



**Lauren Gonçalves Reck de Oliveira**

**“EFEITO GANCHO DE ALTA DOSE” EM PROLACTINOMA – UM RELATO DE CASO**

Santa Maria - RS

2019

**Lauren Gonçalves Reck de Oliveira**

**“EFEITO GANCHO DE ALTA DOSE” EM PROLACTINOMA – UM RELATO DE CASO**

Trabalho Final de Graduação (TFG) apresentado ao Curso de Medicina - Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana – UFN, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Fontoura Pereira

Santa Maria – RS

2019

Lauren Gonçalves Reck de Oliveira

**“EFEITO GANCHO DE ALTA DOSE” EM PROLACTINOMA – UM RELATO DE CASO**

Trabalho Final de Graduação (TFG) apresentado ao Curso de Medicina - Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana – UFN, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

---

Prof. Dr. Luiz Alberto Fontoura Pereira – Orientador (UFN)

---

Prof. Dr. Rafael Vaz Machry (UFN)

---

Prof. Dr. Fábio Pascotto De Oliveira (UFN)

Aprovado em ..... de ..... de .....

## RESUMO

Os prolactinomas são os tumores secretores de hormônio mais comuns da hipófise. A maior parte dos prolactinomas em homens são macroadenomas. Os sintomas clínicos em homens são tardios, constituindo-se geralmente de sintomas compressivos como cefaleia e/ou perda de campo visual, podendo ainda ocorrer sintomas como perda da libido e impotência. Os prolactinomas costumam responder muito bem à terapia com os agonistas dopaminérgicos, e o tratamento cirúrgico é reservado para pacientes que não toleram ou não respondem ao tratamento farmacológico. Tumores muito grandes que produzem quantidades muito elevadas de prolactina são altamente sugestivos de prolactinoma e, nestes casos, deve-se atentar ao “efeito gancho de alta dose”, que resulta em níveis falsamente baixos de prolactina, podendo levar o paciente à uma cirurgia desnecessária. O presente relato de caso revela um paciente do sexo masculino, 24 anos, com sintomas compressivos e de hiperprolactinemia, diagnosticado com um macroadenoma, com níveis falsamente baixos de prolactina, inicialmente encaminhado ao neurocirurgião, e ilustra a importância da percepção do “efeito gancho” nestes casos.

**Palavras-chave:** Hipófise, Prolactinoma, Macroadenoma, “Efeito Gancho”, Prolactina.

## ABSTRACT

Prolactinomas are the most common hormone secreting tumors of the pituitary gland. Most prolactinomas in men are macroadenomas. The clinical symptoms in men are delayed, constituting generally of compressive symptoms like headache and/or loss of visual field, symptoms like loss of the libido and impotence may occur. Prolactinomas usually respond very well to dopaminergic agonist therapy, and surgical treatment is reserved for patients who do not tolerate or do not respond to pharmacological treatment. Very large tumors that produce very high amounts of prolactin are highly suggestive of prolactinoma and in these cases the "hook effect" should be considered, which results in falsely low levels of prolactin, which may lead the patient to unnecessary surgery. The present case report reveals a 24-year-old male patient with compressive symptoms and hyperprolactinemia, diagnosed with a macroadenoma, with falsely low levels of prolactin, initially referred to the neurosurgeon, and illustrates the importance of the perception of the "hook effect" in these cases.

**Keywords:** Pituitary gland, Prolactinoma, Macroadenoma, "Hook Effect", Prolactin.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBEJETIVOS .....	6
2.1 Objetivo Geral .....	6
2.2 Objetivos Específicos .....	6
3. RELATO DE CASO .....	7
4. REVISÃO DA LITERATURA .....	8
5. DISCUSSÃO .....	15
6. CONCLUSÃO .....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	21
BIBLIOGRAFIA .....	23
ANEXO A – Termo de Confidencialidade.....	24
ANEXO B - Modelo de Termo de Consentimento Informado.....	26

## 1 INTRODUÇÃO

Os prolactinomas são os tumores secretores de hormônio mais comuns da hipófise e ocorrem com mais frequência em mulheres do que em homens. Entretanto, cerca de 70% dos prolactinomas que ocorrem em homens são do tipo macroadenomas. Os sintomas clínicos em homens, diferente das mulheres, são tardios, e geralmente constituem-se de sintomas compressivos da massa tumoral como cefaleia e/ou perda de campo visual, podendo ainda ocorrer sintomas decorrentes da hiperprolactinemia como perda da libido e impotência. Os objetivos da terapia em homens são reduzir a prolactina sérica (PRL), além de restaurar função gonadal e hipofisária e diminuir o tamanho do tumor. Os prolactinomas são singulares no sentido de que costumam responder muito bem à terapia medicamentosa com os agonistas dopaminérgicos, com redução rápida do tamanho do tumor e melhora dos sintomas compressivos. A cirurgia transesfenoidal, radiocirurgia e radioterapia são reservadas para pacientes que não toleram ou não respondem ao tratamento farmacológico. Tumores hipofisários muito grandes, que produzem quantidades muito elevadas de prolactina ( $> 5000$  mU/l ou 235 ng/ml), são altamente sugestivos de prolactinoma. Entretanto ao solicitar a dosagem de prolactina neste tipo de tumor, deve-se atentar ao “efeito gancho de alta dose”, responsável pela prolactina falsamente baixa no ensaio imunorradiométrico, podendo levar o paciente a uma cirurgia desnecessária.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo relatar o caso de um paciente masculino com macroprolactinoma e presença de “efeito gancho de alta dose”.

