BEATRIZ GRACIANO SANT' ANNA

Gestações induzidas por cabergolina em portadoras de prolactinoma: desfechos materno-fetais em um estudo multicêntrico brasileiro

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Endocrinologia

Orientadora: Dra. Andrea Glezer

SÃO PAULO
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sant'Anna, Beatriz Graciano
Gestações induzidas por cabergolina em portadoras de prolactinoma : desfechos materno-fetais em um estudo multicêntrico brasileiro / Beatriz Graciano Sant'Anna. -- São Paulo, 2019.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Endocrinologia.
Orientadora: Andrea Glezer.

Descritores: 1.Prolactinoma 2.Gravidez 3.Agonistas de dopamina 4.Cabergolina 5.Aborto 6.Anormalidades congênitas

USP/FM/DBD-389/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus queridos pais, João e Mônica.

Ao meu amado noivo, Bernardo.

À minha adorada irmã, Amanda.

Ao meu inesquecível avô, João (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

Sempre considerei esta a parte mais difícil da dissertação para escrever, talvez porque a vida não se coloca em análise de regressão, tampouco é pelo valor *p* que se descobre a significância das pessoas em nossa trajetória.

Agradeço a Deus pela oportunidade ímpar de desenvolver este projeto e por ter, ao longo do caminho, tido a felicidade de conhecer pessoas que engrandeceram – e muito – meu conhecimento profissional e pessoal. Em especial, agradeço à minha orientadora, Dra. Andrea Glezer, por ter acreditado não apenas em mim, mas também em minha capacidade, e pela grandiosidade de seus ensinamentos profissionais e pessoais apreendidos nesses quatro privilegiados anos de nossa convivência. Posso garantir que conhecê-la me transformou em uma médica e em um ser humano melhor. Meu muito obrigada por toda sua dedicação e comprometimento. Agradeço-lhe ainda o tema do trabalho, o qual sempre me instigou, motivando-me, na maioria das vezes, a superar todas as dificuldades.

Ao professor livre-docente da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e responsável pela Unidade de Neuroendocrinologia do mesmo serviço, Prof. Dr. Marcello D. Bronstein, por seu exemplo profissional, por todo conhecimento cultural, aprendizado constante e oportunidade no âmbito acadêmico. A todos os assistentes da Unidade de Neuroendocrinologia, Dra. Ane Caroline Thé Bonifácio Freire, Dra. Ericka Barbosa Trarbach e Dr. Felipe Henning Gaia Duarte; e aos colegas pós-graduandos, Andrea Moreira, Clarissa Groberio Borba Herkenhoff, Isabella Pacetti Pajaro Grande e Paula Paes Batista da Silva. Meu muito obrigada, em especial, ao Dr. Márcio Machado e à Dra. Raquel Jallad, pela maneira amiga e generosa com que sempre me incentivaram e ajudaram e pelas agradáveis manhãs de convivência.

Às professoras titulares da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Profa. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça e Profa. Dra. Ana Cláudia Latronico, pelo apoio acadêmico; e aos demais integrantes do Departamento de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, às secretárias, Maria Aparecida da Silva e Rosana Zamboni, e ao secretário Rubens José da Silva, pela colaboração e suporte em todos esses anos de trabalho.

Aos responsáveis pelos demais centros de Neuroendocrinologia e Metabologia que contribuíram com o desenvolvimento deste trabalho, Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins, Prof. Dr. Lucio Vilar, Prof. Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, Profa. Dra. Mônica Roberto Gadelha, Dra. Nina Rosa de Castro Musolino, Dr. Evandro de Souza Portes, Dra. Cristina B. Formiga Bueno, Prof. Dr. Julio Abucham, Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes, Profa. Dra. Vânia dos Santos Nunes Nogueira, Profa. Dra. Margaret de Castro, Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski, Prof. Dr. Mauro Antônio Czepielewski; e à professora titular da Disciplina de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Profa. Dra. Rossana Pulcunelli Vieira Francisco.

A todos do Hospital do Sevidor Público Municipal, minha casa em São Paulo, pela formação e pela oportunidade de ensinar.

Aos meus amigos que, ao longo dessa jornada, se tornaram minha família, gostaria de citar nominalmente, um a um, todos esses *presentes* que a vida me deu. Agradeço, em especial, à Daniela Iguchi Perez, que de preceptora se tornou uma grande amiga, passando por confidente, incentivadora, motivadora e um aconchegante ombro amigo. Obrigada por *tudo*.

