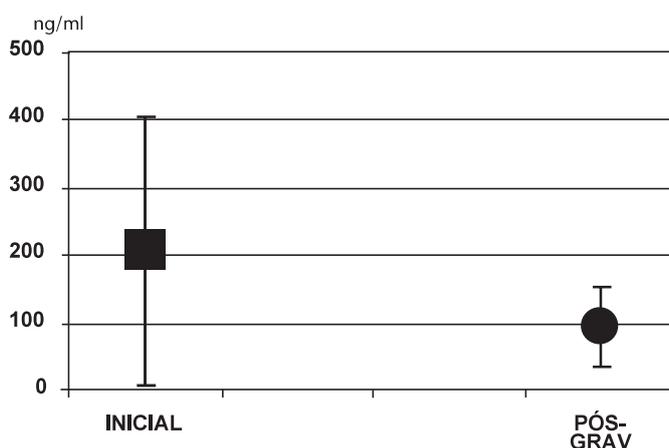
Engravidou apesar de ter assinado consentimento em que se comprometia a garantir contracepção. Ao 5º mês de gravidez, desenvolveu quadro de cefaleias violentas e em 24 horas surgiu com queda palpebral por compressão do III par craneano (síndrome de Claude-Bernard Horner). A injeção intramuscular de 50 mg de Parlodel LAR® precedida da administração de 100 mg de hidrocortisona por via IM normalizou a situação clínica. Introduzimos bromocriptina até ao fim da gravidez e teve parto por cesareana programada com nado vivo saudável.

Todas as restantes suspenderam a bromocriptina quando o teste de gravidez foi positivo o que variou portanto entre a 3ª e a 12ª semana de gravidez. Numa única doente, (1/72) que apresentava macroprolactinoma com invasão

QUADRO III – Dados clínicos e demográficos comparativos das mulheres que pretenderam gravidez e das que a não pretenderam

	Não pretenderam gravidez (n=150)	Pretenderam gravidez (n=72)	p
Idade média no diagnóstico	30,7±9,2	26,3±5,1	0,001
TAC:			
Sem tumor visível	50	22	0,7
Microadenoma	71	41	0,3
Macroadenoma	22	6	0,3
Tumor invasivo	6	3	0,7
Ignorado	1	0	
PRL média de início	187±183	207±244	0,6
Tempo médio de seguimento (anos)	8,2±4,6	9,0±4,1	0,2
Campos visuais:			
Normais	140	71	
Alterados	10	1	0,1

QUADRO IV – Comparação dos valores iniciais da prolactina com os valores após a 1ª gravidez nas 72 mulheres que engravidaram



do seio esfenoidal, mantivemos bromocriptina. Tinha 36 anos e pretendia gravidez. Dado que o plano regular de avaliação durante a gravidez com campimetria não iria permitir avaliar uma eventual expansão tumoral, decidimos manter medicação durante os nove meses tendo disso mesmo o acordo da doente bem como da impossibilidade de amamentação posterior.

No ano de fecho deste trabalho, 1999, todas as doentes foram avaliadas e comparamos as mulheres com gravidezes com as que não tinham engravidado.

Em todas as mulheres foi doseada a prolactina após cada uma das gravidezes, três a doze meses após o parto, próximo da altura em que pretendiam suspender a lactação.

No Quadro IV comparamos os valores médios da prolactina na altura do diagnóstico

inicial com os encontrados após a primeira gravidez a termo.

O valor médio inicial da prolactina destas mulheres era de 207±244 ng/ml, variando entre 52 e 1642 ng/ml. Após a 1ª gravidez a termo, a prolactina desceu para 95,6±130,3 ng/ml, variando entre 3,2 e 694,3 ng/ml. Esta diferença apresenta valor estatisticamente significativo,  $p < 0,002$ .

No Quadro V apresentamos a comparação das alterações imagiológicas iniciais e actuais. A quase totalidade dos exames iniciais eram imagens a partir da TAC, do mesmo modo a quase totalidade do controlo final foi feito por RMN.

A grande maioria dos tumores reduziu de dimensões. Dos cinquenta tumores identificados por imagiologia ao início, trinta deixaram de ser visíveis (60%), encontrando-se em cinco das doentes, quadros de sela vazia. Apenas um dos macroadenomas manteve dimensões superiores a 10 mm após o parto. Os adenomas invasivos reduziram de dimensões significativamente e só um deles mantém uma imagem residual.