### 2.2 Objetivos Específicos

Realizar revisão bibliográfica sobre os temas “prolactinoma” e “efeito gancho”, correlacionando com os achados na história do sujeito deste trabalho.

Descrever a importância da diluição nos ensaios imunoradiométricos no diagnóstico e no desfecho dos pacientes, evitando assim possíveis intervenções cirúrgicas desnecessárias.

### 3 RELATO DE CASO

I.A.F., masculino, 24 anos, taxista, residente em Santa Catarina (SC), trabalha na profissão desde os 18 anos sem nenhuma intercorrência.

Há 10 dias do momento da consulta, envolveu-se em acidente automobilístico por não visualizar outro veículo no trânsito.

Na consulta com oftalmologista foi identificada perda visual e comprometimento do campo visual.

Realizou tomografia computadorizada (TC) de crânio que revelou macro tumor de hipófise.

As dosagens hormonais mostravam TSH normal, FSH abaixo do valor de referência (VR), LH abaixo do VR, testosterona 100 ng (VR sexo masculino > 320 ng) e prolactina 4 ng/ml (VR 2-20 ng/ml).

O paciente foi encaminhado pelo neurocirurgião para avaliação, relatando sempre ter tido escassos pelos corporais e barba, além de pouca libido e atividade sexual reduzida.

Valor da prolactina após diluição (1:100): 2800 ng/ml.

Após 60 dias do início do tratamento com Cabergolina 0,5 mg 3x por semana apresentou prolactina: 621 ng/ml e testosterona: 192 ng /dl.

Após 120 dias de tratamento, mantendo Cabergolina 0,5 mg 3x por semana apresentou prolactina: 132 ng/ml e testosterona: 280 ng /dl.

Após a última consulta, em razão da distância – paciente reside em Santa Catarina – foi encaminhado para dar continuidade ao tratamento em Chapecó – SC.



#### 4 REVISÃO DA LITERATURA

Produzido pelas células lactotróficas da hipófise anterior (adenohipófise), a prolactina (PRL) é um hormônio cuja principal função é a indução e manutenção da lactação. Sua regulação é feita pelo hipotálamo, que exerce influência inibitória por meio da liberação da dopamina, cuja ação se faz predominantemente nos receptores D2 dos lactotrofos<sup>11</sup>.

A PRL humana é um hormônio heterogêneo e suas principais formas de circulação são um monômero, um dímero, e a forma de alto peso molecular – a *big big prolactin*, conhecida como macroprolactina. A forma mais comum circulante em indivíduos normais e de pacientes com prolactinoma é a forma monomérica, correspondendo a um total de 80 a 90% da PRL no soro destes indivíduos<sup>10</sup>.

A hiperprolactinemia é definida como condição clínica em que há uma elevação dos níveis séricos da prolactina acima dos valores de referência estabelecidos por determinado laboratório e estes são fortemente dependentes do método utilizado. A hiperprolactinemia pode ser assintomática como em causas fisiológicas ou, nas causas patológicas, ser sintomática manifestando-se com dores de cabeça, efeitos compressivos, galactorréia, distúrbio menstrual, infertilidade, diminuição da libido entre outros<sup>5</sup>.

Podemos distribuir as possíveis causas de hiperprolactinemia em três categorias principais: fisiológicas, farmacológicas e patológicas<sup>10</sup>. Em mulheres em idade reprodutiva, a avaliação de hiperprolactinemia sempre deve iniciar com a investigação de causas fisiológicas, sendo as principais delas a gravidez e a amamentação<sup>12</sup>. Outros fatores como estresse, exercício e sono também estão relacionados com a liberação de fatores liberadores de PRL e sua consequente elevação<sup>10</sup>.

O hipotireoidismo primário, ocasionalmente, apresenta elevação importante de PRL (em cerca de 40% dos pacientes) em decorrência da elevação do hormônio tireostimulante (TRH), bem como a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), levando à hiperprolactinemia em cerca de 30% dos pacientes<sup>11</sup>. Insuficiência renal e/ou hepática também podem ser causas patológicas de hiperprolactinemia<sup>12</sup>.

Os fármacos relacionados à uma possível elevação de PRL são os neurolépticos (fenotiazinas, butirofenonas, risperidona, sulpirida), antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), anti-hipertensivos (verapamil, reserpina, metildopa), medicamentos de ação gastrointestinal (domperidona, metoclopramida), mais raramente, por inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e contraceptivos orais<sup>11</sup>. Os sintomas referentes à hiperprolactinemia causada por fármacos é semelhante à causada por prolactinomas, exceto pelos sintomas compressivos<sup>12</sup>.

A secreção de prolactina sofre controle inibitório pela dopamina hipotalâmica, desta forma, patologias que alterem este mecanismo podem levar à hiperprolactinemia, por exemplo, tumores que não sejam adenomas hipofisários, distúrbios inflamatórios, como a hipofisite linfocítica, cistos que interfiram no transporte de dopamina ao pedúnculo hipofisário (cisto de Rathke), ou medicamentos que levem à secreção anormal de dopamina hipotalâmica<sup>12</sup>. Um peptídeo presente no precursor do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), denominado peptídeo associado à gonadotrofina (GAP) e o ácido gama-aminobutírico (GABA) foram encontrados como inibidores da secreção de PRL em animais e estudos em humanos, mas o seu significado fisiológico não é claro<sup>6</sup>.

