

HIPERPROLACTINOMA HIPOFISÁRIO: A FISIOPATOLOGIA E SEU TRATAMENTO

ZENATTI, Gabriel Angelo Garute.¹

BRITO, Bruna de Souza.²

MAGNAGNAGNO, Odirlei Antonio.³

MELO, Angela Renata de.⁴

PELICIOLI, Fabricio Machado.⁵

RESUMO

Este estudo tem, por objetivo, estudar a fisiopatologia, além do tratamento medicamentoso e cirúrgico da hiperprolactinemia secundária ao adenoma hipofisário, visto que, com o devido conhecimento sobre o assunto, a prevenção e o correto e prévio tratamento podem auxiliar no cotidiano de portadores de tal patologia. Este estudo se caracteriza por ser uma pesquisa e revisão bibliográfica, qualitativa e descritiva, pesquisada em jornais e periódicos, revistas científicas, livros e artigos da área da saúde. Por fim, nosso objetivo foi atingido e, por conseguinte, foi adquirido um maior conhecimento sobre o tema abordado, de modo que se possa auxiliar o cotidiano daqueles pacientes portadores dessa desordem endocrinológica.

PALAVRAS-CHAVE: prolactina, adenoma, hipófise, endocrinologia, hiperprolactinemia.

PITUITARY HYPERPROLACTINOMA: A PATHOPHYSIOLOGY AND ITS TREATMENT

ABSTRACT

This study has the objective of studying the physiopathology, in addition to medical and surgical treatment of secondary hyperprolactinemia to pituitary adenoma, since, with proper knowledge on the subject, the prevention and proper and early treatment may help in patients with everyday such pathology. this study is characterized as a search and literature, qualitative and descriptive review. finally, our goal has been reached and, therefore, has gained greater knowledge about the topic, so that it can assist the daily life of those patients with this endocrine disorder.

KEYWORDS: prolactin, adenoma, pituitary, endocrinology, hyperprolactinemia.

¹Autor principal e acadêmico de Medicina do 4º período, do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: zenatigabriel@hotmail.com

²Coautora e acadêmica de Medicina do 4º período, do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: bruna.brito94@hotmail.com

³Professor orientador e docente do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: odirlei@fag.edu.br

⁴Coautora e acadêmica de Medicina do 4º período, do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: angelare@hotmail.com

⁵Coautor e acadêmico de Medicina do 4º período, do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: fabricio.pelicioli@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

A hipófise, ou glândula pituitária, segundo Moore, é a região responsável por controlar, majoritariamente, o sistema endócrino do organismo, por ser a principal glândula de todo o corpo. Ela está localizada intra-cranialmente, na sela túrcica, do osso esfenoide. Sua localidade é muito delicada, pois em suas proximidades estão presentes várias estruturas anatômicas importantes, como a artéria carótida interna – responsável por grande parte da irrigação arterial do encéfalo – e o quiasma óptico – localidade extremamente relacionada a visão de tal indivíduo (MOORE, 2009) (MACHADO, 1998).

O termo “tumor” se refere, basicamente, a um aumento excessivo de tecido em uma determinada área reduzida, podendo comprimir estruturas próximas e lesão de outras células saudáveis, conforme sugere Dantas. Caso esse tumor seja benigno, ou seja, não sofre metástase, ele é denominado de adenoma. Ainda segundo o mesmo autor, a hipófise é dividida em adeno-hipófise e neuro-hipófise. A hipófise anterior é composta por vários tipos celulares, onde cada um é responsável pela produção de determinados hormônios, como os lactotrópos, somatotrópos e gonadotrópos. Seguindo tal linha de raciocínio, um adenoma hipofisário ocorre, quando há um aumento excessivo de tecidos e células dentro da hipófise, atingindo esse aglomerado de células com suas respectivas funções. Embora a região hipofisária seja extremamente delicada – principalmente devido à proximidade quiasmática-, tumores em tal região possui uma taxa de metástase relativamente baixa, ficando restrita a tal localidade (DANTAS, 2009) (RIBEIRO, 2014).

Esse adenoma então gerado anteriormente poderá, ou não, causar uma alteração na produção hormonal da glândula pituitária, sendo classificados, respectivamente, como adenoma funcional e não-funcional. Desse modo, um adenoma funcional poderá gerar uma problemática, de maneira a influenciar na homeostase de todo sistema endócrino e, por conseguinte, todo o organismo do paciente (FERREIRA, 2005).