Aos meus familiares, pelo apoio incondicional, pela torcida constante e pelo imenso amor recebido. Principalmente, aos meus pais, Mônica Aparecida Graciano de Souza Sant' Anna e João Gilberto Baltazar Sant' Anna, pelo exemplo de família, pelos valores, por priorizarem sempre meus sonhos, por compactuarem com minhas aspirações, por nunca me deixarem desistir e por me fazerem acreditar que, com esforço e dedicação, é possível chegar longe. À minha irmã, Amanda Graciano Sant' Anna Tein, por tanta amizade e companheirismo nessa minha jornada, e pela paciência e amor demonstrados ao longo da vida. Ao meu noivo, Bernardo Casini de Sá, por ceder carinhosamente momentos da minha companhia e por incentivar permanentemente meu trabalho e meus ideais. Ao meu avô, João Graciano de Souza *(in memoriam)*, pelo amor e exemplo recebidos nos poucos anos que a vida nos permitiu, mas de uma grandiosidade inspiradora à minha profissão. E ao meu primo, Pedro Mário Pan Neto, minha admiração como pesquisador e meu agradecimento ao incentivo acadêmico.

Por fim, agradeço a cada paciente que, de alguma forma, contribuiu para minha formação e, em especial, àquelas que participaram voluntariamente deste estudo.

Esse trabalho foi desenvolvido na Divisão de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*
Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de símbolos
Lista de tabelas
Lista de figuras
Resumo
Abstract
1 INTRODUÇÃO 1
2 OBJETIVO 11
3 MÉTODOS 13
3.1 Considerações éticas 14
3.2 População do estudo 14
3.2.1 Critérios de inclusão 16
3.2.2 Critérios de exclusão 16
3.3 Análise clínica, laboratorial e por exames de imagem 16
3.4 Análise estatística 18
4 RESULTADOS 20
5 DISCUSSÃO 33
6 CONCLUSÕES 45
8 ANEXOS 47
9 REFERÊNCIAS 54
APÊNDICES 70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB	Aborto
AD	Agonista dopaminérgico
BPN	Baixo peso ao nascer
BRC	Bromocriptina
CAB	Cabergolina
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DNPM	Desenvolvimento neuropsicomotor
Dr.	Doutor
FDA	*Food and Drug Administration*
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GA	Gestação em andamento
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
hPRL	Hiperprolactinemia
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
MAC	Macroadenomas
MIC	Microadenomas
NA	Não se aplica
ND	Não disponível
NOF	Exame neuroftalmológico
NV	Nascido vivo
OF	Óbito fetal
OR	*Odds Ratio*
PRL	Prolactina
Prof.	Professor
RM	Ressonância magnética
RN	Recém-nascido
SAD	Sem anormalidades detectadas
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
vs.	*Versus*

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento
<	Menor
≥	Maior e igual
cm	Centímetro
g	Grama
kg	Quilo
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mm	Milímetro
n	Tamanho de amostra
ng	Nanograma
p	Probabilidade de significância
s	Desvio padrão

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre bromocriptina e cabergolina quanto às características farmacológicas e à eficácia no controle da hiperprolactinemia....4

Tabela 2 - Compilação da literatura sobre crescimento tumoral com repercussão clínica durante a gestação em microadenomas e macroadenomas....6

Tabela 3 - Compilação da literatura sobre os desfechos materno-fetais nas gestações induzidas por bromocriptina e cabergolina....7

Tabela 4 - Compilação da literatura quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor de crianças cujas mães utilizaram cabergolina na indução ou durante a gestação....8

Tabela 5 - Comparação entre as características clínicas e laboratoriais das pacientes que suspenderam a cabergolina (Grupo A) e das que a mantiveram (Grupo B) após a confirmação da gestação....25

Tabela 6 - Histórico obstétrico das pacientes que mantiveram a cabergolina após a confirmação da gestação (Grupo B) e apresentaram abortamento....26

Tabela 7 - Comparação das variáveis clínicas, laboratoriais e do tratamento com cabergolina prévio à gestação, entre os casos de gestações que apresentaram ou não crescimento tumoral sintomático....28

Tabela 8 - Desfechos materno-fetais das gravidezes completas com manutenção da cabergolina durante todo o período gestacional....31

Tabela 9 - Resultados dos desfechos materno-fetais (prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações fetais) em gestações induzidas por cabergolina em comparação com a população geral....41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Manejo das pacientes com prolactinoma durante a gestação 39