Tumores e outros distúrbios hipotalâmicos e hipofisários estão entre as causas patológicas de hiperprolactinemia. O adenoma hipofisário é mais frequentemente representado pelos prolactinomas, sendo estes as principais causas de hiperprolactinemia dentre as causas patológicas<sup>6</sup>.

O diagnóstico diferencial de tumores na base do crânio inclui meningiomas, neurinomas, gliomas, carcinomas metastáticos, cordomas, epidermóides, adenomas e raramente outros tumores. Até 10% de todos os tumores cerebrais são adenomas derivados da região anterior lobo hipofisário. Os prolactinomas correspondem a cerca de 20 a 30 % dos adenomas hipofisários<sup>2</sup>.

Adenomas hipofisários são classificados de acordo com seu tamanho e tipo de secreção hormonal. Quando a atividade dos tumores não é acompanhada de secreção anormal de hormônio, estes são denominados adenomas “silenciosos”, e tendem a ser mais agressivos do que os verdadeiramente inativos. Também sugere apresentação mais invasiva a presença de erosão da parede selar e invasão de seio cavernoso<sup>4</sup>.

Dentre os sintomas mais comuns dos adenomas hipofisários estão a secreção hipofisária inadequada e os déficits no campo visual. Sintomas menos específicos também podem ocorrer, como dor de cabeça e tênues sinais de deficiência hormonal hipofisária com hipofunção de órgão endócrino periférico caracterizada por amenorreia, perda de libido e letargia. Paralisia de nervos cranianos, epilepsia, hidrocefalia e rinorreia do líquido cefalorraquidiano (LCR) podem ocorrer, porém são mais raros<sup>4</sup>.

Os prolactinomas são mais frequentemente vistos em mulheres do que em homens. A maioria dos tumores hipofisários secretores de prolactina em homens são macroprolactinomas (aproximadamente 70%). Há ainda uma variação de acordo com o tamanho do tumor: a razão mulher/homem, para os microprolactinomas (< 10mm), é de 10:1. Já nos macroprolactinomas (>1cm) é de 1:1<sup>7</sup>.

Nas mulheres, a hiperprolactinemia causa distúrbios menstruais e galactorreia, o que geralmente leva a um diagnóstico precoce, quando o adenoma ainda é pequeno. Por outro lado, nos homens, sinais clínicos de hiperprolactinemia muitas vezes são sutis, podendo não serem percebidos em um primeiro momento e, portanto, o risco de desenvolver macroprolactinomas grandes ou gigantes é maior<sup>2</sup>.

Os sintomas clínicos em homens geralmente ocorrem como resultado do efeito de compressão pela massa tumoral (anomalias no campo visual e/ou cefaleias), já que a maioria desenvolve macroprolactinomas, juntamente com sintomas resultantes da hiperprolactinemia (impotência e diminuição da libido) associados ou não ao hipopituitarismo<sup>7</sup>.

*Iglesias e colaboradores* mostram que a maioria (aproximadamente 80%) dos prolactinomas em homens são macroprolactinomas (prolactinomas gigantes, aproximadamente 30%), com média de idade de apresentação de 40 anos. No estudo, concluíram ainda que sintomas clínicos na apresentação dependem do tamanho do tumor, efeitos de massa tumoral (cefaleia e alterações visuais) em macroprolactinomas, e os derivados da hiperprolactinemia (impotência e diminuição libido) em microprolactinomas. O envolvimento da função hipofisária é mais comumente associado a macroprolactinomas<sup>7</sup>.

Os macroprolactinomas (> 1cm) são comumente diagnosticados por níveis elevados de prolactina, porém macroadenomas não secretores podem levar a hiperprolactinemia por lesões

pituitárias ou compressão da haste hipofisária, o que pode levar a incerteza diagnóstica. No que concerne aos prolactinomas gigantes (> 4cm), o diagnóstico tende a ser mais simples já que os níveis de PRL correlacionam-se com o tamanho do tumor, levando a níveis de PRL bem acima do nível de incerteza<sup>2</sup>. Nesse sentido, um valor de prolactina > 5000 mUI/l (235 ng/ml) é altamente sugestivo de macroprolactinoma<sup>4</sup>.

Um macroprolactinoma produzindo concentrações relativamente baixas de PRL (2000-4000 mUI/l ou 94 ng/ml – 188 ng/ml) pode ser indistinguível de um adenoma endocrinologicamente inativo comprimindo o pedúnculo hipofisário. Os análogos da dopamina reduzem a hiperprolactinemia em ambos os casos e o acompanhamento cuidadoso é necessário a longo prazo afim de identificar diferenças, como a redução lenta do tamanho do tumor, no caso dos adenomas endocrinologicamente inativos. Neste cenário, um certo grau de incerteza quanto ao diagnóstico seria mais aceitável do que uma cirurgia potencialmente desnecessária<sup>4</sup>.

Os prolactinomas são tumores singulares, pois a terapia farmacológica provoca a rápida diminuição da massa tumoral e melhora a sintomatologia, mesmo nos tumores muito grandes<sup>12</sup>. A grande maioria, microprolactinomas e macroprolactinomas, respondem a agonistas do receptor de dopamina derivados da ergotamina como cabergolina e a bromocriptina<sup>2</sup>.