Vinte e duas das setenta e duas doentes que apresentaram valores normais da prolactina após parto, não retomaram a medicação. As outras retomaram-na mas a dose média necessária para manter a prolactina dentro de valores considerados normais, foi inferior à inicial e com significado estatístico ( $p=0,006$ ) (dose média inicial de 6,19±3,2 mg/d comparando com a dose actual de 4,7±3,5 mg/d).

Das duzentos e vinte e duas mulheres que seguimos quarenta e seis já não fazem agonistas da dopamina na altura da reavaliação. Comparamos os dois grupos, as doentes sob medicação e aquelas que a tinham já suspenso (Quadro VI).

Foram significativamente diferentes na comparação dos dois grupos a existência de uma gravidez prévia e o estado de menopa-

QUADRO V – Comparação da imagiologia antes e após parto das 72 mulheres que engravidaram

Inicial/ Actual	Sem tumor (n=22)	Micro adenoma (n=41)	Macro adenoma (n= 6)	Adenoma invasivo (n=3)
Sem tumor	22	24	1	0
Micro adenoma	0	15	1	1
Macro adenoma	0	0	1	0
Adenoma invasivo	0	0	0	0
Sela vazia	0	1	2	2
Ignorado	0	1	1	0

QUADRO VI – Comparação entre as mulheres sob ou sem tratamento médico actual

	Não pretenderam gravidez (n=150)	Pretenderam gravidez (n=72)	p
Idade média no diagnóstico (anos)	29,0±8,2	30,2±9,0	0,6
Tempo médio de seguimento (anos)	7,5±4,6	8,9±4,1	0,07
PRL inicial	209±216 ng/ml	139±143 ng/ml	0,02
Tumor inicial:			
Sem tumor visível	52 (29,5%)	20 (43,4%)	0,1
Microadenoma	89 (50,5%)	22 (47,8%)	0,9
Macroadenoma	25 (14,2%)	3 (6,5%)	0,25
Adenoma invasivo	9 (5,1%)	0	0,25
Ignorado	1 (0,57%)	1 (2,2%)	
Engravidaram	50 (28,4%)	22 (47,8%)	0,01
Em menopausa	5 (2,8%)	6 (13%)	0,01

sa. O valor inicial da prolactina era também significativamente mais elevado nas mulheres que necessitaram de manter tratamento médico traduzindo talvez as maiores dimensões tumorais.

Não encontramos qualquer diferença significativa entre os dois grupos no que diz respeito a idade na altura do diagnóstico, tempo de seguimento ou valores da prolactina inicial.

No entanto, tendencialmente, as mulheres que apresentavam situações de hiperprolactinémias sem tumor visível ou microadenomas mais frequentemente puderam suspender a medicação sem que tenha havido subida nos valores de prolactina. A comparação não apresenta no entanto valor estatisticamente significativo.

## DISCUSSÃO

O seguimento destes duzentos e quarenta e sete doentes iniciou-se num período em que a segurança e eficácia dos agonistas dopaminérgicos estava já assegurada, sendo portanto

a opção medicamentosa utilizada em todos os casos apresentados. Excluimos os casos que por diferentes razões tinham sido sujeitos a abordagem cirúrgica. À semelhança de outros grupos consideramos, desde há longo tempo que desde que haja resposta tanto laboratorial como imagiológica à terapêutica médica não se justifica qualquer outro tratamento<sup>1,2</sup>.

Tal como está já bem estabelecido o prolactinoma é um tumor predominantemente do sexo feminino quando discutimos microprolactinoma<sup>3</sup>. Eventualmente, o mesmo não se passará no caso de macroprolactinomas ou tumores invasivos, nestes casos a distribuição por sexos é mais equilibrada. Continua por estabelecer se tal traduz apenas atraso no diagnóstico ou se há verdadeiramente uma diferença na tumorigénese dependente de ambiente hormonal<sup>(2,3)</sup>.

