

# BMJ Best Practice

## Prolactinoma

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	4
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Rastreamento	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	11
Critérios de diagnóstico	12
<b>Tratamento</b>	<b>13</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	13
Visão geral do tratamento	15
Opções de tratamento	17
Novidades	26
<b>Acompanhamento</b>	<b>27</b>
Recomendações	27
Complicações	27
Prognóstico	29
<b>Diretrizes</b>	<b>30</b>
Diretrizes de diagnóstico	30
Diretrizes de tratamento	30
<b>Nível de evidência</b>	<b>32</b>
<b>Referências</b>	<b>33</b>
<b>Imagens</b>	<b>36</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>41</b>

## Resumo

- ◇ Os prolactinomas representam aproximadamente 40% de todos os adenomas hipofisários, com preponderância entre as mulheres.
- ◇ As mulheres geralmente apresentam amenorreia e galactorreia. Os homens podem apresentar disfunção sexual, hipogonadismo e às vezes ginecomastia, todos relacionados à hiperprolactinemia.
- ◇ As mulheres na pré-menopausa têm manifestação mais cedo devido à irregularidade menstrual e, por isso, geralmente apresentam microprolactinomas. Mulheres menopausadas e homens geralmente apresentam macroadenomas mais tarde, que podem ser tumores invasivos ou gigantes.
- ◇ O tratamento com agonistas dopaminérgicos geralmente resulta em normalização da prolactina, melhora no sintoma e redução do tumor.

## Definição

Prolactinomas são adenomas lactotróficos benignos que expressam e secretam prolactina.

## Epidemiologia

Prolactinomas são o tipo mais comum de adenoma hipofisário, compreendendo aproximadamente 40% desses tumores. Os adenomas secretores de prolactina são mais frequentes em mulheres, principalmente durante a idade fértil, com incidência máxima entre a segunda e a terceira décadas de vida, e com uma razão estimada de frequência entre as mulheres e homens de 10:1.[1] O desequilíbrio entre os sexos não é evidente na população idosa, após a quinta década de vida, quando a frequência de prolactinomas é semelhante em homens e mulheres.[2] A prevalência exata dessa doença é desconhecida. No entanto, um estudo observou que a prevalência de prolactinomas na Bélgica é de aproximadamente 620 por milhão de habitantes.[3]

## Etiologia

Os adenomas hipofisários humanos, incluindo prolactinomas, são de origem monoclonal.[4] Isso sugere que os tumores hipofisários surgem da proliferação de células hipofisárias mutantes e únicas, nos quais as mutações das células somáticas estimulam a velocidade do crescimento celular. A maioria dos prolactinomas ocorre esporadicamente. Uma pequena porcentagem de pacientes pode apresentar síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) ou adenoma hipofisário familiar isolado (FIPA). Em estudos de pacientes com FIPA, prolactinomas associados a mutações no gene da proteína de interação com o receptor aril-hidrocarboneto (AIP) eram grandes, ocorriam em pessoas com pouca idade (<30 anos), eram invasivos, apresentavam extensão supraselar e eram resistentes ao tratamento com agonista dopaminérgico.[5] [6] Deve-se considerar o rastreamento de pacientes jovens (<40 anos) apresentando prolactinomas grandes para mutações no gene da AIP e NEM-1.[7] [8]

## Fisiopatologia

Prolactinomas são tumores lactotróficos da adeno-hipófise. A hipersecreção da prolactina provoca hipogonadismo secundário através dos seus efeitos inibitórios sobre o hormônio liberador de gonadotrofina e gonadotrofinas hipofisárias. A dopamina é transportada do hipotálamo até a adeno-hipófise pelos vasos portais hipofisários onde inibe a secreção de prolactina através dos receptores de dopamina expressos pelos lactotrofos. Assim, a interrupção da secreção de dopamina ou do transporte pelos vasos portais pode causar hiperprolactinemia.

## Classificação

### Classificação de acordo com o tamanho do tumor

Microadenomas:

- Tumores intrasselares pequenos, com diâmetro <10 mm
- Raramente aumenta de tamanho

- O tipo mais comum entre mulheres.

Macroadenomas:

- Tumores maiores, com diâmetro >10 mm
- Em geral, localmente invasivos para as regiões supraselar ou paraselar
- Às vezes, associados com compressão agressiva de estruturas vitais
- Homens e mulheres menopausadas apresentam mais comumente adenomas grandes e invasivos e, ocasionalmente, tumores gigantes (4 cm ou maiores)
- Quase invariavelmente benignos (prolactinomas malignos com metástase para fora da sela túrcica são muito raros).

[Fig-1]

[Fig-2]

## Rastreamento

A maioria dos tumores hipofisários é esporádica. No entanto, cerca de 5% se apresentam no ambiente familiar. Considere o rastreamento de pacientes jovens (<30 anos no momento do diagnóstico) apresentando prolactinomas grandes para mutações no gene da proteína de interação com o receptor aril-hidrocarboneto (AIP) e síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 1.<sup>[7] [8]</sup> Em estudos de pacientes com adenoma hipofisário familiar isolado, prolactinomas associados a mutações no gene da AIP eram grandes, ocorriam em pessoas jovens (<30 anos), eram invasivos, apresentavam extensão supraselar e eram resistentes ao tratamento com agonista dopaminérgico.<sup>[5] [6]</sup>

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 27 anos apresenta amenorreia. Ela tomou pílula contraceptiva oral combinada durante 9 anos e parou há 11 meses. Fora isso, ela está saudável, mas ao exame físico apresenta galactorreia bilateral. A investigação laboratorial revela um nível elevado de prolactina, de 3000 mUI/L (150 microgramas/L). Os níveis normais de prolactina são de até 500 mUI/L (25 microgramas/L). Ela também apresentou níveis de gonadotrofina (hormônio luteinizante [LH], hormônio folículo-estimulante [FSH]) abaixo do normal. O exame de ressonância nuclear magnética (RNM) da região da sela túrcica mostra uma massa hipofisária de 6 mm do lado direito, sem extensão suprasselar ou parasselar.

### Caso clínico #2

Um homem de 45 anos apresenta perda de libido e alguma disfunção erétil. Com exceção disso, ele é saudável. Ao exame físico, ele apresenta ginecomastia bilateral leve e exames normais. A investigação laboratorial revela um nível altamente elevado de prolactina, de 46,000 mUI/L (2300 microgramas/L). Os níveis normais de prolactina são de até 300 mUI/L (15 microgramas/L). Ele também apresenta níveis baixos de testosterona, LH e FSH. A RNM da sela túrcica mostra um macroadenoma hipofisário grande de 32 mm com extensão suprasselar e compressão do quiasma ótico. A avaliação do campo visual revela hemianopsia bitemporal.

## Outras apresentações

Prolactinomas, principalmente quando são tumores grandes, podem estar associados com cefaleia súbita, síncope, vômitos, febre e comprometimento visual. Todos esses sintomas podem ocorrer no contexto de apoplexia hipofisária (uma síndrome clínica que resulta de infarto hemorrágico ou isquêmico agudo de um adenoma hipofisário). Ocasionalmente, os prolactinomas são incidentalmente detectados durante uma avaliação por imagem (tomografia computadorizada [TC] ou ressonância nuclear magnética [RNM]) do cérebro para outros quadros clínicos não relacionados. Não frequentemente, o prolactinoma pode ser um componente da síndrome familiar da síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 1, junto com hiperparatireoidismo primário e tumores neuroendócrinos, mais comumente no trato gastrointestinal.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A hiperprolactinemia em mulheres na pré-menopausa resulta em galactorreia, irregularidade menstrual e infertilidade. A galactorreia é menos comum em mulheres menopausadas devido à deficiência de estrogênio. Os homens também apresentam sintomas de hipogonadismo secundário, como libido reduzida, impotência e infertilidade. A manifestação tardia em homens e em mulheres menopausadas significa que esses pacientes têm maior probabilidade de apresentar tumores locais invasivos que podem comprimir estruturas adjacentes na região suprasselar (tratos ou quiasma óptico) ou nos seios cavernosos parasselares (outros nervos cranianos), causando características de efeito de massa (por exemplo, distúrbios visuais, oftalmoplegia, cefaleia). A hiperprolactinemia crônica com hipogonadismo secundário pode causar osteoporose.

## Determinação hormonal

Uma única medição de prolactina sérica obtida sem significativo estresse de venopunção é suficiente para estabelecer o diagnóstico de hiperprolactinemia. Em casos de hiperprolactinemia leve, pode ser útil fazer várias medições sequenciais de prolactina, separadas por pelo menos 20 minutos, e obtidas através de uma cânula introduzida para minimizar o estresse da venopunção. Causas secundárias devem ser descartadas através de história e exame físico detalhados e teste de gravidez. Elevações leves no nível de prolactina,  $<2000$  mUI/L ( $<100$  microgramas/L), podem ocorrer com certos medicamentos, incluindo antipsicóticos típicos e atípicos (por exemplo, fenotiazinas, risperidona, clozapina), opiáceos, antieméticos (por exemplo, metoclopramida, domperidona), estrogênios, bloqueadores H2 e verapamil. Portanto, é importante obter a história completa do uso de medicamentos.