No geral a cabergolina apresenta perfil de efeitos colaterais mais satisfatórios que a bromocriptina. Psicoses e reações fibróticas (fibrose da valva mitral), clinicamente significativas são raras<sup>4</sup>. O risco de valvopatia foi associado com doses altas e maior tempo de duração do tratamento com agonistas dopaminérgicos, e o seu mecanismo foi relacionado à estimulação de receptores 5-HT, levando à proliferação de fibromioblastos<sup>13</sup>. Embora não sejam teratogênicos, estes fármacos não devem ser usados durante a gravidez<sup>4</sup>.

A duração apropriada do tratamento com agonista dopaminérgico é incerta, porém, de acordo com estudos, pacientes com pelo menos 2 anos de terapia antes da retirada do fármaco e nenhum tumor visível na ressonância nuclear magnética (RNM) tiveram a maior probabilidade de níveis normais sustentados de PRL. Para muitos pacientes com macroprolactinomas, tumores extrasselares ou hiperprolactinemia persistente durante a terapia, a cessação do tratamento é desaconselhável<sup>12</sup>.

Em homens e mulheres pré-menopáusicas, caso os níveis de hormônios reprodutivos permaneçam baixos e com persistente hiperprolactinemia, mesmo após o tratamento com dose máxima de agonistas da dopamina, terapia de reposição com esteroides gonadais pode ser necessária<sup>12</sup>.

Ao contrário dos macroadenomas, ou em situações como microadenoma em crescimento, infertilidade, galactorreia persistente, ginecomastia, deficiência de testosterona, oligoamenorreia ou amenorreia, acne, hirsutismo, em que o tratamento é com frequência indicado, os microadenomas nem sempre requerem tratamento, os níveis de PRL podem ser monitorados e RNM pode ser usada para acompanhar o tamanho do tumor. Estudos mostraram pequeno crescimento em apenas cerca de 20% dos pacientes com microadenomas<sup>12</sup>, e dados de várias séries de pacientes com microadenomas acompanhados por longos períodos sem tratamento mostram que o risco de progressão para macroadenoma é de apenas sete por cento<sup>6</sup>, o que justificaria a conduta expectante.

A terapia cirúrgica para prolactinomas é indicada nos casos de aumento do tamanho do tumor apesar da terapia ideal, apoplexia hipofisária, incapacidade de tolerar a terapia com agonista da dopamina, macroadenoma resistente a agonista de dopamina, microadenoma resistente a agonista de dopamina em uma mulher que busca fertilidade, compressão quiasmática persistente, prolactinoma cístico sem resposta ao tratamento farmacológico, macroadenoma nas proximidades de quiasma óptico, vazamento de líquido cefalorraquidiano durante a administração de agonista dopaminérgico, ou ainda, macroadenoma em um paciente com uma condição psiquiátrica para a qual os agonistas dopaminérgicos são contra-indicados<sup>12</sup>.

Ao optar-se pelo tratamento cirúrgico de um macroprolactinoma deve-se levar em consideração o tamanho, o grau de invasão e a localização do tumor. Quando estes tumores apresentam expansões supra-selares simétricas, a via transesfenoidal é eficaz e possui baixa morbimortalidade. Quando apresentam crescimento multidirecional e/ou expansão superior, tornando-se inacessíveis pela via transesfenoidal, deve-se optar pela via transcraniana. Neste caso, a via orbitozigomática é segura e efetiva para a remoção destas lesões<sup>13</sup>.

No caso de outros tumores hipofisários e selares que não os prolactinomas, a cirurgia é o procedimento indicado como terapia de primeira linha. Portanto, a precisão na determinação do valor da PRL sérica é de extrema importância na distinção de prolactinomas de outras massas

hipofisárias ou parassellares e na escolha do tratamento. A radioterapia é usada ocasionalmente em pacientes com grandes lesões que não são candidatos para nova cirurgia e em quem tem efeitos colaterais ou não responde ao agonista da dopamina<sup>2</sup>.

Quando realizada por neurocirurgiões experientes, a taxa de mortalidade associada à cirurgia é baixa (0,2%) e complicações imediatas (vazamento de líquido cefalorraquidiano, que ocorre a uma taxa de 1,4%) são infrequentes. Porém, a recorrência da hiperprolactinemia ocorre em cerca de 80% dos pacientes com macroadenomas<sup>12</sup>.

Em adenomas hipofisários muito grandes, o laboratório deve ser especificamente solicitado a diluir a amostra de soro de prolactina para evitar o “efeito gancho de alta dose” - responsável pela prolactina falsamente baixa no ensaio imunoradiométrico de dois sítios, encontrado em até 14% casos<sup>4</sup>.

O efeito gancho (*hook effect*) caracteriza-se pela presença de níveis falsamente baixos de PRL ao se empregar imunoenaios contendo dois sítios - imunoradiométricos (IRMA), seja por quimioluminescência ou enzima-imunoenaios. Nestes ensaios dois anticorpos formam “complexos sanduíches” com o antígeno (a PRL), que são o anticorpo de fase sólida (captura) e o de fase líquida (sinalizador). Em níveis muito elevados de PRL, esta liga-se ao anticorpo de captura, porém, o excesso de PRL impede a ligação do segundo anticorpo (sinalizador), não ocorrendo a formação dos “complexos sanduíches”<sup>10</sup>.