Na nossa série, quando comparamos os sexos, não encontramos diferença na idade média do diagnóstico sugerindo talvez que a questão do atraso de diagnóstico não seja em si mesma o elemento de explicação daquela diferença. É portanto significativo o predomínio dos grandes tumores no sexo masculino bem como a diferença entre os níveis médios de prolactina. Consequentemente, a dose média de bromocriptina foi também diferente.

O efeito estimulador dos altos níveis estrogénios na actividade mitótica dos lactotrofos durante a gravidez era considerado como um factor de risco para a expansão dos prolactinomas durante a mesma<sup>4</sup>.

Em 1979, Gemzell e Wang<sup>5</sup> publicaram resultados de 187 doentes com prolactinomas não tratados: 91 gravidezes em 85 mulheres com microadenomas, apenas numa surgiram cefaleias; 56 gravidezes em 46 macroadenomas não tratados, há referência a cefaleias e alterações visuais em 19 e DI numa doente (35,7% de com-

plicações). Compararam esta série com mais 70 mulheres tratadas previamente com cirurgia ou radioterapia ou com cirurgia mais radioterapia onde encontraram uma taxa de complicações de 7%. O risco era portanto significativamente menor quando havia tratamento prévio. A partir de 1979 começaram a surgir diferentes publicações referentes ao assunto e numa revisão de casuística de 246 mulheres efectuada por Mark Molitch foi encontrada uma taxa de 1,6% de sintomas de expansão tumoral no caso de microadenomas. Analisando macroadenomas esse risco aumentava para 15,5%<sup>4</sup>.

No início dos anos oitenta, logo que a bromocriptina começou a mostrar-se sem efeitos teratogênicos no feto, foi proposto que se mantivesse o tratamento durante toda a gravidez como forma de impedir a expansão tumoral<sup>4,6,7</sup>. Outros grupos preconizavam radioterapia prévia à gravidez<sup>8-10</sup>. Outros ainda, aconselhavam a remoção cirúrgica do tumor antes da gravidez<sup>11,12</sup>.

Estas duas últimas orientações mostraram-se associadas a complicações significativas, nomeadamente o hipogonadismo com consequente infertilidade, razão primeira daquela orientação terapêutica<sup>8,9</sup>.

A nossa experiência, à semelhança da de outros, mostra que não se justifica atitudes agressivas nestes casos. A medicação pode ser suspensa no momento do diagnóstico da gravidez. Uma vigilância trimestral ou mensal no caso dos macroadenomas permite precocemente detectar alterações e reinstaurar terapêutica se necessário. Conforme referido, apenas num caso tivemos complicações importantes que regrediram com a medicação.

Indiscutivelmente, encontramos níveis em média mais baixos após o parto  $95,6 \pm 130,3$  ng/ml que na altura do diagnóstico  $207 \pm 244$  ng/ml. O período que mediou entre o parto e o doseamento foi variável localizando-se entre os 3 e os 6 meses dado que em todos os casos era autorizada a amamentação. O momento da colheita era sempre marcado para o 6º mês de pós-parto excepto para as mulheres que nos contactavam mais precocemente por questões profissionais.

Vinte e duas das setenta e duas mulheres (30%) que engravidaram não retomaram medicação por terem normalizado os valores. É conhecido este efeito da gravidez nas dife-

rentes publicações<sup>13,14,15</sup>. Esta percentagem é semelhante à encontrada na série de Moriandi em 1985 e Crosignani em 1992 que publicaram praticamente os mesmos resultados: 35,7 e 36,5%, respectivamente. Jeffcoat encontrou também uma percentagem de remissão tumoral altamente significativa quando comparou a situação de normalização da prolactina entre mulheres com gravidezes prévias, às que não engravidaram: 35% contra 14%.

Encontrámos do mesmo modo uma redução acentuada das dimensões tumorais após o 1º parto. Vinte e cinco dos quarenta e um microadenomas deixaram de ser visíveis (61%), Os três adenomas invasivos regrediram e duas das doentes apresentavam sela turca vazia e outra um pequeno resto intra-selar interpretado como microadenoma. Apenas um dos seis macroadenomas mantinha ainda dimensões significativas.