Os níveis de prolactina podem estar elevados na insuficiência renal e no hipotireoidismo primário, por isso, a função renal e a função tireoidiana devem ser verificadas antes de investigação mais detalhada do nível elevado de prolactina. Geralmente, os níveis de prolactina associados a prolactinomas correspondem ao tamanho do tumor.[12] A maioria dos pacientes com microprolactinoma apresentará um nível de prolactina sérica entre 2000 e 4000 mUI/L (100 e 200 microgramas/L), e um nível de  $>5000$  mUI/L ( $>250$  microgramas/L) significa quase certamente um macroprolactinoma.[13] Em adenomas hipofisários não funcionais, pode ocorrer hiperprolactinemia por desconexão. É aqui que a prolactina aumenta devido à compressão do pedúnculo hipofisário impedindo o transporte de dopamina através dos vasos portais para a adeno-hipófise. Nesse contexto, a prolactina sérica é geralmente  $<2000$  mUI/L ( $<100$  microgramas/L).[13]

Em casos de hiperprolactinemia significativa, as gonadotrofinas (hormônio folículo-estimulante [FSH], hormônio luteinizante [LH]) e estradiol/testosterona podem ser baixos, o que é consistente com hipogonadismo secundário. Todos os pacientes, mas principalmente aqueles com macroprolactinomas, devem fazer avaliações do restante da função hipofisária. Até 50% dos pacientes com tumores secretores de hormônio do crescimento (GH) causando acromegalia também podem ter hiperprolactinemia.[12] Portanto, é importante descartar essa doença em pacientes com prolactina elevada usando avaliação clínica e medição aleatória do GH e do fator de crescimento semelhante à insulina-1.

## Exame de imagem hipofisário

Uma ressonância nuclear magnética (RNM) com gadolínio é necessária para confirmar o diagnóstico de prolactinoma. A tomografia computadorizada (TC) não oferece visualização suficiente da hipófise.

## Exame do campo visual

Um exame do campo visual é realizado em todos os pacientes como parte da avaliação inicial do paciente. No entanto, o exame do campo visual computadorizado (perimetria) também é necessário em todos os pacientes com macroadenoma com extensão supresselar para descartar a existência de compressão do quiasma óptico.

## Fatores de risco

### Fortes



**sexo feminino, de 20 a 50 anos de idade**

- Os adenomas secretores de prolactina são mais frequentes em mulheres na pré-menopausa.
- Há uma incidência máxima entre 20 e 50 anos, e a razão estimada da frequência entre mulheres e homens é de 10:1.[1]

**Fracos****predisposição genética (por exemplo, presença de mutação resultando em neoplasia endócrina múltipla-1 [NEM-1], adenoma hipofisário familiar isolado [FIPA])**

- Noventa e nove por cento dos prolactinomas são esporádicos. No entanto, os adenomas hipofisários, incluindo prolactinomas, também podem ocorrer como parte da NEM-1 decorrente de mutação das linhas germinativas do gene codificador da proteína "menin" (NEM-1). Prolactinomas também ocorrem no contexto do FIPA decorrente de mutação das linhas germinativas do gene codificador da proteína de interação com o receptor aril-hidrocarboneto, localizado perto do gene NEM-1, no cromossomo 11q13.[9] [10]

**terapia estrogênica**

- 
- A hiperprolactinemia induzida por medicamentos está associada à terapia estrogênica, mas o uso de contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal menopausada não aumenta a suscetibilidade para o desenvolvimento de prolactinoma.[11]

**sexo masculino, de 30 a 60 anos de idade**

- Embora os prolactinomas sejam raros nos homens, se eles surgem nessa faixa etária, geralmente se apresentam com macroadenomas ou são descobertos incidentalmente.

## Anamnese e exame físico

**Principais fatores de diagnóstico****presença de fatores de risco (comum)**

- Um fator de risco importante é sexo feminino na segunda ou terceira décadas de vida.

**amenorreia ou oligomenorreia (comum)**

- Característica de apresentação comum em mulheres com prolactinoma.

**infertilidade (comum)**

- Níveis elevados de prolactina inibem a ovulação nas mulheres.

**galactorreia (comum)**

- Às vezes só identificada no exame físico.

**perda do desejo sexual (libido) (comum)**

- A hiperprolactinemia causa hipogonadismo secundário.
- Uma característica clínica específica de homens com prolactinoma.

**disfunção erétil (comum)**

- Característica de apresentação comum em homens com prolactinoma.

**deterioração visual (por exemplo, hemianopsia temporal) (comum)**

- A hemianopsia bilateral ocorre em pacientes com macroadenomas com extensão supraselar.

**Outros fatores de diagnóstico****osteoporose (comum)**

- Uma consequência do nível de testosterona/estradiol baixo.

**oftalmoplegia (incomum)**

- Relacionada à paralisia do nervo craniano.

**cefaleias (incomum)**

- Relacionadas à apoplexia hipofisária (uma síndrome clínica que resulta de infarto hemorrágico ou isquêmico agudo de um adenoma hipofisário).

**Exames diagnóstico****Primeiros exames a serem solicitados**

Exame	Resultado
<b>prolactina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A amostra de sangue deve ser coletada a qualquer hora do dia com estresse mínimo de venopunção.</li> <li>• Em pacientes assintomáticos com prolactina sérica alta, a macroprolactina deve ser medida. A maior parte (85%) da prolactina circulante é monomérica. A macroprolactina tem forma polimérica, também conhecida como "prolactina grande", que representa menos de 5% da prolactina circulante. Ela consiste de um complexo antígeno-anticorpo com prolactina e imunoglobulina G (IgG) monoméricos. A macroprolactina tem biodisponibilidade e bioatividade limitadas. Os imunoenaios laboratoriais padrão da prolactina não detectam a macroprolactina de forma confiável e sua presença precisa ser confirmada por outros métodos, como precipitação por polietilenoglicol. Em prolactinomas, a concentração sérica da prolactina geralmente está relacionada ao tamanho do tumor. Em macroprolactinomas grandes (gigantes), as concentrações de prolactina sérica podem ser tão altas que os anticorpos usados nos ensaios imunoradiométricos para medir a prolactina ficam saturados, impedindo a formação do sanduíche de anticorpos antiprolactina. A perda de anticorpos marcados resultante gera valores baixos falsos de prolactina. Esse artefato do ensaio é chamado de "efeito gancho" e pode ser compensado com uma diluição de 1:100 da amostra sérica. A eliminação de um possível efeito gancho através da diluição das amostras de prolactina sérica é recomendada quando houver discrepância entre o tamanho do tumor e a concentração de prolactina sérica.<sup>[12]</sup></li> </ul>	<b>elevado</b>

Exame	Resultado
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A avaliação da hipófise através de RNM com gadolínio pode detectar pequenos microadenomas e definir a extensão dos macroadenomas invasivos. Como aproximadamente 12% da população normal apresenta adenomas hipofisários assintomáticos,[12] é importante confirmar uma elevação patológica da prolactina antes de realizar o exame de imagem da hipófise.</li> </ul>	<b>elementos característicos de adenoma hipofisário</b>
<b>exame do campo visual computadorizado</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado em todos os pacientes com macroprolactinomas, principalmente nos pacientes com extensão supraselar e compressão do quiasma.</li> </ul>	<b>pode revelar hemianopsia unilateral ou bitemporal</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Macroadenomas hipofisários não funcionais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode não haver sinais ou sintomas de diferenciação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente hiperprolactinemia leve, de até 2000 mUI/L (100 microgramas/L), na presença de grande massa hipofisária comprimindo o pedúnculo hipofisário (hiperprolactinemia por desconexão).</li> <li>Ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise demonstra um macroadenoma. A leve elevação na prolactina torna o diagnóstico de adenoma hipofisário mais provável que o de prolactinoma.</li> </ul>
<b>Hiperprolactinemia induzida por medicamentos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode haver uma história de uso de antipsicóticos, antidepressivos, opiáceos, antieméticos, estrogênios, bloqueadores de H2 ou verapamil.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A avaliação da prolactina depois que o paciente interrompe o medicamento confirma a redução dos níveis de prolactina. Talvez não seja possível interromper algumas medicações, principalmente, os medicamentos antipsicóticos. Nesse caso, uma RNM da hipófise poderá ajudar a diferenciar a hiperprolactinemia induzida por medicamento da prolactina elevada devido a uma massa selar.[12]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Hipotireoidismo primário</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode haver ganho de peso, intolerância ao frio, pele seca, constipação ou letargia. No hipotireoidismo leve ou subclínico, talvez não haja sintomas de diferenciação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testes da função tireoidiana confirmam o hipotireoidismo primário. A hiperprolactinemia normaliza geralmente após a reposição do hormônio tireoidiano.</li> </ul>
<b>Insuficiência renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode não haver sinais ou sintomas claros de diferenciação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação da prolactina após a melhora renal.</li> <li>• Creatinina sérica elevada, clearance de creatinina reduzido.</li> </ul>
<b>Gestação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode não haver sinais ou sintomas iniciais de diferenciação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O teste de gravidez é positivo.</li> </ul>
<b>Síndrome do ovário policístico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hirsutismo ou acne podem estar presentes. O índice de massa corporal pode ser <math>&gt;25 \text{ kg/m}^2</math>. Pode ocorrer irregularidade menstrual como nos prolactinomas, mas a história de oligo ou amenorreia é geralmente mais longa na doença do ovário policístico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A testosterona pode estar elevada. A globulina ligadora de hormônios sexuais pode estar baixa. Presença de cistos ovarianos demonstrada na ultrassonografia.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Nível de prolactina sérica e tamanho do prolactinoma