O “efeito gancho” pode ser revelado através de uma nova dosagem da PRL após diluição do soro a 1:100. Desta forma se observará um aumento dramático do valor do hormônio. Este efeito para PRL foi inicialmente descrito em 1993, por *Comtois e cols.*, em 4 pacientes com adenomas gigantes. *Petakov e cols.* observaram o efeito em 14% dos pacientes com macroadenomas hipofisários<sup>10</sup>.

Definir a causa de hiperprolactinemia é um desafio que, se levado a cabo com êxito, auxilia de forma decisiva na escolha terapêutica correta, já que os agonistas dopaminérgicos representam a terapia de escolha para os prolactinomas, enquanto a cirurgia transesfenoidal representa a terapia de escolha para pseudoprolactinomas<sup>2</sup>.

Como demonstrado, o “efeito gancho” constitui uma armadilha diagnóstica potencial e é especialmente relevante para pacientes com prolactinomas gigantes e macroprolactinomas, nos

quais a PRL sérica deve ser extremamente alta. É de suma importância que o médico solicite ou questione o laboratório sobre a diluição em série da amostra ou forneça alguma informação clínica em relação ao tamanho do tumor<sup>2</sup>.

*Schöfl e colaboradores* sugerem que para cada paciente com um grande tumor na base do crânio, a investigação inicial inclua dosagem de PRL de forma não diluída e outra amostra diluída de 10 ou 100 vezes, a fim de diagnosticar precisamente a presença ou exclusão de um prolactinoma. Estas medidas devem evitar tratamentos agressivos desnecessários e potencialmente perigosos como cirurgia e radioterapia em pacientes em quem os tratamentos farmacológicos poderiam ser o tratamento de escolha. Em caso de dúvida, *Schöfl e colaboradores* ainda defendem que se deve iniciar a terapia com agonistas da dopamina previamente, para que ao tempo do diagnóstico final os possíveis efeitos positivos já estejam presentes, dada a sua boa tolerância e eficácia<sup>2</sup>.

A terapia farmacológica com agonistas dopaminérgicos normaliza a prolactina sérica e resulta em redução drástica no tamanho do tumor na maioria dos pacientes. A adição da cirurgia hipofisária com ou sem radioterapia (radiocirurgia) não só não oferece vantagens significativas sobre o tratamento farmacológico como também aumenta o número de complicações. Por fim, conclui-se que a longo prazo a terapia com agonistas dopaminérgicos é o melhor preditor de desaparecimento da imagem tumoral por ressonância magnética em homens com prolactinomas<sup>7</sup>.

## 5 DISCUSSÃO

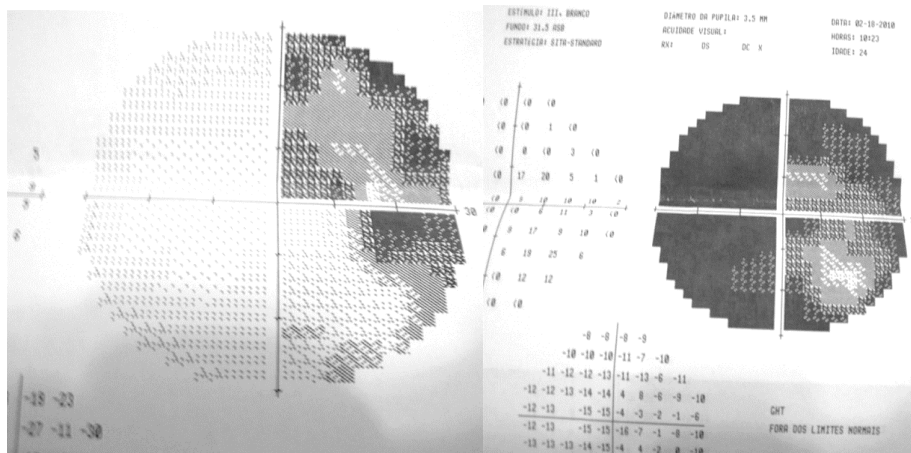
Sabe-se que os tumores secretores de hormônio mais comuns da hipófise são os prolactinomas<sup>7</sup>, sendo estes as principais causas de hiperprolactinemia patológica<sup>6</sup>. Os prolactinomas ocorrem com maior frequência em mulheres do que em homens. Quando presente em homens, os macroprolactinomas são os mais frequentes (aproximadamente 70%)<sup>7</sup>.

O paciente descrito neste trabalho se enquadra com exatidão nesses critérios, uma vez que é do sexo masculino e possui como causa de sua hiperprolactinemia um macroprolactinoma, o que ajuda a corroborar os dados estatísticos.

Foi descrito que os sintomas clínicos em homens geralmente ocorrem como resultado do efeito compressivo pela massa tumoral, tais como anomalias no campo visual e/ou cefaleias, juntamente com sintomas resultantes da hiperprolactinemia, como impotência e diminuição da libido<sup>7</sup>.

Além da perda de campo visual, evidenciada pela campimetria, que levou ao acidente automobilístico, e que ilustra o quadro de efeito de compressão de massa tumoral, o paciente deste caso relatava que há vários anos possui escassos pelos corporais e barba, além de pouca libido e atividade sexual reduzida (o que também pode ser atribuído como resultado de hiperprolactinemia), tal como pode ser visto nas **Imagens 1, 2 e 3**. A campimetria do paciente pode ser vista na **Figura 1**.

