

Hospital do Servidor Público Municipal

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DO TRATAMENTO CLÍNICO EM UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES COM PROLACTINOMA**

LUCIANO SILVA RAMOS

São Paulo

2013

LUCIANO SILVA RAMOS

ANÁLISE RETROSPECTIVA DO TRATAMENTO CLÍNICO EM UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES COM PROLACTINOMA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Comissão de Residência
Médica do Hospital do Servidor Público
Municipal, para obtenção do título de
Residência Médica

Área: Endocrinologia

Orientadora: Dra. Daniela Veiga Yone Iguchi Perez

São Paulo

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Ramos, Luciano Silva

Análise retrospectiva do tratamento clínico em uma população de pacientes com prolactinoma / Luciano Silva Ramos. São Paulo: HSPM, 2013.

27 f.: il.

Orientadora: Dr^a Daniela Veiga Yone Iguchi Perez

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do HSPM-SP, para obter o título de Residência Médica, na área de Endocrinologia.

1. Prolactinoma 2. Hipófise 3. Agonistas dopaminérgicos I. Hospital do Servidor Público Municipal II. Título.

AUTORIZO A REPRODUÇÃO APENAS DO RESUMO DESTES TRABALHOS, DE MINHA AUTORIA, NA BIBLIOTECA VIRTUAL DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO.

São Paulo, 16/09/2013

Assinatura do autor:

E-mail: lucianomangaba@hotmail.com

LUCIANO SILVA RAMOS

ANÁLISE RETROSPECTIVA DO TRATAMENTO CLÍNICO EM UMA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM PROLACTINOMA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do
HSPM-SP, para obtenção do título de Residência Médica

Área: Endocrinologia

Orientadora: Dra. Daniela Veiga Yone Iguchi Perez

Avaliador 1

Avaliador 2

Avaliador 3

SUMÁRIO

LISTAS DE TABELAS E GRÁFICOS-----	6
RESUMO-----	7
ABSTRACT-----	9
INTRODUÇÃO-----	11
OBJETIVOS-----	12
MATERIAIS E MÉTODOS-----	13
ANÁLISE ESTATÍSTICA-----	15
RESULTADOS -----	15
DISCUSSÃO-----	19
CONCLUSÃO-----	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	24

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Figura 1. Fluxograma do total de pacientes com prolactinoma.

Tabela 1. Características individuais dos 7 pacientes.

Tabela 2. Características gerais dos pacientes no momento do diagnóstico.

Tabela 3. Resultados dos tratamentos dos pacientes após 1 ano da suspensão do tratamento.

RESUMO

Introdução: Os prolactinomas são os tumores hipofisários mais comuns e sua frequência varia de acordo com a idade e sexo. É uma importante causa de hipogonadismo e infertilidade e dependendo do tamanho e da extensão tumoral, pode levar a sintomas compressivos, como cefaléia, perda visual e comprometimento de pares cranianos. Os agonistas dopaminérgicos (ADs) são o tratamento de escolha para os pacientes com prolactinomas. Atualmente, a dúvida não é mais se o AD deve ou não ser interrompido, e sim qual seria o momento ideal para sua retirada.

Objetivos: Analisar os resultados do tratamento clínico dos pacientes com prolactinomas do nosso serviço de Endocrinologia do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM) e realizar revisão bibliográfica sobre o tema. O estudo também teve como objetivo caracterizar, na população estudada, apresentação clínico-laboratorial e radiológica no momento do diagnóstico e sua evolução durante e após a suspensão do tratamento.

Materiais e métodos: Foram analisados 24 prontuários de pacientes com diagnóstico de prolactinoma do nosso ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital do Servidor Público Municipal que receberam tratamento medicamentoso, e 12 preencheram critérios de inclusão.

Resultados: Dos 12 pacientes analisados, 7 obtiveram normoprolactinemia após 6 meses da interrupção do tratamento e 5 pacientes a mantiveram após 1 ano. Dos 7 pacientes, 100% eram do sexo feminino, a média de idade dos pacientes foi de $37,4 \pm 9,4$ anos e os sinais e sintomas encontrados foram galactorréia, oligoamenorréia, diminuição de libido e hirsutismo. A mediana encontrada do nível de prolactina (PRL) inicial nos 7 pacientes foi de 178 pg/mL. O microprolactinoma foi mais prevalente. Dos pacientes com remissão após 1 ano da interrupção do tratamento, o tempo médio de uso dos ADs foi de $74,7 \pm$

43,2 meses; enquanto que nos pacientes que recidivaram antes de 1 ano, o tempo médio de uso foi de $15,5 \pm 0,7$ meses.