Ainda que o prolactinoma possa estar associado a qualquer nível de prolactina sérica, geralmente, a concentração de prolactina reflete o tamanho do prolactinoma.<sup>[12]</sup> Geralmente, um nível de prolactina acima de 5000 mUI/L (250 microgramas/L) indica a presença de prolactinoma; no entanto, alguns medicamentos (por exemplo, risperidona, metoclopramida) também elevam os níveis de prolactina.<sup>[12]</sup> Um nível de prolactina acima de 10,000 mUI/L (500 microgramas/L) é, quase certamente, um macroprolactinoma.<sup>[12]</sup> Em um paciente com prolactina sérica  $<2000 \text{ mUI/L}$  ( $<100 \text{ microgramas/L}$ ) e um macroadenoma (adenoma hipofisário com mais de 10 mm) no exame de imagem da hipófise, o diagnóstico provavelmente será de adenoma hipofisário não funcional causando hiperprolactinemia por desconexão (compressão do pedúnculo hipofisário).<sup>[12]</sup>

## Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo primário do tratamento é suprimir e normalizar os níveis de prolactina, restaurando, assim, a ovulação nas mulheres e normalizando a testosterona e a função sexual nos homens.

Além disso, os pacientes com macroprolactinomas são tratados para reduzir o tamanho do tumor e os efeitos da massa, principalmente os defeitos visuais. A galactorreia intolerável também requer tratamento ativo.

Mulheres com microprolactinomas, galactorreia leve e ciclos menstruais normais podem ser monitoradas e não tratadas.

### Tratamento com agonistas dopaminérgicos

O tratamento clínico com agonistas dopaminérgicos é o tratamento primário para micro e macroprolactinomas em homens e mulheres.[12] [14] 1[A]Evidence Agonistas dopaminérgicos são inibidores potentes da secreção e síntese de prolactina. Esses agentes reduzem o volume das células lactotrofas, reduzindo, assim, o tamanho do microprolactinoma e do macroprolactinoma. Esse tratamento contínuo vai normalizar a prolactina em aproximadamente 90% dos pacientes, restaurar a função gonadal, a libido e a fertilidade e reduzir o tumor.[12] A galactorreia deve desaparecer.

A cabergolina é o agonista dopaminérgico de primeira linha recomendada devido à sua maior eficácia para normalizar a prolactina sérica e reduzir o tamanho do tumor, e por apresentar melhor tolerabilidade e um esquema de dosagem mais conveniente.[12] O tratamento geralmente inicia com doses baixas para evitar os efeitos adversos, incluindo humor deprimido e irritabilidade, e prossegue com um escalonamento gradual da dose durante os primeiros meses para alcançar o controle da hiperprolactinemia e a redução do tumor. Quando isso for alcançado e a prolactina estiver controlada e estável durante 1 ou 2 anos, a dose do agonista dopaminérgico poderá ser gradualmente reduzida, desde que mantenha os níveis de prolactina normais e controle o tamanho do tumor.

Mulheres com microprolactinomas e amenorreia ou irregularidades menstruais, que não desejem engravidar, podem receber tratamento com estrogênio/progesterona em vez de agonista dopaminérgico.[12] Além de proporcionar a contracepção, esse tratamento irá recuperar a regularidade menstrual. O tratamento com estrogênio/progesterona oral não parece promover o crescimento de microprolactinomas.[12]

Como os agonistas dopaminérgicos bromocriptina e cabergolina reduzem os níveis de prolactina e promovem o retorno do ciclo menstrual regular e da ovulação, as mulheres poderão engravidar enquanto estiverem tomando esses medicamentos. Eles são geralmente descontinuados assim que a gravidez for confirmada.[12] Nos pacientes com macroprolactinomas grandes, principalmente os adjacentes ao quiasma óptico, os agonistas dopaminérgicos poderão ser mantidos durante a gestação. Devido ao seu uso mais disseminado, as mulheres têm maior probabilidade de estar recebendo cabergolina em vez de bromocriptina para o tratamento do prolactinoma no momento da concepção. A cabergolina foi introduzida há menos tempo que a bromocriptina e, por isso, há menos dados de segurança em relação à exposição da mãe e do feto à cabergolina em comparação à bromocriptina. No entanto, uma pesquisa observacional não encontrou aumento de abortos espontâneos ou malformações fetais associados à exposição à cabergolina no início da gestação.[15] A bromocriptina é um agonista dopaminérgico alternativo que pode ser usado para essa indicação.

Mulheres menopausadas com microadenoma ou massa hipofisária não detectável geralmente não requerem tratamento. A galactorreia geralmente melhora quando o estrogênio endógeno diminui após a menopausa.

[Fig-3]

[Fig-4]

## Resistência e intolerância ao agonista dopaminérgico

Pacientes nos quais a prolactina não se normaliza nas doses máximas toleradas dos agonistas dopaminérgicos, ou nos quais o tamanho do tumor não é reduzido em 50%, são considerados resistentes ao agonista dopaminérgico.[1] A resistência à cabergolina ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes com microprolactinoma e em 20% dos pacientes com macroprolactinoma.[16]

Pacientes resistentes ou intolerantes aos agonistas dopaminérgicos devem ser encaminhados para uma cirurgia transesfenoidal em centros com neurocirurgiões experientes para ressecção do prolactinoma. A taxa de cura em longo prazo da cirurgia, com base nos níveis normais de prolactina, é de 60% para microprolactinomas e de somente 26% para macroadenomas.[1] No entanto, a cirurgia vai melhorar a função visual imediatamente na maioria dos casos de macroprolactinomas comprimindo o trato óptico. A cirurgia transesfenoidal pode ser complicada, principalmente, em casos de macroadenomas grandes e invasivos, e pode resultar na disfunção da adeno-hipófise e/ou diabetes insípido, exigindo reposição hormonal permanente.

Prolactinomas malignos exibindo disseminação metastática dentro ou fora do sistema nervoso central são raros. A radioterapia é raramente usada e é reservada para prolactinomas resistentes ao agonista dopaminérgico ou malignos.2[C]Evidence Prolactinomas malignos ou agressivos, principalmente se resistentes a agonistas dopaminérgicos, podem se beneficiar do agente alquilante temozolamida.[12]

## Agonistas dopaminérgicos e valvopatia cardíaca

Relatos de associação entre altas doses de cabergolina usadas no tratamento para doença de Parkinson e valvulopatia cardíaca levaram a uma preocupação quanto à segurança do tratamento com cabergolina em pacientes com prolactinomas.[17] No entanto, pacientes recebendo cabergolina para hiperprolactinemia são tipicamente mais jovens, do sexo feminino e recebem doses muito menores que as usadas na doença de Parkinson. As evidências atuais não sustentam uma associação significativa entre o tratamento com cabergolina para prolactinomas e valvopatia cardíaca, ainda que esses estudos tenham sido limitados pelo desenho transversal e o número relativamente pequeno de pacientes.[18] Mais recentemente, um estudo transversal muito maior não encontrou uma associação clinicamente significativa entre o tratamento de hiperprolactinemia e valvulopatia cardíaca com agonista dopaminérgico.[19] Os pacientes devem receber a menor dose efetiva de cabergolina durante o menor período de tempo. A vigilância ecocardiográfica poderá ser realizada em pacientes suscetíveis de receber doses moderadas ou altas de cabergolina durante um tempo considerável.[20]

## Supressão do agonista dopaminérgico

Considerando-se a preocupação com a associação do uso prolongado de agonistas dopaminérgicos com valvopatias cardíacas, um teste de supressão do medicamento foi enfatizado em certos pacientes com prolactinoma para minimizar a exposição.[21] Uma tentativa de supressão do agonista dopaminérgico tem maior probabilidade de ser bem-sucedida se realizada em pacientes em quem houve a restauração da prolactina sérica normal e uma redução significativa no tamanho do tumor na ressonância nuclear magnética, com uma duração do tratamento de pelo menos 2 anos.[12] [22] A recorrência

da hiperprolactinemia foi descrita em até 64% dos pacientes com microprolactinomas e em 93% dos pacientes com macroprolactinomas, e sua ocorrência é mais provável nos primeiros 12 meses.[23] Como aproximadamente um terço dos pacientes pode desenvolver hipogonadismo secundário após a recorrência da hiperprolactinemia, é recomendado o monitoramento regular da prolactina sérica no primeiro ano após a supressão do medicamento, com ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise, se a hiperprolactinemia apresentar recidiva.[12]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso			( resumo )
mulheres na pré-menopausa			
■	microprolactinomas assintomáticos, ciclo menstrual normal e que não desejam engravidar	1a	observação
■	microprolactinomas sintomáticos em mulheres que não desejam engravidar	1a	agonista dopaminérgico
		2a	contraceptivo oral combinado
		3a	cirurgia transesfenoidal
		4a	radioterapia selar
■	microprolactinomas em mulheres que desejam engravidar ou macroprolactinomas	1a	agonista dopaminérgico
		2a	cirurgia transesfenoidal
		3a	radioterapia selar
mulheres menopausadas			
■	microadenomas	1a	observação
■	macroadenomas	1a	agonista dopaminérgico
		2a	cirurgia transesfenoidal
		3a	radioterapia selar
homens			
■	micro ou macroadenomas	1a	agonista dopaminérgico

Em curso		( resumo )
	2a	cirurgia transesfenoidal
	3a	radioterapia selar



## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Em curso

#### mulheres na pré-menopausa

■ **microprolactinomas assintomáticos, ciclo menstrual normal e que não desejam engravidar**

1a

#### observação

» Mulheres assintomáticas com ciclos menstruais normais podem ser monitoradas e não requerem tratamento.<sup>[12]</sup>

■ **microprolactinomas sintomáticos em mulheres que não desejam engravidar**

1a

#### agonista dopaminérgico

##### Opções primárias

» **cabergolina:** 0.25 mg por via oral duas vezes por semana ou 0.5 mg por via oral uma vez por semana inicialmente, aumentar em incrementos de 0.5 mg/dose a cada 4 semanas, aumentar a dose gradualmente até a redução desejada dos níveis de prolactina e/ou do tumor

A resposta adequada à terapia (normalização da prolactina sérica e redução do tumor na ressonância nuclear magnética) geralmente requer uma dose de menos de 2 mg/semana.