Neste estudo, os pesquisadores têm como objetivo, por meio de uma revisão bibliográfica, qualitativa e descritiva, analisar alguns aspectos fisiopatológicos do hiperprolactinoma, além de seu tratamento. Sendo assim, tem-se como justificativa abordar esse tema já que, com o devido conhecimento sobre tal assunto, a prevenção e o correto e prévio tratamento podem auxiliar no cotidiano de portadores de macroadenomas hipofisários, visto que o sistema endócrino é um regulador direto de todo o organismo e, de maneira mais futura e complexa, de todo o âmbito social em que esse indivíduo está inserido.

2. REFERENCIAL TEÓRICO OU FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Características tumorais

Os tumores, independentemente de em que região ou órgão do corpo acometa, são uma das maiores preocupações quando se trata em doenças com uma alta taxa de mortalidade que ainda não se há uma cura, mas apenas tratamento que tem variada taxa de eficácia dependendo da reação de cada organismo. Apesar de diagnósticos estarem sendo feitos mais precoce que a alguns anos atrás e de o tratamento para essa doença ter avançado consideravelmente, os casos de morte causados pelos tumores tem aumentado nos últimos anos, sendo que o total de mortes segue crescendo segundo pesquisas da OMS (Organização Mundial da Saúde) o câncer, um tipo de tumor, causa anualmente mais de 8 milhões de mortes pelo mundo, além de serem diagnosticados mais de 14 milhões de novos casos nesse mesmo período e em 2015 são esperados, para o Brasil, mais de 576 mil novos casos de câncer (OMS, s/s).

Um tumor pode ser de dois tipos os malignos, também chamados de câncer, onde há metástase para o restante dos sistemas e os benignos. Ele é caracterizado por ser uma doença causada por uma desordem celular que pode afetar o organismo de varias formas: ocasionando o funcionamento incerto de um órgão específico, podendo ser tanto hiperestimulado quanto inibidos; em alguns casos ele só está presente no individuo não ocasionado nenhum problema á curto prazo; pode afetar somente um membro do corpo ou até mesmo comprometer todo o organismo causando insuficiências em múltiplos sistemas (GEENSPAN; GARDNER, 2010).

Essa desordem celular pode ocorrer por inúmeros fatores que podem ser tanto intrínsecos, de ordem genética, quanto extrínsecos, causas externas que levam ao mau funcionamento celular como a radiação, drogas ou um trauma sem o devido tratamento. Todos esses fatores causam, de alguma forma ainda desconhecida pelas pesquisas atuais, uma alteração no ciclo celular que antes era nascer, exercer sua função no corpo, e morrer dando lugar a uma nova célula. Dessa forma, ao invés da célula seguir corretamente seu ciclo, antes que ocorra a morte de uma célula especifica surgi outra tentando ocupar seu lugar e assim por diante, criando um aglomerado celular que não deveria existir em um corpo saudável e que na maioria das vezes acarreta o funcionamento improprio do organismo (FERREIRA, 2005).

Cada tumor – dependendo de em que região do corpo ele está, que órgão esta comprometendo, qual o risco de metástase e inúmeros outros fatores que dependem de cada caso – recebe um tratamento específico que geralmente é quimioterápico ou cirúrgico. O tratamento quimioterápico consiste em pequenas doses de radiação as quais o paciente é exposto com o intuito de matar as células tumorais, já o tratamento cirúrgico é a retirada da massa tumoral indicado geralmente quando ainda não há metástase, geralmente é bem complicada pelos tumores serem altamente vascularizado devido aos fatores angiogênicos produzidos pelas células tumorais (FERREIRA, 2005).

2.2 Fisiopatologia dos tumores hipofisários

A adenohipófise ou hipófise anterior, formada por tecido epitelial, possui vários tipos celulares, sendo eles os corticotropos, secretores do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), os gonadotrópos, secretores dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH), os somatotrópos, secretores do hormônio do crescimento (GH), os tirotropos, secretores do hormônio estimulador da tireóide (TSH) e as células lactotropos ou mamotropos, que secretam a prolactina (PRL) (BARBOSA-COUTINHO, 1989) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Em hipófises normais, os lactotropos constituem 15% a 25% das células presentes funcionais. Essas células ficam localizadas predominantemente nas asas laterais posteriores da adenohipófise. O número de lactotropos não muda com a idade, porém em casos de gestação eles podem sofrer hiperplasia, ou seja, aumentar de tamanho para que a produção de prolactina seja maior (BARBOSA-COUTINHO, 1989).