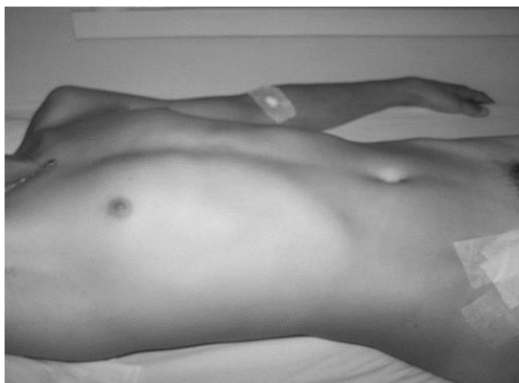
**Figura 1:** Campimetria do paciente, apontando comprometimento de campo visual.



Fonte: prontuário.

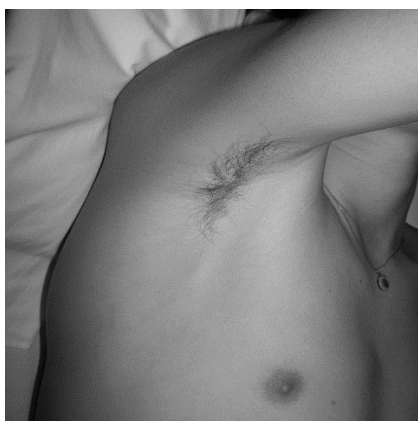


**Imagem 1:** imagem evidenciando escassez de pelos corporais no paciente.



**Fonte:** prontuário.

**Imagem 2:** imagem evidenciando escassez de pelos na área axilar.



**Fonte:** prontuário.

**Imagem 3:** imagem mostrando redução de volume testicular e escassez de pelos pubianos.



**Fonte:** prontuário.

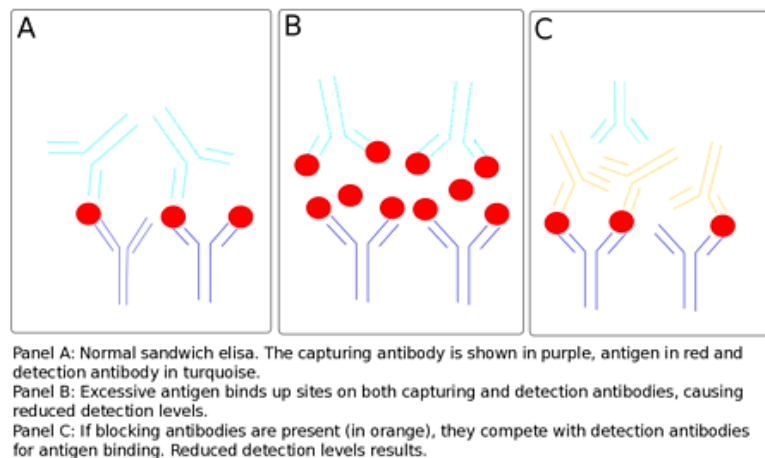
Os macroprolactinomas (> 1cm) são comumente diagnosticados por níveis elevados de prolactina<sup>2</sup>. Nesse sentido, um valor de prolactina > 5000 mUI/l (235 ng/ml) é altamente sugestivo de macroprolactinoma<sup>4</sup>.

Este paciente foi encaminhado pelo neurocirurgião ao endocrinologista após TC de crânio evidenciando um macrotumor de hipófise e sintomas compatíveis com hiperprolactinemia, porém, após dosagem, os níveis de PRL apontavam apenas 4 ng/ml (VR 2-20 ng/ml). As dosagens hormonais mostravam TSH normal, FSH baixo, LH baixo, testosterona 100 ng (VR > 320 ng). Assim, fica evidente a importância da verificação de possível “efeito gancho de alta dose” no teste da prolactina.

Em macroadenomas hipofisários, deve-se solicitar ao laboratório que dilua a amostra de soro de prolactina para evitar o “efeito gancho de alta dose” - responsável pela PRL falsamente baixa no ensaio imunoradiométrico de dois sítios<sup>4</sup>. Após diluição do soro a 1:100, caso o “efeito gancho” tenha ocorrido, se observará um aumento dramático do valor do hormônio<sup>10</sup>.

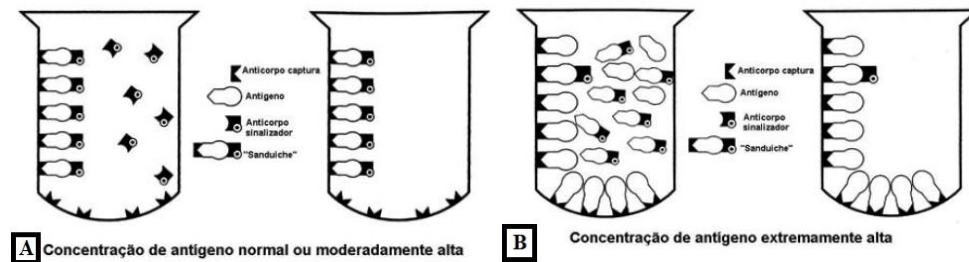
A representação do “efeito gancho” pode ser visualizada nas **Figuras 2 e 3**.

**Figura 2:** representação do “efeito gancho” no método diagnóstico ELISA.



**Fonte:** Schiettecatte *et al.* (adaptado).

**Figura 3:** Representação de um imunoenensaio normal de 2 sítios (A) e representação esquemática do “efeito gancho” (B).