##### Opções secundárias

» **bromocriptina:** 1.25 a 2.5 mg/dia por via oral inicialmente, aumentar em incrementos de 2.5 mg/dia a cada 2-7 dias, aumentar a dose gradualmente até a redução desejada dos níveis de prolactina e/ou do tumor

» O tratamento clínico com agonistas dopaminérgicos é considerado a terapia de primeira linha para prolactinomas.<sup>1[A]Evidence</sup>

» Mesmo em mulheres que não desejam engravidar, os agonistas dopaminérgicos são considerados inicialmente para tratar outros sintomas (por exemplo, galactorreia problemática).

» A paciente deve estar consciente de que o tratamento pode resultar no retorno da fertilidade e formas alternativas de contracepção podem ser necessárias.

» O tratamento geralmente começa com doses baixas para evitar efeitos adversos e prossegue com um escalonamento de dose gradual durante os primeiros meses para alcançar o

## Em curso

controle da hiperprolactinemia e a redução do tumor.

» Uma tentativa de supressão do agonista dopaminérgico tem maior probabilidade de ser bem-sucedida se realizada em pacientes em quem houve a restauração da prolactina sérica normal e uma redução significativa no tamanho do tumor na ressonância nuclear magnética, com uma duração do tratamento de pelo menos 2 anos.[12] [22]

» A recorrência da hiperprolactinemia foi descrita em até 64% dos pacientes com microprolactinomas e sua ocorrência é mais provável nos primeiros 12 meses.[23]

» A cabergolina é o agonista dopaminérgico de primeira linha recomendado devido à sua maior eficácia para normalizar a prolactina sérica e reduzir o tamanho do tumor,[12] por apresentar melhor tolerabilidade e um esquema de dosagem mais conveniente.[14]

## 2a **contraceptivo oral combinado**

» Não há ensaios controlados para comparar o uso de agonistas dopaminérgicos e a pílula contraceptiva oral combinada em mulheres com microprolactinomas e oligo/amenorreia. Se mulheres com microadenomas não apresentarem sintomas além das irregularidades menstruais e não desejarem engravidar, então, a terapia de estrogênio com progesterona cíclica pode ser considerada (por exemplo, pílula contraceptiva oral combinada de estrogênio/progesterona) sem terapia com agonista dopaminérgico. Além de proporcionar a contracepção, esse tratamento é usado para regularizar a menstruação.

## 3a **cirurgia transesfenoidal**

» A cirurgia transesfenoidal pode ser considerada para as pacientes que não toleram outra medicação ou cujos sintomas não respondem à medicação.

» A taxa de cura da cirurgia em longo prazo, com base nos níveis da prolactina, é de 60% para microprolactinomas.[1]

» A cirurgia transesfenoidal pode ser complicada e pode resultar em insuficiência da adeno-hipófise e/ou diabetes insípido, exigindo reposição hormonal permanente, ainda que isso seja mais provável em casos de macroadenomas grandes e invasivos.

## Em curso

■ microprolactinomas em mulheres que desejam engravidar ou macroprolactinomas

4a

» Pode ser necessário continuar a terapia com agonista dopaminérgico após a cirurgia se a hiperprolactinemia sintomática persistir.

#### radioterapia selar

» A radioterapia raramente é usada e é reservada para situações nas quais os tratamentos clínicos e cirúrgicos falharam e nos raros casos de prolactinomas malignos.<sup>2[C]</sup>[Evidence](#)

» Nem a radioterapia convencional nem a radioterapia estereotáxica atingem uma taxa de normalização de prolactina acima de 30% em pacientes com prolactinomas.<sup>[1] [24]</sup> Assim, a maioria dos adenomas secretores de prolactina é resistente à radioterapia, e esse modo de terapia não é um tratamento primário aceitável para prolactinomas.

» A radioterapia da hipófise está associada a significativa morbidade em longo prazo, incluindo hipopituitarismo (até 50% após 10-20 anos), acidente vascular cerebral, danos ao nervo óptico, deterioração cognitiva e malignidades cerebrais secundárias induzidas por radiação.

1a

#### agonista dopaminérgico

##### Opções primárias

» **cabergolina**: 0.25 mg por via oral duas vezes por semana ou 0.5 mg por via oral uma vez por semana inicialmente, aumentar em incrementos de 0.5 mg/dose a cada 4 semanas, aumentar a dose gradualmente até a redução desejada dos níveis de prolactina e/ou do tumor

A resposta adequada à terapia (normalização da prolactina sérica e redução do tumor na ressonância nuclear magnética) geralmente requer uma dose de menos de 2 mg/semana.

##### Opções secundárias

» **bromocriptina**: 1.25 a 2.5 mg/dia por via oral inicialmente, aumentar em incrementos de 2.5 mg/dia a cada 2-7 dias, aumentar a dose gradualmente até a redução desejada dos níveis de prolactina e/ou do tumor

» O tratamento clínico com agonistas dopaminérgicos é considerado a terapia de primeira linha para prolactinomas em mulheres e homens.<sup>1[A]</sup>[Evidence](#)

» O tratamento geralmente começa com doses baixas para evitar efeitos adversos e prossegue

## Em curso

com um escalonamento de dose gradual durante os primeiros meses com o objetivo de alcançar o controle da hiperprolactinemia e a redução do tumor. Macroprolactinomas geralmente requerem doses maiores de agonista dopaminérgico em comparação a microprolactinomas.

» A cabergolina é o agonista dopaminérgico de primeira linha recomendado devido à sua maior eficácia para normalizar a prolactina sérica e reduzir o tamanho do tumor,[12] por apresentar melhor tolerabilidade e um esquema de dosagem mais conveniente.[14]

» Há um risco mínimo de aumento do microprolactinoma durante a gestação e, por isso, os agonistas dopaminérgicos podem ser interrompidos quando a gravidez for confirmada. Como o risco do aumento dos macroprolactinomas é maior (20% a 30%) durante a gestação, os agonistas dopaminérgicos podem ser mantidos durante a gestação ou recomendados se os campos visuais se deteriorarem. A prolactina aumenta durante a gestação e, portanto, as medições da prolactina sérica não são úteis para monitorar pacientes com prolactinoma durante a gestação. Tanto a bromocriptina quanto a cabergolina se mostraram seguras durante a gestação.[15] [25] [26]

» Uma tentativa de supressão do agonista dopaminérgico tem maior probabilidade de ser bem-sucedida se realizada em pacientes em quem houve a restauração da prolactina sérica normal e uma redução significativa no tamanho do tumor na ressonância nuclear magnética, com uma duração do tratamento de pelo menos 2 anos.[12] [22]

» A recorrência da hiperprolactinemia após um teste de supressão do agonista dopaminérgico foi descrita em até 64% dos pacientes com microprolactinomas e em 93% dos pacientes com macroprolactinomas, e sua ocorrência é mais provável nos primeiros 12 meses.[23] Portanto, em uma mulher com prolactinoma que esteja planejando engravidar, talvez seja sensato adiar os planos do teste de supressão do agonista dopaminérgico até que a família esteja completa.

## 2a **cirurgia transesfenoidal**

» A cirurgia transesfenoidal pode ser considerada para as pacientes que não toleram

## Em curso

outra medicação ou cujos sintomas não respondem à medicação.

» A taxa de cura em longo prazo da cirurgia (com base nos níveis normais de prolactina) é de 60% para microprolactinomas e de somente 26% para macroadenomas.[1]

» A cirurgia transesfenoidal pode ser complicada e pode resultar em insuficiência da adeno-hipófise e/ou diabetes insípido, exigindo reposição hormonal permanente, ainda que isso seja mais provável em casos de macroadenomas grandes e invasivos.

» Pode ser necessário continuar a terapia com agonista dopaminérgico após a cirurgia se a hiperprolactinemia sintomática persistir.

### 3a radioterapia selar

» A radioterapia raramente é usada e é reservada para situações nas quais os tratamentos clínicos e cirúrgicos falharam e nos raros casos de prolactinomas malignos.<sup>2</sup>[C]Evidence

» Nem a radioterapia convencional nem a radioterapia estereotáxica atingem uma taxa de normalização de prolactina acima de 30% em pacientes com prolactinomas.[1] [24] Assim, a maioria dos adenomas secretores de prolactina é resistente à radioterapia, e esse modo de terapia não é um tratamento primário aceitável para prolactinomas.