Conclusão: O tratamento com AD é muito eficaz e bem tolerado nos pacientes com prolactinomas. A suspensão pode ser tentada, mas acompanhamento é necessário pela possibilidade de recidiva. Mais longo tempo de tratamento parece ter maior impacto no sucesso da remissão. Com esses dados esperamos conseguir desenvolver um protocolo de tratamento e retirada dos ADs em pacientes com prolactinomas no nosso serviço de endocrinologia.

Palavras-chave: Prolactinoma, hipófise e agonistas dopaminérgicos.

ABSTRACT

Introduction: Prolactinomas are the most common pituitary tumors and their frequency varies according to age and sex. It is an important cause of hypogonadism and infertility and depending on the size and extent of tumor can lead to compressive symptoms as headache, visual loss and cranial nerve impairment. The dopamine agonists (DAs) are the first choice treatment for patients with prolactinomas. Currently the question is no longer whether or not but when the DA should be stopped.

Objectives: Analyze the results of the clinical treatment of patients with prolactinomas in our service of Endocrinology of Hospital do Servidor Publico Municipal (HSPM) and to review the literature on the subject. The study also aimed to characterize in the population studied the clinical, laboratory and radiological features at diagnosis and its evolution during and after discontinuation of treatment.

Methods: Medical records of 24 patients diagnosed with prolactinoma in our outpatient Neuroendocrinology division who received medical therapy were analyzed and 12 met the inclusion criteria.

Results: Of the 12 patients analyzed, 7 showed normoprolactinemia 6 months after cessation of treatment and 5 patients kept it after 1 year. Of the 7 patients, 100% were female, the mean age of the patients was $37,4 \pm 9,4$ years and the signs and symptoms found were galactorrhea, oligomenorrhea, decreased libido and hirsutism. The basal median level of prolactin (PRL) found in these 7 patients was 178 pg/mL. The microprolactinoma was more prevalent. Among patients with remission 1 year after stop medication, the mean duration of DA treatment was $74,7 \pm 43,2$ months whereas in patients who relapsed after 1 year, treatment duration was $15,5 \pm 0,7$ months.

Conclusion: The DA treatment is very effective and well tolerated in patients with prolactinomas. The suspension may be attempted but monitoring is necessary for the possibility of recurrence. Longer treatment duration appears to have the greatest impact on the success of remission. With these data we hope to develop a treatment protocol and removal of DA in patients with prolactinomas in our service endocrinology.

Keywords: Prolactinoma, pituitary and dopamine agonists.

INTRODUÇÃO

Os prolactinomas são os tumores hipofisários mais comuns, com prevalência estimada em 100 por 1 milhão de pessoas.¹ Sua frequência varia de acordo com a idade e sexo, e ocorre mais frequentemente em mulheres entre 20 e 50 anos, com proporção estimada entre os sexos de 10:1. Após a quinta década de vida, a frequência é semelhante em ambos os sexos.^{2,3} É uma importante causa de hipogonadismo e infertilidade. Dependendo do tamanho e da extensão tumoral, pode levar a sintomas compressivos, como cefaléia, perda visual e comprometimento de pares cranianos. São raros na idade pediátrica e adolescência.⁴

A síntese e secreção de prolactina (PRL) pelas células lactotróficas da hipófise são inibidas pela dopamina produzida no hipotálamo através do bloqueio dos receptores D2.⁵ Os agonistas dopaminérgicos (ADs) são o tratamento de escolha para os pacientes com prolactinomas. A eficácia do tratamento com ADs tem sido comprovada em muitos estudos, sendo evidenciada pela normalização da hiperprolactinemia e da restauração da disfunção gonadal em aproximadamente 80-90% dos pacientes com prolactinoma.^{6,7} O tratamento com AD também é acompanhado por redução do adenoma em aproximadamente 70% dos casos.^{8,9} Em alguns pacientes, a terapia medicamentosa pode levar até a uma remissão completa, incluindo a erradicação do tumor e permitindo a interrupção do tratamento.¹⁰

Desde a introdução dos ADs, há mais de 35 anos, os efeitos de sua retirada sobre a recorrência da hiperprolactinemia foram avaliados em vários estudos. Atualmente, a dúvida não é mais se o AD deve ou não ser interrompido, e sim qual seria o momento ideal para sua retirada.¹¹ Um estudo recente sugeriu que através de critérios clínicos, poderiam ser identificados pacientes com alta probabilidade de obter remissão.^{12,13}

OBJETIVOS

Analisar retrospectivamente os resultados do tratamento clínico dos pacientes portadores de prolactinomas do nosso serviço de Endocrinologia do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM) e realizar revisão bibliográfica sobre o tema.