RESUMO

Sant' Anna BG. *Gestações induzidas por cabergolina em portadoras de prolactinoma:* desfechos materno-fetais em um estudo multicêntrico brasileiro [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Os adenomas hipofisários secretores de prolactina (prolactinomas) são causa frequente de infertilidade. Os agonistas dopaminérgicos (AD) são considerados o tratamento de escolha para os prolactinomas por reverterem, na maioria dos casos, a hiperprolactinemia e o hipogonadismo, possibilitando a gestação. A bromocriptina é considerada o AD de escolha na gestação, por conta da maior experiência na literatura e de sua meia-vida mais curta em comparação com a cabergolina (CAB). Apesar de os estudos não demonstrarem maior taxa de desfechos materno-fetais desfavoráveis em gestações induzidas por CAB, mais dados são necessários para confirmar a segurança desse AD no contexto da gravidez. O objetivo deste estudo foi avaliar os desfechos materno-fetais de gestações induzidas por CAB, em uma série expressiva de pacientes portadoras de prolactinomas. Para tanto, foram analisados taxa de crescimento tumoral, aborto espontâneo, prematuridade, baixo peso ao nascer, malformação congênita e comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor em filhos de mulheres tratadas com CAB, em um estudo retrospectivo multicêntrico brasileiro. Foram incluídas 233 gestações em 194 mulheres. A idade mediana ao diagnóstico do prolactinoma foi de 31 (17 a 45) anos e, de acordo com o maior diâmetro tumoral, 43,6% apresentavam microadenomas e 56,4%, macroadenomas. Em 233 gestações, a CAB foi suspensa em 89%, após a confirmação da gravidez. Os sintomas relacionados ao crescimento tumoral ocorreram em 25 casos, mais frequentemente em macroadenomas. A taxa de abortamento total foi de 11%, maior no subgrupo de pacientes com manutenção da CAB após a confirmação da gravidez (38% vs. 7,5%). Entre os nascidos vivos, a prematuridade ocorreu em 12%, baixo peso ao nascer em 6% e malformação congênita em 4,3%. O comprometimento do

desenvolvimento neuropsicomotor foi relatado em 7% dos casos. Os resultados deste trabalho confirmam estudos anteriores quanto à segurança da CAB na indução das gestações. Todavia, a maior taxa de abortamentos espontâneos nas pacientes que mantiveram CAB após a certificação da gravidez deve confirmada por outros estudos.

Descritores: Prolactinoma; Gravidez; Agonistas de dopamina; Cabergolina; Aborto; Anormalidades congênitas.

ABSTRACT

Sant' Anna BG. *A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harbouring prolactinomas* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Prolactinomas are a frequent cause of infertility. The first line treatment for prolactinomas is dopamine agonists (DA), which promotes normoprolactinemia and gonadal axis restoration in the majority of the cases, allowing pregnancy. Bromocriptine has been the DA of choice to induce pregnancy due to the its shorter half-life and larger experience as compared to cabergoline (CAB). Although studies have not shown higher rates of unfavourable maternal-fetal outcomes in CAB-induced pregnancies, more data regarding this DA safety is necessary. We aimed to evaluate maternal-fetal outcomes of CAB-induced pregnancies in patients with prolactinoma in a large cohort. In a Brazilian multicentre retrospective study, the prevalence of tumor growth, miscarriage, preterm, low birth weight, congenital malformations and impairment in neuropsychological development in children among women treated with CAB were assessed. We included 194 women with a mean age of 31 (17 - 45) yrs, 43.6% presenting microadenomas and 56.4% macroadenomas, at prolactinoma diagnosis. In 233 pregnancies, CAB was withdrawn in 89%, after pregnancy confirmation. Symptoms related to tumor growth occurred in 25 cases, more frequently in macroadenomas. The overall miscarriage rate was 11%, although higher in the subgroup of patients with CAB maintainance after pregnancy confirmation (38% vs. 7.5%). Amongst the live-birth deliveries, preterm occurred in 12%, low birth weight in 6% and congenital malformations in 4.3%. Neuropsychological development impairment was reported in 7% of cases. Our findings confirm previous results of safety in maternal and fetal outcomes in CAB-induced pregnancies; nevertheless, CAB maintenance after pregnancy confirmation was associated with higher miscarriage rate; result that must be further confirmed.

Descriptors: Prolactinoma; Pregnancy; Dopamine agonist; Cabergoline; Abortion; Congenital abnormalities.