» A radioterapia da hipófise está associada a significativa morbidade em longo prazo, incluindo hipopituitarismo (até 50% após 10-20 anos), acidente vascular cerebral, danos ao nervo óptico, deterioração cognitiva e malignidades cerebrais secundárias induzidas por radiação.

## mulheres menopausadas

### ■ microadenomas

#### 1a observação

» Mulheres menopausadas com microadenoma ou massa hipofisária não detectável geralmente não requerem tratamento.

» Qualquer galactorreia geralmente melhora quando o estrogênio é reduzido após a menopausa.

### ■ macroadenomas

#### 1a agonista dopaminérgico

##### Opções primárias

## Em curso

» **cabergolina**: 0.25 mg por via oral duas vezes por semana ou 0.5 mg por via oral uma vez por semana inicialmente, aumentar em incrementos de 0.5 mg/dose a cada 4 semanas, aumentar a dose gradualmente até a redução desejada dos níveis de prolactina e/ou do tumor

A resposta adequada à terapia (normalização da prolactina sérica e redução do tumor na ressonância nuclear magnética) geralmente requer uma dose de menos de 2 mg/semana.

## Opções secundárias

» **bromocriptina**: 1.25 a 2.5 mg/dia por via oral inicialmente, aumentar em incrementos de 2.5 mg/dia a cada 2-7 dias, aumentar a dose gradualmente até a redução desejada dos níveis de prolactina e/ou do tumor

» O tratamento clínico com agonistas dopaminérgicos é considerado a terapia de primeira linha.<sup>1</sup>[A]Evidence

» O tratamento geralmente começa com doses baixas para evitar efeitos adversos e prossegue com um escalonamento de dose gradual durante os primeiros meses com o objetivo de alcançar o controle da hiperprolactinemia e a redução do tumor.

» Uma tentativa de supressão do agonista dopaminérgico tem maior probabilidade de ser bem-sucedida se realizada em pacientes em quem houve a restauração da prolactina sérica normal e uma redução significativa no tamanho do tumor na ressonância nuclear magnética, com uma duração do tratamento de pelo menos 2 anos.[12] [22]

» A recorrência da hiperprolactinemia foi descrita em até 93% dos pacientes com macroprolactinomas e sua ocorrência é mais provável nos primeiros 12 meses.[23]

» A cabergolina é o agonista dopaminérgico de primeira linha recomendado devido à sua maior eficácia para normalizar a prolactina sérica e reduzir o tamanho do tumor,[12] por apresentar melhor tolerabilidade e um esquema de dosagem mais conveniente.[12] [14]

2a

**cirurgia transesfenoidal**

» A cirurgia transesfenoidal pode ser considerada para as pacientes que não toleram outra medicação ou cujos sintomas não respondem à medicação.

## Em curso

» A taxa de cura em longo prazo da cirurgia (com base nos níveis normais de prolactina) é de 60% para microprolactinomas e de somente 26% para macroadenomas.[1]

» A cirurgia transesfenoidal pode ser complicada e pode resultar em insuficiência da adeno-hipófise e/ou diabetes insípido, exigindo reposição hormonal permanente, ainda que isso seja mais provável em casos de macroadenomas grandes e invasivos.

» Pode ser necessário continuar a terapia com agonista dopaminérgico após a cirurgia se a hiperprolactinemia sintomática persistir.

### 3a radioterapia selar

» A radioterapia raramente é usada e é reservada para situações nas quais os tratamentos clínicos e cirúrgicos falharam e nos raros casos de prolactinomas malignos.<sup>2</sup>[C]Evidence

» Nem a radioterapia convencional nem a radioterapia estereotáxica atingem uma taxa de normalização de prolactina acima de 30% em pacientes com prolactinomas.[1] [24] Assim, a maioria dos adenomas secretores de prolactina é resistente à radioterapia, e esse modo de terapia não é um tratamento primário aceitável para prolactinomas.

» A radioterapia da hipófise está associada a significativa morbidade em longo prazo, incluindo hipopituitarismo (até 50% após 10-20 anos), acidente vascular cerebral, danos ao nervo óptico, deterioração cognitiva e malignidades cerebrais secundárias induzidas por radiação.

## homens

#### ■ micro ou macroadenomas

### 1a

### agonista dopaminérgico

#### Opções primárias

» **cabergolina**: 0.25 mg por via oral duas vezes por semana ou 0.5 mg por via oral uma vez por semana inicialmente, aumentar em incrementos de 0.5 mg/dose a cada 4 semanas, aumentar a dose gradualmente até a redução desejada dos níveis de prolactina e/ou do tumor

A resposta adequada à terapia (normalização da prolactina sérica e redução do tumor na ressonância nuclear magnética) geralmente requer uma dose de menos de 2 mg/semana.



## Em curso

## Opções secundárias

» **bromocriptina:** 1.25 a 2.5 mg/dia por via oral inicialmente, aumentar em incrementos de 2.5 mg/dia a cada 2-7 dias, aumentar a dose gradualmente até a redução desejada dos níveis de prolactina e/ou do tumor

» O tratamento clínico com agonistas dopaminérgicos é considerado a terapia de primeira linha.<sup>1</sup>[A]Evidence

» O tratamento geralmente começa com doses baixas para evitar efeitos adversos e prossegue com um escalonamento de dose gradual durante os primeiros meses com o objetivo de alcançar o controle da hiperprolactinemia e a redução do tumor.

» A cabergolina é o agonista dopaminérgico de primeira linha recomendado devido à sua maior eficácia para normalizar a prolactina sérica e reduzir o tamanho do tumor,<sup>[12]</sup> por apresentar melhor tolerabilidade e um esquema de dosagem mais conveniente.<sup>[12] [14]</sup>

» Uma tentativa de supressão do agonista dopaminérgico tem maior probabilidade de ser bem-sucedida se realizada em pacientes em quem houve a restauração da prolactina sérica normal e uma redução significativa no tamanho do tumor na ressonância nuclear magnética, com uma duração do tratamento de pelo menos 2 anos.<sup>[12] [22]</sup>

» A recorrência da hiperprolactinemia foi descrita em até 64% dos pacientes com microprolactinomas e em 93% dos pacientes com macroprolactinomas, e sua ocorrência é mais provável nos primeiros 12 meses.<sup>[23]</sup>

**2a cirurgia transesfenoidal**

» A cirurgia transesfenoidal pode ser considerada para as pacientes que não toleram outra medicação ou cujos sintomas não respondem à medicação.

» A taxa de cura em longo prazo da cirurgia (com base nos níveis normais de prolactina) é de 60% para microprolactinomas e de somente 26% para macroadenomas.<sup>[1]</sup>

» A cirurgia transesfenoidal pode ser complicada e pode resultar em insuficiência da adeno-hipófise e/ou diabetes insípido, exigindo reposição hormonal permanente, ainda



## Em curso

que isso seja mais provável em casos de macroadenomas grandes e invasivos.

» Pode ser necessário continuar a terapia com agonista dopaminérgico após a cirurgia se a hiperprolactinemia sintomática persistir.

### 3a radioterapia selar

» A radioterapia raramente é usada e é reservada para situações nas quais os tratamentos clínicos e cirúrgicos falharam e nos raros casos de prolactinomas malignos.<sup>2[C]</sup>[Evidence](#)

» Nem a radioterapia convencional nem a radioterapia estereotáxica atingem uma taxa de normalização de prolactina acima de 30% em pacientes com prolactinomas.<sup>[1] [24]</sup> Assim, a maioria dos adenomas secretores de prolactina é resistente à radioterapia, e esse modo de terapia não é um tratamento primário aceitável para prolactinomas.

» A radioterapia da hipófise está associada a significativa morbidade em longo prazo, incluindo hipopituitarismo (até 50% após 10-20 anos), acidente vascular cerebral, danos ao nervo óptico, deterioração cognitiva e malignidades cerebrais secundárias induzidas por radiação.

## Novidades

### Novos análogos seletivos para receptores da somatostatina 5 (SSTR5)

Os prolactinomas expressam SSTR5 entre outros receptores da somatostatina (SSTRs) humanos reconhecidos. A octreotida e a lanreotida, análogos da somatostatina clinicamente disponíveis, se ligam fracamente ao SSTR5 e não suprimem a liberação da prolactina dos prolactinomas, enquanto os novos análogos seletivos para SSTR5 conseguem suprimir a liberação da prolactina de prolactinomas humanos cultivados in vitro.[27] O novo análogo da somatostatina SOM230 (pasireotida) tem um perfil de ligação ao SSTR mais universal, com afinidade melhorada de ligação ao receptor da somatostatina subtipos 1, 2, 3 e 5. SOM230 se mostrou potente na supressão da secreção da prolactina de prolactinomas cultivados expressando SSTR5.[28] Ainda que esses estudos pré-clínicos sugiram uma possível função do SOM230 para o tratamento de prolactinomas resistentes à dopamina que expressam níveis significativos de SSTR5, nenhum estudo clínico foi conduzido até hoje para mostrar esse efeito em pacientes com prolactinomas.