O estudo também teve como objetivo caracterizar, na população estudada, a apresentação clínico-laboratorial e radiológica no momento do diagnóstico e sua evolução durante e após a suspensão do tratamento.

Estes dados servirão como base para padronizar o tratamento dos pacientes com prolactinomas em nosso ambulatório e para novos trabalhos que venham a ser realizados nessa área.

MATERIAIS E MÉTODOS

Por meio de um estudo retrospectivo, analisamos os dados dos prontuários de pacientes do nosso ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo com diagnóstico de prolactinoma.

Os critérios de inclusão foram: 1. Pacientes com prolactinomas (PRL > 50 pg/mL associados a um dos seguintes sintomas: galactorréia, infertilidade, oligomenorréia e imagem sugestiva de tumor hipofisário na RNM); 2 . Pacientes com prolactinomas que fizeram tratamento inicial com AD e que permaneceram um período de tempo posterior sem uso dessas medicações para avaliar a possibilidade de remissão tumoral; 3. Pelo menos 6 meses de tratamento com normalização da PRL; 4. Consideramos remissão a presença de normoprolactinemia após 6 meses da interrupção da medicação. Foi realizada também uma nova análise de PRL em 1 ano. Os critérios de exclusão foram: 1. Hiperprolactinemia por tumores não-funcionantes e outras causas secundárias: uso de medicações, hipotireoidismo, insuficiência hepática e renal. 2. Pacientes submetidos a outra modalidade de tratamento (cirurgia e radioterapia).

As análises laboratoriais da PRL foram realizadas através do método de quimioluminescência, com os seguintes valores de referência: em homens: 2,5 - 17 pg / mL e mulheres: 1,9 - 25 pg /mL.

Foi realizada coleta dos dados sobre o perfil epidemiológico desses pacientes, como idade, sexo e presença de sintomas. Analisamos níveis séricos de PRL e a imagem de RNM de sela de hipófise no momento do diagnóstico e antes da suspensão do tratamento, assim como níveis de PRL após 6 e 12 meses da suspensão.

Em relação ao tratamento, foi analisado o AD empregado (bromocriptina ou cabergolina), e aspectos relacionados à evolução terapêutica (tempo de uso da medicação, efeitos colaterais, taxa de remissão e taxa de recidiva).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram tabulados e analisados estatisticamente em planilhas do programa Microsoft Excel ®

RESULTADOS

Atualmente, 24 pacientes com diagnóstico de prolactinoma são acompanhados em nosso ambulatório e destes, 12 pacientes preencheram critérios de inclusão. Dos 12 pacientes, 5 não obtiveram remissão (normoprolactinemia após 6 meses da interrupção) e 7 obtiveram normoprolactinemia após um tempo médio de 12 meses da interrupção do tratamento. A remissão após 1 ano persistiu em 5 pacientes e a recidiva ocorreu em 2 pacientes antes de 1 ano (figura 1). As características individuais dos 7 pacientes encontram-se na tabela 1. Observamos que 100 % desses 7 pacientes eram do sexo feminino. A média de idade no momento do diagnóstico dos pacientes com remissão após 1 ano foi de $38,4 \pm 6,6$ anos, e nos pacientes com recidiva foi de $26 \pm 9,8$ anos. Os sinais e sintomas encontrados foram: galactorréia, oligomenorréia, diminuição de libido e hirsutismo. A mediana encontrada do nível de PRL inicial na totalidade dos pacientes foi de 178 pg/mL. Em relação ao tamanho do adenoma hipofisário, o microprolactinoma (tumor < que 1 cm) foi mais prevalente (tabela 2).

Em nossa casuística, todos os pacientes foram tratados com bromocriptina (BRC) ou cabergolina (CAB). Dos pacientes que permaneceram em remissão após 1 ano da interrupção do tratamento, a CAB foi usada em 3 pacientes e a dose média foi de $0,66 \pm 0,28$ mg/semana; já com BRC, a dose média foi de $1,87 \pm 0,88$ mg/dia. Dos pacientes que recidivaram, a CAB foi usada em 2 pacientes e a dose média foi de $0,75 \pm 0,35$

mg/semana (tabela 2). Os efeitos colaterais encontrados foram: cefaléia, náuseas, tontura e sonolência, sendo mais comumente associados à BRC.