1 INTRODUÇÃO

Os prolactinomas são os tumores hipofisários mais frequentes, representando até 40% dos casos[1,2], com incidência de 1 a 6 casos por milhão/ano[3] e prevalência de 500 casos por milhão de habitantes[4]. São classificados de acordo com seu maior diâmetro em microadenomas (menor que 1 cm) (MIC) e macroadenomas (maior que 1 cm) (MAC)[5]. Os prolactinomas afetam mais comumente mulheres, entre a terceira e a quarta décadas de vida e, nessa população, os MIC são cerca de dez vezes mais frequentes[6]. A hiperprolactinemia (hPRL) é uma causa bem estabelecida e frequente de hipogonadismo hipogonadotrófico, sendo uma das principais etiologias de infertilidade[7]. O prolactinoma é uma das principais causas de hPRL [8]. Com o aumento progressivo dos níveis séricos de prolactina (PRL), as pacientes podem apresentar sequencialmente fase luteal curta, ciclo anovulatório, oligomenorreia e amenorreia. A galactorreia é um sinal frequente, porém não específico de hPRL em mulheres, ocorrendo entre 30% e 80% dos casos[9]. Além dos efeitos do hipogonadismo e galactorreia, o quadro clínico decorrente do efeito de massa tumoral, como cefaleia, alteração visual, paresia de nervos cranianos e hipopituitarismo adicional ao hipogonadismo, pode estar presente em MAC[8,10].

Os mecanismos pelos quais a hPRL ocasiona o hipogonadismo são inibição da secreção de gonadotrofinas por efeito direto hipofisário, redução

da esteroidogênese gonadal e, principalmente, inibição da pulsatilidade da secreção hipotalâmica do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)[11]. Recentemente, demonstrou-se que a interferência da hPRL na secreção hipotalâmica de GnRH ocorre via kisspeptina. A administração de kisspeptina reverteu o hipogonadismo em modelos animais[12] e em humanos[13].

Os agonistas dopaminérgicos (ADs) são considerados a primeira linha de tratamento para os prolactinomas por promoverem normalização dos níveis séricos de PRL, recuperação do eixo gonadal, desaparecimento da galactorreia e redução tumoral em cerca de 80% a 90% dos casos[14,15]. No Brasil, os ADs comercialmente disponíveis são a bromocriptina (BRC) e a cabergolina (CAB), ambas de administração oral. A BRC é um agonista de maior afinidade aos receptores dopaminérgicos dos subtipos 1 e 2 e, em razão de sua meia-vida curta, a administração deve ocorrer ao menos duas vezes ao dia. A CAB, por apresentar maior afinidade ao receptor dopaminérgico do subtipo 2, é, portanto, mais eficaz e, em razão de seu maior tempo de ação, a posologia pode ser semanal[15]. Adicionalmente, a CAB, em comparação com a BRC, apresenta menor incidência de efeitos colaterais mais frequentes (náuseas e hipotensão postural)[16], aumentando a aderência ao tratamento[17,18]. A comparação entre BRC e CAB, com relação à dose e à eficácia, está resumida na Tabela 1.

Tabela 1 - Comparação entre bromocriptina e cabergolina quanto às características farmacológicas e à eficácia no controle da hiperprolactinemia

	BCR	CAB
Vida-média (horas)	6-20	63-69
Duração da ação	24 horas	7-14 dias
Administração	2-3 vezes/dia	1-2 vezes/semana
Dose recomendada (mg)	2,5-7,5 mg/dia	0,5-2 mg/semana
Normalização de prolactina (%)	48-59[19]	83-93[19]
Restauração da fertilidade (%)	48-52[14,19]	72[14,19]

BRC: bromocriptina; CAB: cabergolina.
Modificado de Shibli-Rahhal e Schlechte[20].

Portanto, por apresentar maior eficácia e melhor aderência e tolerabilidade, a CAB é a droga de escolha no tratamento de prolactinomas[15,21], exceto na gestação. Nessa situação, a BRC ainda é a medicação recomendada, em virtude de sua menor meia-vida e maior experiência na literatura, no que diz respeito a desfechos gestacionais[22,23] (6.329 vs. 1.103). A *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda a prescrição de AD com cautela durante a gestação. Apesar de não haver comprovação de efeito teratogênico em humanos e em animais, recomenda-se a suspensão do AD após a confirmação da gestação, salvo algumas exceções[11,22,23]. Ademais, um ponto importante a ser ressaltado é a maior meia-vida da CAB em comparação com a da BRC e, portanto, a exposição fetal permanecerá por ao menos 30 dias após a descontinuação da CAB[24]. Estudos em humanos comprovam que a BRC atravessa a barreira placentária[25] e, até o presente momento, dados que demonstraram a transposição placentária pela CAB estão disponíveis apenas em estudos com animais[26].