### Temozolomida

A temozolomida é um agente alquilante que pode ser administrado por via oral e é usado para tratar pacientes com astrocitoma ou glioblastoma. Foi relatada a eficácia da temozolomida para reduzir o tamanho do tumor e o nível de prolactina sérica em prolactinomas agressivos ou malignos resistentes às terapias convencionais. A enzima de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA) O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) protege as células tumorais contra os agentes alquilantes. Prolactinomas com expressão da proteína MGMT ausente parecem ser mais propensos a responder à temozolomida, apesar de respostas positivas também serem observadas em pacientes com prolactinomas que são imunopositivos a MGMT.[29] Ainda que os resultados pareçam animadores, os dados desses pequenos estudos de caso devem ser confirmados em ensaios clínicos prospectivos maiores.

## Recomendações

### Monitoramento

- Medição periódica da prolactina sérica.
- Inicialmente, recomenda-se uma ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise anual (mais frequentemente em macroadenomas ou em pacientes em que a prolactina sérica continua a aumentar apesar do tratamento com agonista dopaminérgico). A frequência do exame de imagem pode ser reduzida quando houver redução da prolactina sérica para a faixa normal e um remanescente tumoral estável.
- O exame do campo visual (perimetria) regular também é exigido em pacientes com distúrbio no campo visual secundário à compressão do quiasma óptico até que a melhora máxima seja obtida. Pacientes com macroprolactinomas também devem realizar perimetria regularmente para monitorar o desenvolvimento de novos defeitos no campo sugerindo crescimento do tumor e compressão do quiasma óptico.
- Em pacientes com macroprolactinomas, os eixos dos hormônios hipofisários (testosterona, testes de função tireoidiana [TFTs]) devem ser avaliados a cada 3 a 6 meses se o hipopituitarismo for tratado com reposição hormonal (hormônio tireoidiano, glicocorticoides, testosterona/estrogênio). O hipopituitarismo pode ocasionalmente remitir com redução tumoral bem-sucedida com um agonista dopaminérgico.
- Pacientes usando cabergolina em alta dose por muito tempo devem ser monitorados por ecocardiografia quanto ao efeito adverso raro de valvulopatia.

### Instruções ao paciente

- Mulheres com prolactinomas devem ser informadas de que o tratamento com agonista dopaminérgico pode restaurar a ovulação e fertilidade em pouco tempo, por isso, deve ser usada contracepção para evitar a gravidez não planejada.
- Pacientes com macroprolactinomas grandes devem ser avisados sobre os sintomas que sugerem apoplexia aguda (cefaleia intensa, vômitos, comprometimento visual, paralisia ocular devido a infarto hemorrágico ou isquêmico agudo do adenoma), enquanto tratados clinicamente. A apoplexia pode requerer descompressão transfenoidal hipofisária urgente.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>comprometimento do campo visual</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Defeitos no campo visual (hemianopsia bilateral) são comumente identificados em pacientes com macroprolactinomas grandes comprimindo o quiasma óptico não tratados.<sup>[35]</sup></p> <p>No entanto, uma melhora rápida pode ocorrer se a terapia com agonista dopaminérgico for iniciada o mais cedo possível.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>insuficiência da adeno-hipófise e/ou diabetes insípido</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
A cirurgia transesfenoidal pode ser complicada e resultar em insuficiência da adeno-hipófise e/ou diabetes insípido exigindo reposição hormonal permanente, principalmente em casos de macroprolactinomas grandes e invasivos.		
<b>radioterapia associada ao hipopituitarismo</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
A radioterapia hipofisária raramente é usada para prolactinomas, pois está associada à morbidade significativa de longo prazo, inclusive hipopituitarismo.[35]		
<b>insuficiência valvar associada à cabergolina</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Quando administrado em altas doses, como é o caso da doença de Parkinson, a cabergolina pode resultar em valvopatia cardíaca, principalmente regurgitação valvar.[17]</p> <p>No entanto, a cabergolina é geralmente usada em doses bem menores para tratar os prolactinomas.</p> <p>Evidências atuais não sustentam uma associação significativa entre o tratamento com cabergolina para prolactinomas e valvopatia cardíaca, ainda que esses estudos sejam limitados pelo desenho transversal e número relativamente pequeno de pacientes. Os pacientes devem receber a menor dose efetiva de cabergolina durante o menor período de tempo.[18] A vigilância ecocardiográfica poderá ser realizada em pacientes suscetíveis de receber doses moderadas ou altas de cabergolina durante um tempo considerável.[20]</p>		
<b>apoplexia hipofisária</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Os pacientes podem apresentar sintomas agudos, incluindo cefaleia grave, vômitos, comprometimento visual, paralisia ocular ou óbito, devido à hemorragia ou infarto isquêmico agudo de um prolactinoma hipofisário grande (apoplexia hipofisária).[31] [32]</p> <p>A apoplexia hipofisária pode ocorrer como sinal de apresentação. Fatores desencadeantes, como o uso de anticoagulantes, a administração de estrogênio ou o tratamento com agonista dopaminérgico, foram relatados.[31]</p> <p>Muitos pacientes sofrem de sintomas em longo prazo, sugerindo disfunção dos hormônios da hipófise, antes da apoplexia.</p> <p>Alguns pacientes com apoplexia de um prolactinoma, com sintomas leves e sem déficit visual, melhoram espontaneamente e podem ser tratados conservadoramente com agonistas dopaminérgicos e cuidados de suporte.[33]</p> <p>Pacientes com apoplexia sintomática podem ser encaminhados para cirurgia transesfenoidal.3[C]Evidence</p> <p>Os agonistas dopaminérgicos são geralmente necessários quando um paciente permanece hiperprolactinêmico apesar da cirurgia transesfenoidal para apoplexia hipofisária.</p> <p>Como a remissão cirúrgica, definida de acordo com a normalização do nível de prolactina, é obtida em, no máximo, 30% dos pacientes com macroprolactinomas e operados sem urgência, a maioria dos pacientes que sofre descompressão hipofisária para apoplexia do prolactinoma precisará de terapia contínua com agonista dopaminérgico.[1]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>vazamento de líquido cefalorraquidiano</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Rinorreia pode ocorrer como um sinal de apresentação de macroprolactinomas grandes invasivos ou durante o tratamento clínico com alta dose de agonista dopaminérgico para esses tumores.[35]</p> <p>Ocasionalmente, essa complicação requer intervenção cirúrgica para reduzir o risco de meningite bacteriana.</p>		

## Prognóstico

A doença benigna apresenta uma evolução de melhora progressiva durante o tratamento clínico. Desde a introdução da bromocriptina no tratamento de prolactinomas nos anos 1970, a evolução dessa doença mudou e o prognóstico melhorou. Hoje, mesmo quando macroadenomas grandes invasivos ou prolactinomas gigantes são diagnosticados com compressão do quiasma e hemianopsia temporal bilateral, o tratamento contínuo com doses relativamente altas de agonistas dopaminérgicos resultará na normalização da prolactina, na redução ou desaparecimento do tumor e na rápida melhora visual.[30] Em alguns pacientes, o tratamento com agonista dopaminérgico pode ser suspenso após vários anos sem recorrência do tumor.[21]

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas

**Publicado por:** European Society of Endocrinology

**Última publicação em:**  
2018

### Internacional

#### Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients

**Publicado por:** Society for Endocrinology

**Última publicação em:**  
2016

### América do Norte

#### ACR appropriateness criteria: neuroendocrine imaging

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2018

#### Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia

**Publicado por:** The Endocrine Society

**Última publicação em:**  
2011

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas

**Publicado por:** European Society of Endocrinology

**Última publicação em:**  
2018

### Internacional

#### Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients

**Publicado por:** Society for Endocrinology

**Última publicação em:**  
2016

## América do Norte

### Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia

**Publicado por:** The Endocrine Society

**Última publicação em:**  
2011

## Nível de evidência

1. Controle da hiperprolactinemia: há evidências de alta qualidade de que o tratamento clínico com agonistas dopaminérgicos é bem-sucedido na normalização dos níveis de prolactina, na restauração da função gonádica e na redução do volume do tumor na maioria dos pacientes afetados.[1]  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Radioterapia: há evidências de baixa qualidade de que a radioterapia (convencional, estereotáxica e radiocirurgia por Gamma Knife) é vantajosa para não mais que 30% dos pacientes hiperprolactinêmicos após a cirurgia transesfenoidal sem sucesso e/ou fracasso da terapia com agonista dopaminérgico.[1]  
**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
3. Apoplexia hipofisária: há evidências de baixa qualidade de que o tratamento clínico com agonistas dopaminérgicos, glicocorticoides e cuidados de suporte possa ser tão eficaz quanto a descompressão cirúrgica urgente da hipófise, geralmente através da abordagem transfenoidal, em pacientes com apoplexia hipofisária, ainda que a cirurgia tenha a vantagem de aliviar imediatamente a compressão do quiasma óptico em comparação ao tratamento clínico.[33] [34]  
**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.