A normoprolactinemia após 6 meses ocorreu em 58,3% (n=7) e após 1 ano persistiu em 41,6% (n=5). Dos pacientes com remissão após 1 ano da interrupção do tratamento, o tempo médio de uso do AD foi de $74,7 \pm 43,2$ meses, variando de 39 a 144 meses. Nos pacientes que recidivaram antes de 1 ano, o tempo médio de uso do AD foi de $15,5 \pm 0,7$ meses, variando de 15 a 16 meses (tabela 3).

O valor sérico médio de PRL pré-suspensão do tratamento nos pacientes em remissão foi de $6,84 \pm 4,38$ pg/mL; já no grupo recidiva foi de $2,76 \pm 0,22$ pg/mL. A redução tumoral maior que 50% observada na RNM de hipófise antes da suspensão do tratamento ocorreu em 3 pacientes que permaneceram em remissão após 1 ano; já nos pacientes que recidivaram isso ocorreu em 1 paciente (tabela 3). Dos pacientes com remissão após 1 ano da suspensão do tratamento, os macroprolactinomas (tumor > que 1 cm) foram maioria.

Figura 1. Fluxograma do total de pacientes com prolactinoma.



Tabela 1. Características individuais dos 7 pacientes.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
Idade (anos)	45	28	37	26	40	39	43
Sintoma	Alteração de libido e oligo-amenorréia	Galactorréia e amenorréia	Galactorréia e amenorréia	Galactorréia	Galacorréia e amenorréia	Galactorréia e hirsutismo	galactorréia
PRL inicial (pg/mL)	109	238	96	253	110	877	178
Adenoma	Macro	Macro	Micro	Micro	Micro	Macro	Micro
AD	CAB	BRC	CAB	CAB	CAB	CAB	BRC
Tempo de uso (meses)	45	39	89	15	16	57	144

Tabela 2. Características gerais dos pacientes no momento do diagnóstico

-Total de pacientes (n)	7
- Sexo	
Homem (n)	0
Mulher (n)	7
- Sintomas	
Oligo-amenorréia (n)	4
Galactorréia (n)	6
Diminuição de libido (n)	1
Hirsutismo (n)	1
- Mediana de PRL inicial (pg/mL)	178
-Tamanho do adenoma	
Microprolactinoma (n)	4
Macroprolactinoma (n)	3

Tabela 3. Resultados dos tratamentos dos pacientes após 1 ano da suspensão do tratamento.

	Remissão após 1 ano	Não remissão após 1 ano
-Número de pacientes (n)	5	2
- BRC (n)	2	0
Dose média em mg/dia	1,87 ± 0,88	-
-CAB (n)	3	2
Dose média em mg/sem	0,66 ± 0,28	0,75 ± 0,35
- PRL média pré-suspensão (pg/mL)	6,84 ± 4,38	2,76 ± 0,22
- Tempo médio de uso (meses)	74,7 ± 43,2	15,5 ± 0,7
- Redução tumoral > 50% na RNM (n)	3	1

DISCUSSÃO

No Brasil, dois ADs estão disponíveis para uso clínico: os compostos derivados do ergot, BRC e CAB. A BRC foi introduzida na prática clínica há exatamente 37 anos, como primeiro tratamento médico para prolactinomas.¹⁴ Tem meia-vida de eliminação curta, com posologia de duas ou três vezes por dia, com dosagens diárias que variam entre 2,5-15 mg/dia e normoprolactinemia ocorre em 60-80% dos microprolactinomas e em 50-70% dos macroprolactinomas com restabelecimento do ciclo menstrual em 80% das mulheres amenorréicas após um período médio de tratamento de 10 meses.^{14,15}

Resistência à BRC, refletida por redução insuficiente da PRL e não redução tumoral, tem sido relatada em até 18% dos pacientes.¹⁶ A CAB provou ser o AD mais seletivo e potente, que resulta em inibição de longa duração da secreção de PRL, permitindo seu uso uma a duas vezes por semana.^{9,17} Estudos de pacientes tratados com CAB para micro e macroprolactinomas, relataram normalização da PRL em 75-90% e diminuição média do volume tumoral entre 72-92%.^{17,18,19} Atualmente, a CAB é considerada o AD de eleição no tratamento dos prolactinomas.¹⁰