**Fonte:** *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47/4:347-357. (A) À esquerda: ambos anticorpos de captura e sinalizadores se ligam a sítios específicos do antígeno, formando um “sanduíche” e deixando um excesso não ligado de anticorpos sinalizadores. À direita: a fase líquida é liberada, deixando apenas “complexos sanduíches”. (B) À esquerda: a concentração extremamente alta de antígeno satura ambos anticorpos de captura e sinalizadores e impede a formação do “sanduíche”. À direita: quando a fase líquida é liberada, a maior parte do antígeno é perdida com o anticorpo sinalizador; por isso, a concentração do antígeno (prolactina) é medida como baixa.

O novo valor da prolactina apresentado pelo paciente, após diluição 1:100, foi de 2800 ng/ml (VR 2 – 20 ng/ml). Neste caso, a diluição da amostra que revelou o “efeito gancho” foi de suma importância para o diagnóstico correto, e conseqüentemente, o tratamento correto.

Ao solicitar-se o exame de PRL com diluição e revelar a presença de “efeito gancho”, quando presente, evita-se tratamentos agressivos desnecessários e potencialmente perigosos, como a cirurgia e a radioterapia, em pacientes nos quais os tratamentos farmacológicos poderiam ser a terapia de escolha.

Na maioria dos pacientes, a terapia farmacológica com agonistas dopaminérgicos normaliza a prolactina sérica e resulta em redução acentuada no tamanho do tumor e a longo prazo revela-se o melhor preditor de desaparecimento da imagem tumoral por ressonância magnética em homens com prolactinomas<sup>7</sup>. Um termo de esclarecimento e responsabilidade (TER) é obrigatório ao se prescrever medicamento agonista dopaminérgico (cabergolina e bromocriptina) de acordo com o Protocolo 1160 do Ministério da Saúde, devendo-se informar ao paciente ou a seu responsável legal os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados<sup>11</sup>. O modelo do TER encontra-se no **ANEXO B** deste trabalho.

Após 60 dias do início do tratamento com Cabergolina, um agonista dopaminérgico, os níveis séricos de prolactina do paciente foram de 621 ng/ml, e após 120 dias de tratamento, 132 ng/ml, com níveis de testosterona de 280 ng /dl, enquadrando-se novamente na literatura que evidencia a eficácia da terapia com agonistas dopaminérgicos em macroprolactinomas.

## 6 CONCLUSÃO

O caso relatado e a consulta na literatura trazem à tona a discussão da importância da diluição da amostra do soro de prolactina em imunoenaios com dois sítios e na detecção do “efeito gancho de alta dose” em prolactinomas, além de evidenciarem que, quando descoberto, é capaz de evitar tratamentos agressivos desnecessários e potencialmente perigosos, como cirurgia e radioterapia, em pacientes cujos tratamentos farmacológicos com agonistas dopaminérgicos poderiam ser o tratamento de escolha. Desta forma poderão ser obtidos diagnósticos de maior precisão e terapias mais efetivas no que diz respeito à melhora sintomática e na qualidade de vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARKAN, A. L.; CHANDLER, W. F. **Giant Pituitary Prolactinoma with Falsely Low Serum Prolactin**: The Pitfall of the "High-dose Hook Effect": Case Report. *Neurosurgery*, Vol. 42:913–915. No. 4, April 1998
2. SCHÖFL, C. *et al.* **Falsely Low Serum Prolactin in Two Cases of Invasive Macroprolactinoma**. *Pituitary* 5: 261–265, 2002
3. FRIEZE, T.W.; MONG D.P.; KOOPS M.K. **Hook effect in prolactinoma**: case report and review of literature. *Endocr Practice* 2002; 8 (No. 4) 296-303
4. LEVY, A. **Pituitary Disease**: Presentation, Diagnosis, and Management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl III):iii47–iii52
5. MADU, A.E. **Management of Hyperprolactinaemia in Gynaecological Practice in Blackpool, United Kingdom, a Study of Earlier Experience, with a Review of Relevant Literature**. *Obstet Gynecol Int J* 4 (4): 00112. DOI: 10.15406/ogij. 2016
6. MOLITCH, M.E. **Disorders of prolactin secretion**. *Endocrinol Metab Clin* 2001; 30:585-610
7. IGLESIAS, P. *et al.* **Prolactinomas in men**: a multicentre and retrospective analysis of treatment outcome. *Clinical Endocrinology* 2012; 77, 281–287
8. PETAKOV, M.S. *et al.* **Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays**: the hook effect. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 184-188
9. AL SIFRI, S. N., RAEF, H. **Case Report: The hook effect in prolactin immunoassays**. *Saudi Med J* 2004; Vol. 25 (5): 656-659
10. VILAR; NAVES & GADELHA. **Armadilhas no Diagnóstico da Hiperprolactinemia**. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47/4:347-357

11. BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria 1160**, de 18 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hiperprolactinemia. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/19/MINUTA-de-Portaria-SAS-PCDT-Hiperprolactinemia-10-11-2015.pdf>>. Acesso em: 05 ago. 2019
12. KLIBANSKI, A. **Prolactinomas**. N Engl J Med 2010; 362: 1219-26
13. LYNCH, J. C. *et al.* **Opções terapêuticas nos adenomas hipofisários gigantes e invasivos: Experiência com 44 pacientes**. Arq Bras Neurocir 19(1): 14-21, 2000