## Artigos principais

- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):273-88. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. N Engl J Med. 1994 Oct 6;331(14):904-9. [Resumo](#)
- Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jan;95(1):43-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Xia MY, Lou XH, Lin SJ, et al. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2018 Jan;59(1):50-61. [Resumo](#)

## Referências

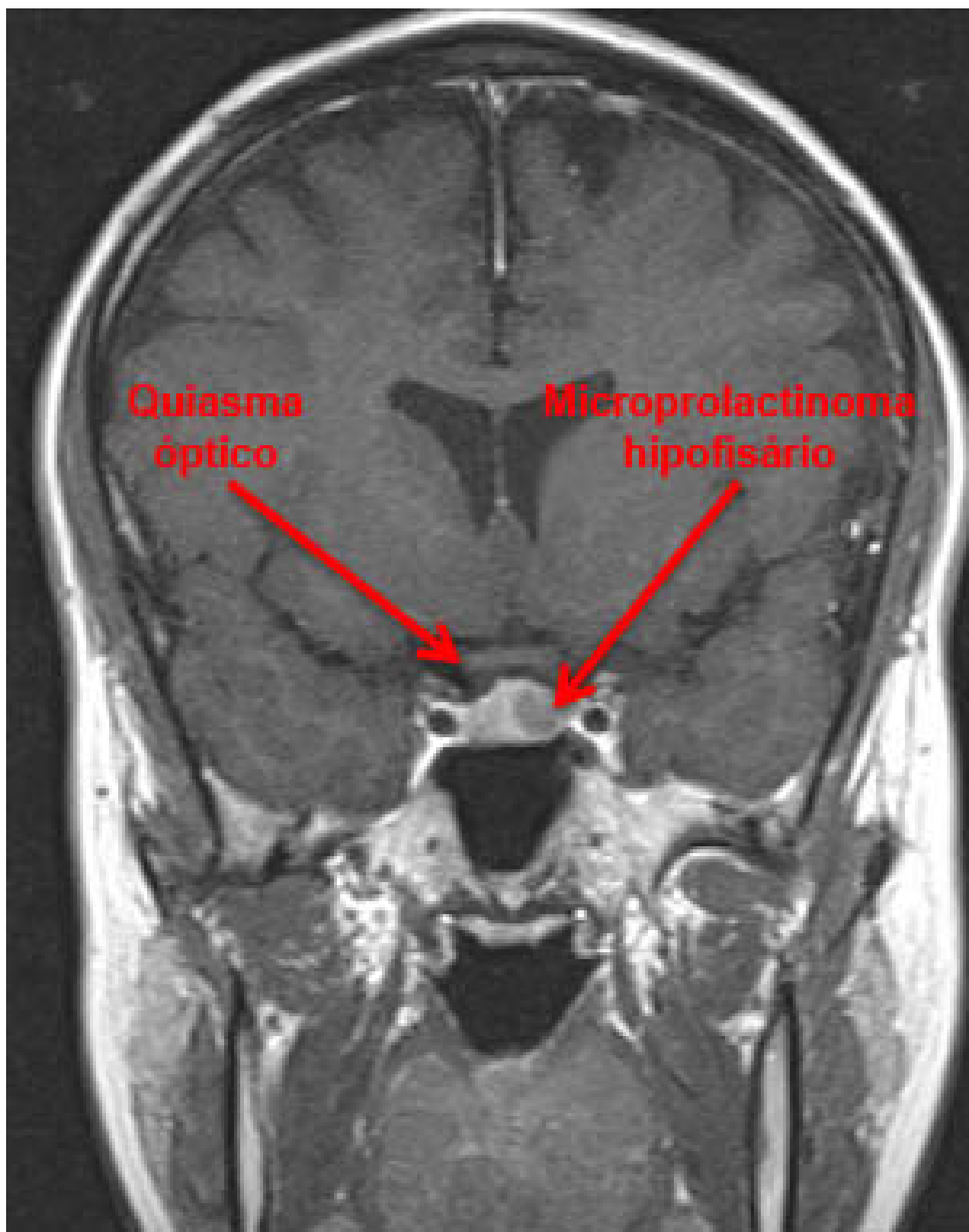
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev. 2006 Aug;27(5):485-534. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. Clin Endocrinol. 1994 Sep;41(3):359-64. [Resumo](#)
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Dec;91(12):4769-75. [Resumo](#)
- Herman V, Fagin J, Gonsky R, et al. Clonal origin of pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 1990 Dec;71(6):1427-33. [Resumo](#)
- Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, et al. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. Eur J Endocrinol. 2011 Oct;165(4):509-15. [Resumo](#)
- Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Sep;91(9):3316-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, et al. Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr;97(4):E663-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, et al. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. Eur J Endocrinol. 2013 Mar 15;168(4):533-41. [Resumo](#)

9. Verges B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):457-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science.* 2006 May 26;312(5777):1228-30. [Resumo](#)
11. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. *J Clin Invest.* 2002 Jan;109(2):277-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):273-88. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Feb;58(1):9-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Oct 6;331(14):904-9. [Resumo](#)
15. Colao A, Abs R, Barcena DG, et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Jan;68(1):66-71. [Resumo](#)
16. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5256-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C. Cabergoline use and risk of fibrosis and insufficiency of cardiac valves: meta-analysis of observational studies. *Herz.* 2013 Dec;38(8):868-80. [Resumo](#)
18. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Clinical review: potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1025-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Drake WM, Stiles CE, Howlett TA, et al; UK Dopamine Agonist Valvulopathy Group. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):90-6. [Resumo](#)
20. Gamble D, Fairley R, Harvey R, et al. Screening for valve disease in patients with hyperprolactinaemia disorders prescribed cabergoline: a service evaluation and literature review. *Ther Adv Drug Saf.* 2017 Jul;8(7):215-29. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):43-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Xia MY, Lou XH, Lin SJ, et al. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018 Jan;59(1):50-61. [Resumo](#)

23. Barber TM, Kenkre J, Garnett C, et al. Recurrence of hyperprolactinaemia following discontinuation of dopamine agonist therapy in patients with prolactinoma occurs commonly especially in macroprolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Dec;75(6):819-24. [Resumo](#)
24. Pan L, Zhang N, Wang EM, et al. Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *J Neurosurg*. 2000 Dec;93(suppl 3):10-3. [Resumo](#)
25. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Aug;73(2):236-42. [Resumo](#)
26. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr*. 1987 Sep 1;65(17):823-7. [Resumo](#)
27. Shimon I, Yan X, Taylor JE, et al. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas: novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest*. 1997 Nov 1;100(9):2386-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Hofland LJ, van der Hoek J, van Koetsveld PM, et al. The novel somatostatin analog SOM230 is a potent inhibitor of hormone release by growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1577-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Raverot G, Sturm N, de Fraipont F, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4592-9. [Resumo](#)
30. Shimon I, Benbassat C, Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *Eur J Endocrinol*. 2007 Feb;156(2):225-31. [Resumo](#)
31. Albani A, Ferraù F, Angileri FF, et al. Multidisciplinary management of pituitary apoplexy. *Int J Endocrinol*. 2016 Dec 15;2016:7951536. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, et al. Society For Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. *Endocr Connect*. 2016 Sep;5(5):G12-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Lubina A, Olchovsky D, Berezin M, et al. Management of pituitary apoplexy: clinical experience with 40 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005 Feb;147(2):151-7. [Resumo](#)
34. Maccagnan P, Macedo CL, Kayath MJ, et al. Conservative management of pituitary apoplexy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Jul;80(7):2190-7. [Resumo](#)
35. Tirosh A, Shimon I. Management of macroprolactinomas. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2015 Jul 20;1:5. [Texto completo](#) [Resumo](#)