O gene que codifica a PRL está localizado no cromossomo 6². Vários estímulos podem influenciar a produção de PRL, como a acetilcolina, glutamato, peptídios opióides, histamina e estrogênio. Essas substâncias agem sobre neurônios dopaminérgicos e estes estimulam a produção de ácido gama-aminobutírico (GABA) e de dopamina na região da eminência média, que por sua vez, atinge os receptores dos lactotrofos na adenohipófise. Além desses, a serotonina pode influenciar o núcleo paraventricular a produzir TRH, ocitocina e peptídio intestinal vasoativo (VIP) e estes chegarem a eminência média e também estimularem os lactotropos. Contudo, enquanto a dopamina inibe a produção de prolactina e, portanto, é considerada o principal hormônio inibidor de prolactina (PIH), a serotonina estimula a sua produção. Disfunções da dopamina hipotalâmica ou de

seus receptores hipofisários podem levar à hiperprolactinemia e a alterações reprodutivas, além de induzir um adenoma hipofisário (GLEZER; BRONSTEIN, 2014)(JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008)..

A dopamina é sintetizada nos axônios dos neurônios túbero-infundibulares e liberada na circulação porta-hipofisária atingindo os receptores dos lactotrofos específicos, D2, localizados em suas membranas. O receptor D2 atua acoplada a proteína G inibitória e, quando ativado, reduz os níveis de AMPc intracelular, passando a produzir o hormônio inibidor da prolactina, impedindo que os lactotrofos produzam PRL (MUSOLINO, 2005).

“Em alguns tecidos-alvo, como os lactotrófos hipofisários, as vias de transdução de sinal, além de resultarem em alterações na expressão e secreção da PRL, levam a alterações no crescimento e diferenciação celular” (MUSOLINO, 2005).

Além de controlar a secreção da PRL, ela está envolvida na sinalização intracelular que estimula a inibição da proliferação dos lactotrofos, como é o caso de alguns tipos de adenomas hipofisários. Outras substâncias desempenham um papel inibitório secundário, como o GABA, a somatostatina e calcitonina (GLEZER; BRONSTEIN, 2014).

“Vários mecanismos intracelulares de sinalização estão envolvidos nesses processos, tais como: inibição da adenilato ciclase e da MAPK, ativação de fosfatases, aumento dos canais de potássio voltagem-dependente e diminuição dos canais de cálcio voltagem-dependente.” (JUNIOR; GADELHA, s/d)

Assim como há um efeito inibitório sobre a prolactina, há também um efeito inibitório sobre o hormônio inibidor de prolactina (PIF), ou seja, o que acarreta em uma liberação de prolactina que pode ser não controlada. Esses agentes podem ser tumores ou hormônios liberadores de prolactina (PRF). Os PRF mais importantes são o TRH, a ocitocina e o VIP, cuja produção é estimulada pelo neurotransmissor serotonina. Os tumores atuam inibindo a síntese do PIF, fazendo com que o eixo hipotalâmico-hipofisário permaneça intensamente ativo e produtor de prolactina (JUNIOR; GADELHA, s/d).

A PRL liga-se a um receptor do tipo citocina encontrado em superfícies celulares de mamas, hipófise, fígado, córtex adrenal, rins, próstata, ovários, testículos, intestino, epiderme, ilhotas pancreáticas, pulmões, miocárdio, cérebro e linfócitos. Esse receptor possui um domínio extracelular, um transmembrana e um intracitoplasmático, sendo que a PRL liga-se a dois receptores desses no domínio extracelular, causando a dimerização do mesmo. Isso ativa a JAK2 (Janus family of tyrosine kinase tipo 2), cuja função é fosforilar o receptor e se autofosforilar em várias tirosinas (JUNIOR; GADELHA, s/d).

As tirosinas fosforiladas formam sítios de ligação para proteínas sinalizadoras, dentre elas as STATs 1 a 5 (signal transducers and activators of transcription tipos 1 a 5), que também são fosforiladas pelas JAK2 e, por isso, passam a transcrever proteínas no núcleo celular que formarão a prolactina. É importante que o sistema JAK-STAT seja desativado no momento correto pela degradação dos receptores e pela defosforilação das tirosinas, pois se isso não ocorrer, a produção será descontrolada e ininterrupta. Em altas concentrações, a PRL pode saturar o receptor e impedir nova dimerização. Os hiperprolactinomas hipofisários impedem essa parada do sistema JAK-STAT, levando a uma produção descompensada do hormônio prolactina (BARBOSA-COUTINHO, 1989) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

A secreção da PRL também é regulada por fatores autócrinos e parácrinos intrahipofisários, mediados pelas substâncias galanina, VIP, angiotensina II, EGF, bFGF, GnRH e IL-6, como citam Junior e Gadelha: “A neuroregulação da PRL é multifatorial, estando sob um complexo sistema regulador duplo, que envolve um controle tanto inibidor como estimulador pelo sistema hipotalâmico-hipofisário, por via neuroendócrina, autócrina ou parácrina” (JUNIOR, s/d).