Omeidi em 1987 publicou resultados que mostraram desaparecimento de um terço dos microadenomas. Não é perfeitamente clara a razão. Eventualmente poderá haver fenómenos de autoenfarte ou outros provocados pela quebra de níveis hormonais associados ao parto<sup>4,13</sup>. Bronstein encontrou também redução ou apoplexia tumoral em 10 das 23 gravidezes que seguiu<sup>13</sup>. Ahmed observou que, eventualmente, duas ou três gravidezes sucessivas em três mulheres com macroadenomas que tratou, provocaram a regressão tumoral tendo a avaliação imagiológica revelado de sela turca vazia<sup>16</sup>.

Quarenta e seis (20,7%) das duzentas e vinte e duas mulheres seguidas na consulta de Endocrinologia por quadros de hiperprolactinémia primária estão actualmente sem medicação.

O mesmo acontece com Wang que na avaliação após suspensão entre 12 e 48 meses encontra 21% da sua população com valores normais<sup>24</sup>.

À semelhança de outros e ainda que não tenhamos grupo controlo consideramos que deverá ser avaliada a possibilidade de suspender o fármaco. No nosso caso, a suspensão do fármaco resultou da redução progressiva da dose e não poderemos portanto afirmar ao fim de quanto tempo de tratamento obtivemos normalização de valores. O protocolo de suspensão que seguimos nas nossas doentes obedece a uma redução progressiva da dose por vezes com intervalos superiores a seis meses permitiu-nos

identificar os escapes retornando sempre que necessário à dose prévia.

Não há dados seguros na literatura neste capítulo. Moriondo encontrou normalização dos valores de prolactina em 11% das 36 doentes a quem suspendeu bromocriptina ao fim de um ano<sup>17</sup>.

Vanessa Passos e col<sup>18</sup>, do mesmo modo, encontraram normalização dos valores de prolactina em 25,8% dos microprolactinomas e em 15,8% dos macroadenomas que seguiram durante um tempo médio de 44 meses. Nesses doentes não foi detectada re-expansão tumoral. Não encontraram no entanto qualquer factor que pudesse prever essa normalização.

Não é conhecido também quanto tempo de medicação será necessário para haver normalização dos valores. No nosso caso não pudemos determiná-lo.

A literatura sugere no entanto que a recorrência da hiperprolactinémia é mais provável acontecer precocemente após a suspensão do fármaco. Tanto Cunnah<sup>19</sup> como Zarate<sup>1</sup> encontraram recorrência dois e três meses após a suspensão do fármaco, respectivamente.

Os agonistas dopaminérgicos são agonistas potentes dos receptores D2 hipofisários. A sua activação inibe a expressão do gene da PRL e o metabolismo do lactotrofo provocando a redução da síntese e libertação da prolactina. Com o tratamento de longa duração encontra-se paralelamente a redução do volume tumoral, por redução do volume citoplasmático. Se fosse este apenas o efeito dos dopaminérgicos seria de esperar que a curto ou médio prazo houvesse nova elevação dos valores da prolactina.

Na opinião de Jeffcoat e col<sup>22</sup> poderá associar-se uma alteração funcional dependente do tumor, que ela sim, sendo corrigida, possa justificar a correcção definitiva do defeito.

Segundo Landolt<sup>20</sup> a fibrose perivascular das células tumorais encontradas nos tratamentos de longa duração poderá ser a explicação para a manutenção da normoprolactinémia após a retirada do agonista dopaminérgico. Van Verlaet observou por sua vez redução dos ninhos celulares e aumento de espaços acelulares<sup>(21)</sup>.

Na nossa série, para além da gravidez, a menopausa foi outro dos acontecimentos significativos que se associou à normalização dos valores da prolactina. Onze das duzentas e

vinte e duas mulheres que seguimos estão na menopausa. Em seis delas foi possível suspender a medicação sem que tal se tenha associado a elevação dos valores da prolactina.

Exactamente a mesma percentagem encontrou Karunakaran e col<sup>23</sup> quando avaliou as cento e quarenta e oito mulheres do seu estudo. Onze delas estavam em menopausa e cinco sem medicação.

Do ponto de vista endócrino apesar de situações aparentemente opostas quanto a níveis hormonais, gravidez e menopausa parecem assemelhar-se na história natural dos prolactinomas. O parto provocando queda súbita dos altos níveis estrogénicos poderia ser o factor desencadeador da normalização da actividade dos lactotrofos a nível hipofisário. A menopausa sendo um estado de hipoestrogenismo parece também ser favorável à redução dos níveis de prolactina.