## Imagens



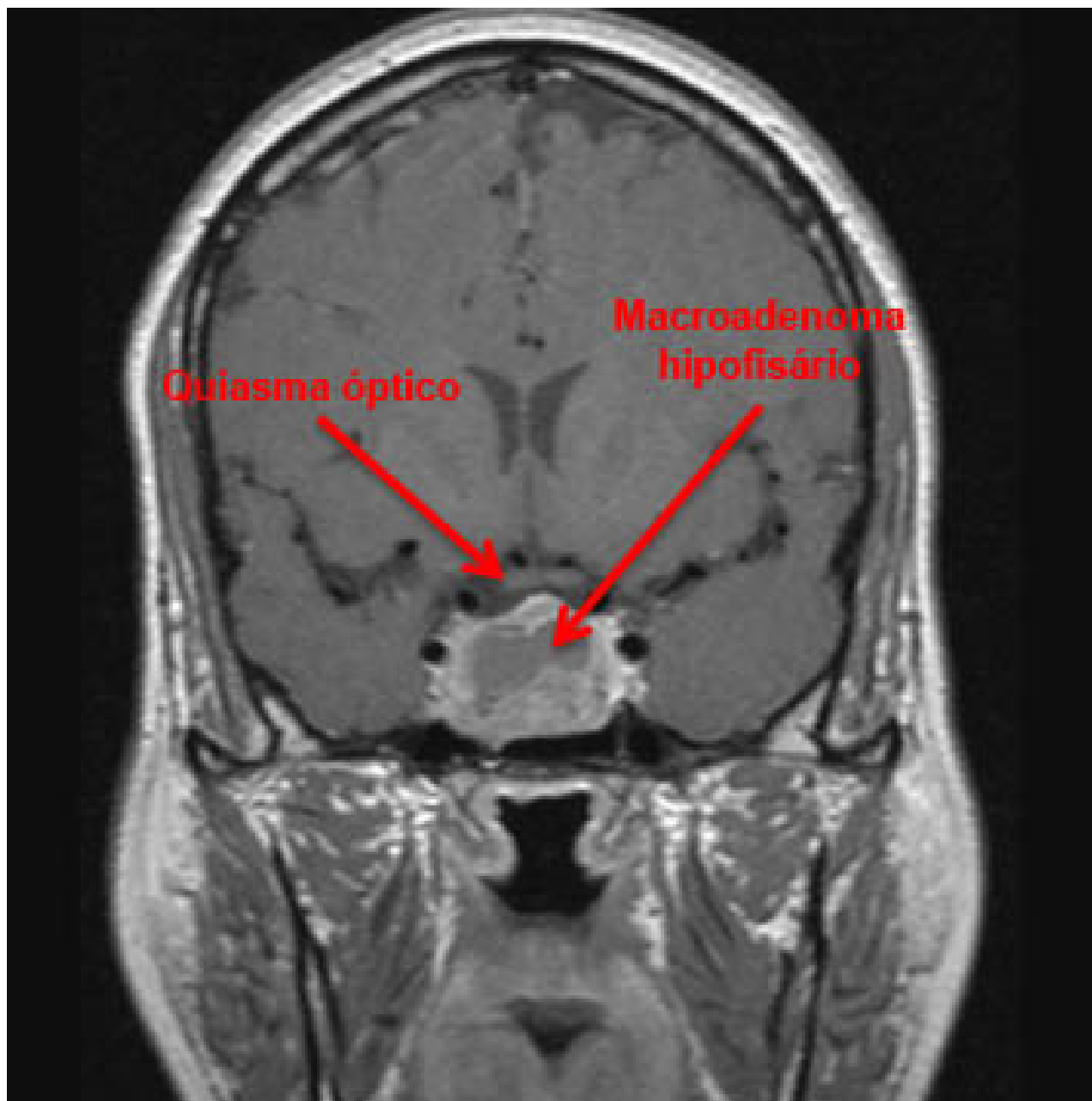
IMAGES

**Figura 1:** Ressonância nuclear magnética (RNM) com gadolínio mostrando um microprolactinoma hipofisário de 7 mm do lado esquerdo

Do acervo de Dr. Ilan Shimon

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 01, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.



*Figura 2: Ressonância nuclear magnética (RNM) com gadolínio mostrando um macroadenoma hipofisário grande em um homem de 45 anos com hiperprolactinemia*

*Do acervo de Dr. Ilan Shimon*

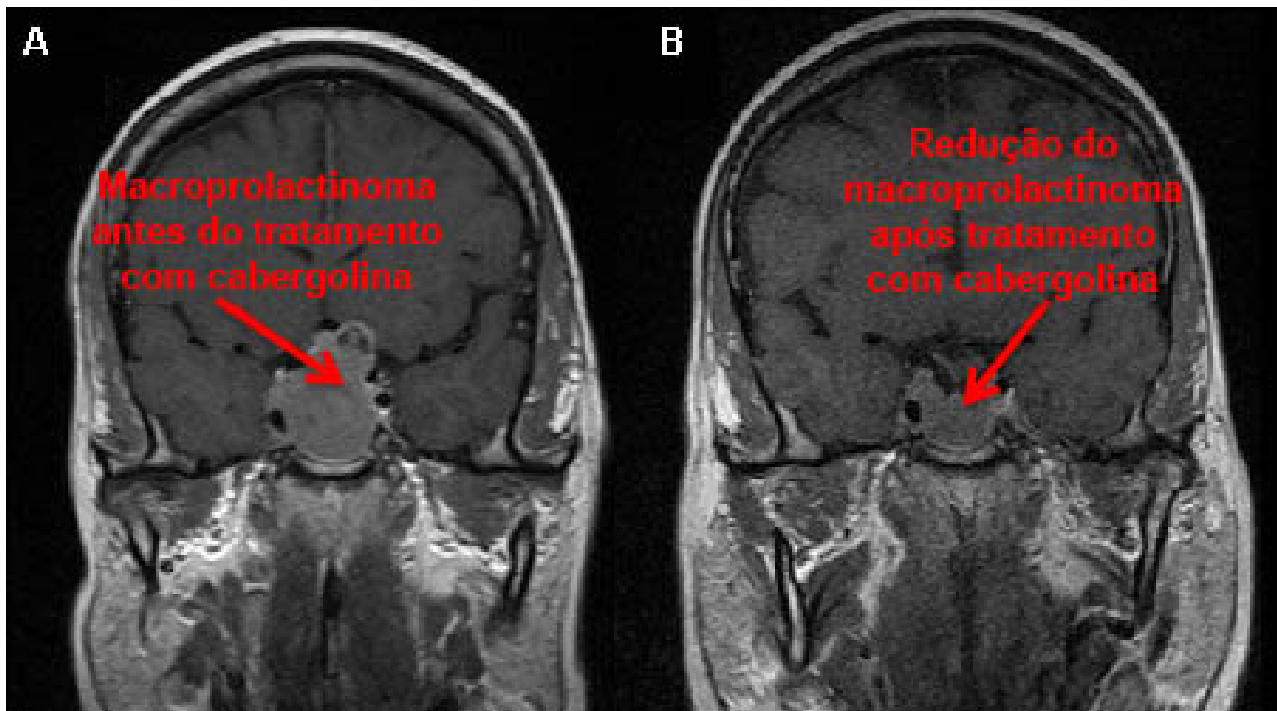


Figura 3: Ressonância nuclear magnética (RNM) com gadolínio (corte coronal) mostrando um macroprolactinoma hipofisário de 40 mm em um homem de 41 anos antes (A) e depois (B) de um tratamento de 2 meses com cabergolina

Do acervo de Dr. Ilan Shimon

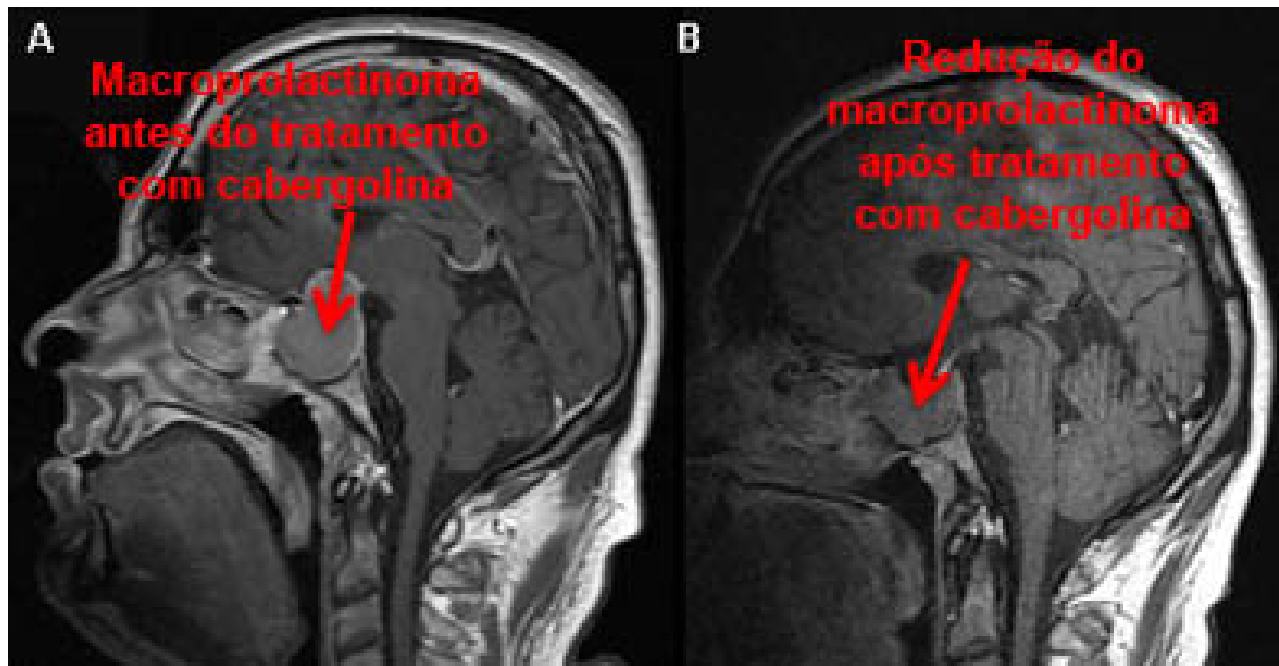


Figura 4: Ressonância nuclear magnética (RNM) com gadolínio (corte sagital) mostrando um macroprolactinoma hipofisário de 40 mm em um homem de 41 anos antes (A) e depois (B) de um tratamento de 2 meses com cabergolina

Do acervo de Dr. Ilan Shimon



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Feb 01, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Niamh Martin, MB ChB, PhD, FRCP**

---

Clinical Senior Lecturer in Endocrinology

Imperial Centre for Endocrinology, Department of Medicine, Imperial College London, London, UK

DIVULGAÇÕES: NM declares that she has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Niamh Martin would like to gratefully acknowledge Dr Ilan Shimon, the previous contributor to this topic.

DIVULGAÇÕES: IS receives consultancy and lecturing fees from Pfizer, Israel, and is an author of a number of references cited in this topic.

### // Colegas revisores:

#### **Mark Molitch, MD**

---

Professor

Division of Endocrinology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: MM is an author of a number of references cited in this topic.