A PRL atua em pulsos, de 4 a 14 a cada 24 horas, sendo as maiores secreções encontradas no período da manhã. Isso ocorre porque um tônus dopaminérgico, deflagrado pela luz da manhã, é um dos mecanismos neuroendócrinos mais potentes envolvidos nesse ritmo circadiano. As principais ações da PRL estão relacionadas aos processos reprodutivos. Acredita-se que na glândula mamária, a PRL age influenciando a produção de leite ao produzir as proteínas necessárias, lactose e lipídios. O hormônio também inibe a produção de estrógeno, fato esse que em mulheres desencadeia, quando em excesso de PRL, galactorrêia, redução da libido e amenorreia (GUYTON; HALL, 2011)

2.3 Tratamento de neoplasias hipofisárias

Nos pacientes com adenomas secretores de prolactina (prolactinomas), o tratamento é inicialmente clínico, com boa resposta em mais de 80% dos casos. Os medicamentos utilizados são a bromocriptina, o lisuride e a cabergolina, em doses progressivas até a obtenção da normalização da prolactina e redução do volume do adenoma hipofisário (GEENSPAN, 2010)

A cabergolina, a bromocriptina e o lisuride são derivados dopaminérgico do ergot, que apresenta uma potente e prolongada atividade redutora de prolactina (PRL). Tais drogas atuam por estimulação direta dos receptores dopaminérgicos D2 da hipófise lactotrófica, inibindo assim a

secreção de PRL. Em ratos, os compostos diminuem a secreção de PRL em doses orais de 3 a 25 mcg/kg, e in vitro na concentração de 45 pg/mL. Além disso, esses medicamentos exercem um efeito dopaminérgico central, via estimulação de receptor D2, em doses orais mais altas que as eficazes na redução dos níveis séricos de PRL. O efeito redutor de PRL de longa duração é provavelmente devido à sua longa persistência no órgão alvo, conforme sugerido pela eliminação lenta da radioatividade total da hipófise após uma dose única oral em ratos ($t_{1/2}$ de aproximadamente 60 horas). (BRUNTON, 2007)

Os efeitos farmacodinâmicos da cabergolina, da bromocriptina e do lisuride foram estudados em voluntários saudáveis, mulheres puérperas e pacientes hiperprolactinêmicos. Após administração oral única de cabergolina (0,3 a 1,5 mg), bromocriptina (2,5 a 3,0 mg) e lisuride (0,2 a 0,4 mg) uma redução significativa nos níveis séricos de PRL foi observada em cada uma das populações estudadas. O efeito é imediato (dentro de 3 horas após a administração) e persistente (até 7 a 28 dias em voluntários saudáveis e pacientes hiperprolactinêmicos, e até 14 a 21 dias em mulheres puérperas). O efeito redutor de PRL é relacionado à dose quanto ao grau do efeito e à duração da ação (GARDNER, 2010) (BRUNTON, 2007).

Em situações nas quais não se alcançam esses objetivos, pode ser indicada a cirurgia transesfenoidal para ressecção do adenoma. O acesso endonasal transesfenoidal com auxílio do microscópio ou endoscópio é a cirurgia mais moderna para este tipo de doença e é realizada pelo neurocirurgião em conjunto com o otorrinolaringologista. A incisão, ou corte, é feito dentro do nariz, ou seja, não fica aparente. Através deste acesso minimamente invasivo, retira-se uma pequena quantidade de mucosa e osso para acessar a sela túrcica e conseqüentemente a hipófise. A cirurgia é realizada com anestesia geral e dura cerca de 2 a 3 horas. A recuperação da cirurgia é muito rápida, cerca de 48h, no entanto, o paciente precisa, algumas vezes ficar internado no hospital por alguns dias para checar o funcionamento dos hormônios hipofisários no pós-operatório (ROCA, 2014).

A cirurgia deve ser realizada nos casos de apoplexia hipofisária, ou seja, quando há sangramento do tumor, e quando há déficit neurológico, geralmente presente nos tumores volumosos. Quando não se consegue o tratamento clínico dos tumores hipofisários, a cirurgia também pode ser indicada pelo neurocirurgião. A cirurgia através do crânio pode ser necessária em alguns casos, mas é mais frequente quando o tumor não é um adenoma, e sim um meningioma, craniofaringeoma, metástase ou outro. (ROCA, 2014)

3. METODOLOGIA

Essa revisão bibliográfica, qualitativa e descritiva, se baseou em jornais e periódicos, revistas científicas, livros e artigos da área da saúde, mais especificamente aqueles relacionados a endocrinologia, tendo por objetivo analisar a fisiopatologia e o tratamento do macroadenoma hipofisário funcional. Além disso, foram utilizadas algumas plataformas virtuais para a síntese desse artigo, como o SciELO e MEDLAINE. Ademais, a técnica para a investigação dos dados aqui expostos levou em consideração a leitura e reconhecimento do material bibliográfico, de modo seletivo e interpretativo.