Concluimos por isso que os quadros de hiperprolactinémia primária não deverão por princípio ser considerados como situações a requerer tratamento médico para a vida inteira. Principalmente nas mulheres, todos os acontecimentos que possam cursar com alterações dos níveis hormonais, tais como gravidez e menopausa, deverão ser seguidos de reavaliação. No sexo masculino, ainda que não tenha sido identificado qualquer factor que possa sugerir probabilidade de remissão, deverá ser feita uma avaliação regular procurando também a eventual normalização da prolactina.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zarate A, Canales E, Cano C, Pilonieta CJ. Follow up of patients after discontinuation of long term therapy with bromocriptine. *Acta Endocrinol* 1983; 104: 139-142.
2. Molitch M, Elton R, Blackwell R, Caldwell B, Chang J, Jaffe R, Joplin G, Robbins R, Tyson J, Thorner M and the bromocriptine study group. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Endocr Metab* 1985; 60: 698-705.
3. Colao A, Sarno A, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma C, Faggiano A, Biondi B and Lombardi G. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in

- hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 325-331.
4. Molitch M. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985; 312: 1364-1370.
  5. Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 1979; 31: 363-372.
  6. van Roon E, van der Vijver JCM, Gerretsen G, Hekster REM and Wattendorff RA. Rapid regression of a suprasellar extending prolactinoma after bromocriptine treatment during pregnancy. *Fertil Steril* 1981; 36: 173-177.
  7. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE and Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in the pregnant woman with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 935-938.
  8. Eastman RC, Gorden P and Roth J. Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 931-940.
  9. Sheline GE, Grossman A, Jones AE, Besser GM. Radiation therapy for prolactinomas. In Black P McL, Zervas NT, Ridgway EC, Martin JB eds *Secretory tumours of pituitary gland*. New York: Raven Press: 93-108, 1984.
  10. Grossman A, Cohen BL, Charlesworth M, Plowman PL, Rees L, Wass JAH, Jones AE and Besser GM. Treatment of prolactinomas with megavoltage radiotherapy. *British Medical Journal* 1984; 228: 1105-1109.
  11. Zervas NT. Surgical results for pituitary adenomas: results of an international survey. In Black P McL, Zervas NT, Ridgway EC, Martin JB eds *Secretory tumours of pituitary gland*. New York: Raven Press: 377-385, 1984.
  12. Hardy J, Beauregard H e Robert F. Prolactin secreting adenomas: transsphenoidal microsurgical treatment. In Robyn C & Harter M eds. *Progress in Prolactin Physiology and Pathology*, pp 361-370. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, New York, 1978.
  13. Bronstein M. Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary* 2005; 8: 31-38.
  14. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, Cavioni V, Maggioni P and Testa G. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44: 175-180.
  15. Rjosk HK, Fahlbusch R and von Werder K. Influence of pregnancies on prolactinomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100: 337-346.
  16. Ahmed M, al-Dossary E and Woodhouse NJ. Macroprolactinomas with suprasellar extension: effect of bromocriptine withdrawal during one or more pregnancies. *Fertil Steril* 1992; 58: 492-497.
  17. Moriondo P, Travaglini P, Nissim M, Conti A and Flagia G. Bromocriptine treatment of microprolactinomas: evidence of stable prolactin decrease after drug withdrawal. *J Clin Endocrinol and Metab* 1985; 60: 764-772.
  18. Passos V, Sousa JJS, Musolino NRC and Bronstein M. Long term Follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol and Metab* 2002; 87: 3578-3582.
  19. Cunnah D, Besser GM. Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 231-235.
  20. Landolt AM, Osterwealder V. Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increase by bromocriptine? *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1179-1183.
  21. van't Verlaat JW, Croughs RJ. Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas; effect on plasma prolactin and tumour size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 363-371.
  22. Jeffcoat WJ, Pound N, Sturrock NDC and Lambourne J. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 299-303.
  23. Karunakaran S, Page R, Wass J. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 295-300.
  24. Wang C, Lam KSL, Ma JTC, Chan T, Liu MY and Yeung RTT. Long term treatment of hyperprolactinaemia with bromocriptine: effect of drug withdrawal. *Clin Endocrinol* 1987; 27: 363-371.