A duração do tratamento com AD tem variado amplamente entre os estudos, variando de 6 a 48 meses, com tempo médio de 24 meses. Nesses estudos, tanto as características do paciente e o tempo de acompanhamento tem influenciado no resultado. Além disso, por muitos anos, o curso clínico natural dos prolactinomas foi descartado como fator de influência quando se considera a retirada dos ADs.¹⁰

Karunakaran et al²⁰ observaram que 45% das mulheres com microprolactinomas na menopausa e 24% na gestação, normalizaram a PRL durante o período do estudo, sendo a menopausa e gravidez indicações importantes para a reavaliação da necessidade de continuar o tratamento com AD.

Não existem estudos randomizados controlados sobre a retirada dos ADs após o tratamento bem sucedido da hiperprolactinemia ²¹, mas em 2006, a Sociedade Hipofisária orientou o uso mínimo de 1 ano de tratamento. A descontinuação dos ADs pode ser iniciada em pacientes com normoprolactinemia e redução acentuada do tumor após pelo menos 3 anos de tratamento, mas estes pacientes precisam ser cuidadosamente seguidos para detectar recorrência, de modo que o tratamento possa ser prontamente reiniciado. ¹⁰

A Endocrine Society em 2011 recomenda que a terapia possa, talvez, ser interrompida em pacientes que tenham sido tratados por pelo menos 2 anos com AD e apresentam normoprolactinemia. ²²

Uma análise de sensibilidade restrita a 4 estudos utilizando a CAB como único tratamento, mostrou uma normoprolactinemia persistente em 35%; já em estudos que usaram a BRC, a proporção de normoprolactinemia persistente foi menor que 20%. ¹⁰

A CAB tem sido associada com sucesso na redução tumoral dos macroadenomas. Em vista da sua eficácia a este respeito, foi antecipado que a CAB pode alcançar uma maior probabilidade de remissão (em comparação com BRC) após a interrupção do tratamento. A investigação dos resultados de estudos da retirada do tratamento com BRC permanecem limitados. ²³

Normoprolactinemia persistente foi encontrada por Ferrari et al. ¹⁹ em 31,2% dos 32 pacientes; Muratori et al. ²⁴ em 24% dos 25 pacientes; Cannavo et al ²⁵ em 1 paciente com um macroprolactinoma (11%) e em 4 com microprolactinomas (22%), e por Biswas et al ²⁶ em 31,3% dos 67 pacientes. Dados semelhantes à literatura foram encontrados em nosso estudo e os motivos que podem explicar são: maior tempo de tratamento ($74,7 \pm 43,2$ vs $15,5 \pm 0,7$ meses) e redução tumoral maior que 50% pré-suspensão do tratamento em comparação com os pacientes que recidivaram.

O estudo de Colao et al., em particular, mostrou alta taxa de normoprolactinemia persistente após a retirada dos ADs, sendo 66,1 % para microprolactinoma e 46,8 para macroprolactinomas. Esse estudo foi diferente de todos os outros incluídos em relação a dois importantes aspectos: em primeiro lugar, antes da retirada, a dose foi reduzida para um nível mínimo, e não abruptamente interrompida; e em segundo lugar, todos os pacientes cumpriram os critérios de retirada (regressão do tumor > 50% na imagem e normoprolactinemia) e continuaram o tratamento por mais 12 meses.¹³ Um terceiro aspecto que pode ter contribuído para as altas taxas de sucesso nesse estudo, foi a utilização apenas da CAB, que é o AD mais potente atualmente.²⁷

Uma meta-análise de 19 estudos sobre normoprolactinemia persistente após a retirada de ADs, publicados entre 1979 e 2007, envolvendo um total de 743 pacientes, sendo 49 pacientes com hiperprolactinemia idiopática, 353 com microprolactinomas e 159 com macroprolactinoma, revelou que a normoprolactinemia variou entre 0 e 74% e que esta maior proporção foi observada na série de hiperprolactinemia idiopática tratada com CAB. Análises estratificadas de acordo com a causa da hiperprolactinemia demonstraram sucesso do tratamento em 32% com hiperprolactinemia idiopática comparado com 21% dos microprolactinomas e 16% dos macroprolactinomas. Resultado interessante em nosso estudo, diferentemente do encontrado na literatura, foi a alta taxa de normoprolactinemia persistente dos macroprolactinomas após interrupção do tratamento. Alta proporção de normoprolactinemia persistente (34%) foi observada em estudos com duração do tratamento superior há 25 meses, comparado com estudos de menor duração (16%)²², semelhante ao encontrado em nosso estudo.