4. ANÁLISES E DISCUSSÕES

O presente artigo descreveu o conhecimento adquirido através de revisão bibliográfica sobre o mecanismo fisiopatológico e do tratamento da hiperprolactinemia secundária a adenomas hipofisários funcionais. Apesar do mecanismo de gênese desse adenoma não estar totalmente esclarecido – e a prevenção não ser totalmente possível -, os resultados e consequências do mesmo puderam ser devidamente esmiuçados, graças aos dados analisados nesse estudo, de modo que os objetivos foram alcançados.

Durante a evolução da pesquisa foi notado que nas referências mais antigas em relação com as mais atuais, o mecanismo geral em que os autores tratam o tema não diferem. Contudo, os trabalhos mais recentes demonstram maiores descobertas sobre o tema, o que nos sugere, portanto, que a pesquisa nunca deve cessar, para o bem daqueles que já são e aqueles que podem vir a ser portadores dessa patologia.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo alcançou seu objetivo, de maneira geral, a reunir informações úteis ao se relacionar a fisiopatologia e o tratamento de macroadenomas hipofisários funcionais. Com isso, indubitavelmente, um conhecimento maior foi adquirido, o que nos possibilita a aumentar o êxito no devido, correto e sensato tratamento da hiperprolactinemia secundária a macroadenoma hipofisário, o que pode propiciar uma melhora na qualidade de vida dos portadores dessa patologia.

Além disso, se dá por sugestão, e como esperança, que novos estudos acerca o tema sejam lançados, principalmente aqueles envolvendo o surgimento dessa neoplasia intra-craniana. Dessa maneira, um grande avanço na área da endocrinologia será alcançada, visto que a prevenção dessa patologia será cada vez mais eficiente.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA-COUTINHO, Lígia M. et al. Adenomas da hipófise: estudo imuno-histoquímico de 167 casos. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 308-312, Sept. 1989. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1989000300010&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Oct. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise da Situação de Saúde. **Sistema de informações sobre mortalidade (SIM)**. Brasília, DF: MS, 2013. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 10 out. 2015.
- BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007.
- FERREIRA, Jane Eyre Alves et al. Caracterização clínica e imunoistoquímica dos adenomas clinicamente não-funcionantes de hipófise: clinical features and immunohistochemistry. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** São Paulo V. 63, n. 4, p. 1070-1078, Dec. 2005. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004282X2005000600029&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Oct. 2015.
- GEENSPAN, Francis; GARDNER, David. **Endocrinologia Básica e Clínica**. 7.ed. AMFH Editora Ltda, 2004. Reimpressão 2010.
- GLEZER, Andrea; BRONSTEIN, Marcello D.. Prolactinoma. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 118-123, Mar. 2014. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302014000200118&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Oct. 2015.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.



JÚNIOR, José Maria Soares e GADELHA, Mônica et al. Hiperprolactinemia: fisiologia da prolactina. Fascículo 1.

Documentação & Informática Médica. Sem ano, sem volume, p. 1-10.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica.** 11. ed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

MACHADO, A. B. M.. **Neuroanatomia Funcional.** 2. ed.. São Paulo: Atheneu, 1998.

MUSOLINO, Nina R.C.; PASSOS, Vanessa Q.. Prolactinomas resistentes a agonistas dopaminérgicos: diagnóstico e manejo. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 49, n. 5, p. 641-650, Oct. 2005

NETTER, Frank H.. **Atlas de Anatomia Humana.** 2ª ed.. Porto Alegre: Artmed, 2000.

RIBEIRO, Breno Barreto et al. Macroadenoma hipofisário: alterações campimétricas visuais. **Rev. bras.oftalmol.**, Rio de Janeiro , v. 73, n. 2, p. 120-122, Apr. 2014. Available from

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802014000200120&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Oct. 2015.

ROCA, M. C. M.; MORILLO, M. G. **Manual para o médico generalista.** 2.ed. 2012.

TELLA JR, Oswaldo Inácio et al . Prolactinomas: Aspectos neurocirúrgicos. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** São Paulo , v. 60, n. 1, p. 106-112, Mar. 2002. Available from

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004282X2002000100019&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Oct. 2015.