## BIBLIOGRAFIA

1. SCHIETTECATTE, J. *et al.* **Interferences in Immunoassays**. InTech. doi:10.5772/35797. 2012. Disponível em: <[https://howlingpixel.com/i-en/Hook\\_effect](https://howlingpixel.com/i-en/Hook_effect)>; <<https://www.intechopen.com/books/advances-in-immunoassay-technology/interference-in-immunoassays>>. Acesso em 04 ago 2019
2. BRAUCKS, G. R. *et al.* **Aspectos Clínicos e Terapêuticos de Prolactinomas em Homens**. Arq Neuropsiquiatr 2003; 61(4):1004-1010
3. TELLA JR, O. I., HERCULANO, M. A., DELCELO, R. **Adenomas Hipofisários: Relação Entre Invasividade e Índice Proliferativo Tumoral**. Arq Neuropsiquiatr 2000;58(4):1055-1063



## **ANEXOS/APÊNDICES**

### **ANEXO A**

#### **TERMO DE CONFIDENCIALIDADE**

Título do projeto: “EFEITO GANCHO DE ALTA DOSE” EM PROLACTINOMA – UM RELATO DE CASO

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Luiz Alberto Fontoura Pereira

Demais pesquisadores: Lauren Gonçalves Reck de Oliveira

Instituição de origem do pesquisador: Universidade Franciscana (UFN)

Área de Conhecimento: Área da Saúde

Curso: Medicina

Telefone para contato: (55) 3221-4508 (Prof. Orientador) ou (55) 991531501 (Acadêmica).

Local da Coleta de dados: Policlínica Wilson Aita, Sala 1111.

Registro no CEP: 97015-513.

O(s) pesquisador(es) do projeto acima identificado(s) assume(m) o compromisso de:

- I. Preservar o sigilo e a privacidade dos sujeitos cujos dados (informações e/ou materiais biológicos) serão estudados;
- II. Assegurar que as informações e/ou materiais biológicos serão utilizados, única e exclusivamente, para a execução do projeto em questão;
- III. Assegurar que os resultados da pesquisa somente serão divulgados de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

O(s) Pesquisador (es) declara(m) ter conhecimento de que as informações pertinentes às técnicas do projeto de pesquisa somente podem ser acessados por aqueles que assinaram o Termo de Confidencialidade, excetuando-se os casos em que a quebra de confidencialidade é inerente à atividade ou que a informação e/ou documentação já for de domínio público.

Santa Maria, .... de ..... de 2019.

---

Prof. Dr. Luiz Alberto Fontoura Pereira

Orientador

---

Lauren Gonçalves Reck de Oliveira

Acadêmica

## ANEXO B

## MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

## BROMOCRIPTINA E CABERGOLINA

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos bromocriptina e cabergolina indicados para o tratamento da hiperprolactinemia.

Estou ciente de que esse medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) que, caso os meus sintomas sejam decorrentes da hiperprolactinemia, esses medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

- Redução ou normalização dos níveis da prolactina;
- redução do tumor da hipófise (adenoma), com alívio dos sintomas associados, tais como: distúrbios visuais e alterações nos nervos cranianos;
- regularização dos ciclos menstruais;
- melhora do desejo sexual;

- correção da infertilidade;
- reversão ou estabilização da perda de massa óssea.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações e potenciais efeitos colaterais e riscos:

- Esses medicamentos foram classificados na gestação como fator de risco B, ou seja, estudos em animais não mostraram anormalidades nos seus descendentes. São necessários mais estudos sobre esses medicamentos em seres humanos, porém o risco de qualquer alteração para o bebê é muito improvável.
- A bromocriptina pode causar náusea, vômitos, dor de cabeça, tontura, cansaço, alterações digestivas, secura da boca, perda de apetite e congestão nasal, hipotensão ortostática, alterações dos batimentos cardíacos, inchaço de pés, perda de cabelo, psicose, alucinação, insônia, pesadelos, aumento dos movimentos do corpo, fibrose pleuro-pulmonar e peritoneal, pressão alta (raro).
- A cabergolina pode causar dores de cabeça, tonturas, náusea, fraqueza, cansaço, hipotensão ortostática, desmaios, sintomas gripais, mal-estar, inchaço nos olhos e pernas, calorões, pressão baixa, palpitação, vertigem, depressão, sonolência, ansiedade, insônia, dificuldade de concentração, nervosismo, espinhas, coceiras, dor no peito, distúrbios na menstruação, prisão de ventre, dores abdominais, azia, dor de estômago, vômitos, boca seca, diarreia, gases, irritação na garganta, dor de dente, perda de apetite, dores no corpo, alteração da visão.
- Esses medicamentos interferem na lactação, portanto o uso dos mesmos durante a lactação deverá ser feito de acordo com avaliação do risco-benefício.
- A suspensão do tratamento deve ter autorização médica e poderá ocasionar recrescimento do tumor (adenoma), recidiva da hiperprolactinemia e dos sintomas iniciais.
- Esses medicamentos são contraindicados em caso de hipersensibilidade aos mesmos, e os riscos dos eventos adversos aumenta com a sua superdosagem.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, mas me comprometo a avisar o médico responsável caso isso venha a ocorrer, sendo que esse fato não implicará em qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) bromocriptina

( ) cabergolina

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
Assinatura do paciente ou do responsável legal:			
Médico Responsável:		CRM:	UF:
<hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> Assinatura e carimbo do médico			
Data: _____			

Observação: Este termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.