As principais limitações da revisão sistemática foram a heterogeneidade dos pacientes incluídos e os regimes de tratamentos, indicando que os estudos diferiam marcadamente no que diz respeito às causas de hiperprolactinemia, o tratamento prévio

antes do início dos ADs, o tipo e duração da terapia com AD. Apesar destas fontes de heterogeneidade, a proporção de pacientes com normoprolactinemia persistente após retirada dos AD foi inferior a 30% na maioria dos estudos.¹⁰

Estas limitações também foram presentes em nosso estudo. Além destas, nosso trabalho ainda possui as limitações de qualquer trabalho retrospectivo como dificuldade de coleta de dados em prontuários. A principal limitação desse estudo, foi um número pequeno de pacientes, dificultando uma análise estatística mais detalhada, porém, nossos resultados foram semelhantes aos encontrados na literatura, exceto pela maior taxa de remissão dos macroprolactinomas.

CONCLUSÃO

Após análise dos dados encontrados e revisão da literatura, concluímos que o tratamento com AD é muito eficaz e bem tolerado nos pacientes com prolactinomas. A suspensão pode ser tentada, porém o acompanhamento é necessário pela possibilidade de recidiva. Em nossa casuística, o fator de maior impacto no sucesso do tratamento foi o maior tempo de uso dos ADs.

Com estas informações, esperamos desenvolver um protocolo padronizado de avaliação e tratamento dos pacientes com prolactinomas em nosso ambulatório a fim de obter melhores taxas de cura/remissão.

Além disso, os dados clínicos e epidemiológicos coletados neste estudo servirão como base para outros trabalhos nesta área de grande relevância na endocrinologia.

REFERÊNCIAS

1. Colao A, Lombardi G. Growth hormone and prolactin excess. *Lancet*. 1998; 352: 1455-1461.
2. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, Faggiano A, Biondi B, Lombardi G. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148: 325-331.
3. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 41: 359-364.
4. Colao A. Pituitary tumors in childhood. In: New MI, ed. *Pediatric endocrinology*. 2004; Chap. 3. www.endotext.org.
5. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1603-1618.
6. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, et al. Low doses of dopamine agonists in the long term treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med*. 1985; 313: 656-659.
7. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 876-883.

8. Sobrinho LG, Nunes MC, Calhaz-Jorge C, et al. Effect of treatment with bromocriptine on the size and activity of prolactin producing pituitary tumours. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 1981; 96: 24-29.
9. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhoea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331:904-909.
10. Pereira AM. Update on the withdrawal of dopamine agonists in patients with hyperprolactinemia. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity.* 2011; 18: 264-268.
11. Vitale G, Di Sarno A, Rota F, et al. When can we stop cabergoline treatment in prolactinomas? *Curr Opin Endocrinol Diab.* 2003; 10: 259-264.
12. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2023-2033.
13. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67: 426-433.
14. Thorner MO, McNeilly AS, Hagan C, Besser GM. Long-term treatment of galactorrhoea and hypogonadism with bromocriptine. *Br Med J.* 1974; 25: 419-22.

15. Bergh T, Nilius SJ, Wide L. Menstrual function and serum prolactin levels after longterm bromocriptine treatment of hyperprolactinaemic amenorrhoea. *Clin Endocrinol*. 1982; 16: 587-593.
16. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 69: 500-509.
17. Ferrari C, Barbieri C, Caldara R, et al. Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63: 941-945.
18. Verhelst J, Ab R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinaemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 2518-2522.
19. Ferrari C, Paracchi C, Mattei AM, et al. Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1992; 126: 489- 494.
20. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54: 295-300.
21. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 265-273.

22. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 273-288.

23. Mary P. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocrine Reviews.* 2006; 27(5): 485-534.

24. Muratori M, Arosio M, Gambino G, Romano C, Biella O, Faglia G. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J Endocrinol Invest.* 1997; 20: 537-546.

25. Cannavo S, Curto L, Squadrito S, Almoto B, Vieni A, Trimarchi F. Cabergoline: a firstchoice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma. *J Endocrinol Invest.* 1999; 22: 354-359.

26. Biswas M, Smith J, Jadon D, McEwan P, Rees DA, Evans LM, Scanlon MF, Davies JS. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63: 26-31.

27. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Expert Opin Pharmacother.* 2000; 1: 555-574.