Durante a gestação, a hiperplasia dos lactotrofos normais e das células tumorais pode ocorrer como consequência do hiperestrogenismo, bem como do recrutamento e da desdiferenciação de somatotrofos em lactotrofos[27]. A hipófise aumenta em 30% de peso e em 50% de volume, atingindo até 12 mm em seu maior diâmetro no terceiro dia após o parto, com posterior regressão a seu tamanho habitual até seis meses após o término da gestação[28,29]. Adicionalmente, a secreção de PRL também é estimulada pelo hormônio liberador de tireotrofina[29], consequentemente, seus níveis séricos aumentam de forma gradual durante a gestação, atingindo, ao final do terceiro trimestre, dez vezes os valores limites para mulheres não gestantes[30-32].

Através desses mecanismos, os prolactinomas podem apresentar crescimento tumoral durante a gravidez com repercussões clínicas, como cefaleia e alteração visual[33-35]. Em dados compilados da literatura[33,34,36,37], o crescimento tumoral sintomático ocorreu em 2,3% dos MIC, em 19,1% dos MAC sem cirurgia e/ou radioterapia prévia e em 4,8% dos MAC com cirurgia e/ou radioterapia prévia (Tabela 2).

Tabela 2 - Compilação da literatura sobre crescimento tumoral com repercussão clínica durante a gestação em microadenomas e macroadenomas

Autores	Microadenomas		Macroadenomas Sem tratamento prévio		Macroadenomas Com tratamento prévio*	
	Total	Crescimento	Total	Crescimento	Total	Crescimento
Gemzell e Wang[38]	85	5	46	20	70	5
Molitch[39]	246	4	45	7	46	2
Holmgren *et al.*[40]	26	3	4	2	5	0
Ampudia *et al.*[41]	8	1	1	0	4	0
Kuppersmith *et al.*[42]	54	0	4	4	0	0
Rossi *et al.*[43]	22	2	3	1	2	0
Badaway *et al.*[44]	16	0	0	0	0	0
Mallman *et al.*[45]	5	0	3	1	0	0
Bronstein *et al.*[46]	48	1	30	11	21	0
Ono *et al.*[47]	56	0	29	0	0	0
Lebbe *et al.*[48]	45	2	15	3	0	0
Stalldecker *et al.*[49]	47	0	34	0	0	0
Auriemma *et al.*[50]	76	0	10	0	0	0
Domingue *et al.*[51]	30	0	14	1	0	0
Galvão *et al.*[36]	3	0	1	0	0	0
Rastogi *et al.*[37]	0	0	33	2	0	0
Total	**767**	**18 (2,3%)**	**272**	**52 (19,1%)**	**148**	**7 (4,7%)**

* Cirurgia e/ou radioterapia.
Modificado de Molitch ME[33,34].

Com relação aos principais desfechos materno-fetais em gestações induzidas por BRC, não houve aumento de taxa de abortos espontâneos, partos prematuros, gestações múltiplas ou malformações congênitas[33,34,36,52-56]. O mesmo foi relatado para gestações induzidas por CAB[14,17,18,33,34,36,37,46-51,54-63], ainda que a experiência tenha sido mais limitada. Os dados compilados da literatura estão detalhados na Tabela 3.

Tabela 3 - Compilação da literatura sobre os desfechos materno-fetais nas gestações induzidas por bromocriptina e cabergolina

	BRC[a] *n* (%)	CAB[b] *n* (%)
Gestações	6.319 (100)	1.071 (100)
Abortos espontâneos	625 (9,9)	83 (7,7)
Partos (desfechos conhecidos)	4.188 (100)	796 (100)
A termo (≥ 37 semanas)	3.668 (87,6)	634 (90,5)
Prematuro (< 37 semanas)	520 (12,4)	76 (9,5)
Partos (desfechos conhecidos)	5.195 (100)	721 (100)
Feto único	5.106 (98,3)	703 (97,9)
Múltiplos fetos	89 (1,7)	15 (2,1)
Recém-nascidos	5.197 (100)	910 (100)
Normais	5.101 (98,1)	878 (97,1)
Malformações	96 (1,9)	26 (2,9)

BRC: bromocriptina; CAB: cabergolina; *n*: tamanho de amostra.
[a] Dados referentes à bromocriptina[33,34,36,52-56].
[b] Dados referentes à cabergolina[14,17,18,33,34,36,37,46-51,54-63].

Apesar de não estar disponível comercialmente no Brasil, a quinagolida foi descrita na literatura na indução de 176 gestações e suspensa no primeiro trimestre em todos os casos, resultando em 24 (14%) casos de abortamento e em nove (5%) casos de malformações fetais[64].

A dopamina é um neuromodulador com importante papel na regulação de cognição e motricidade, atuando em processos específicos de desenvolvimento, como a neurogênese. A sinalização dopaminérgica é precoce na embriogênese e de extrema importância para o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM)[65]. Portanto, na avaliação da segurança do uso de AD na gestação, deve-se considerar o DNPM das crianças. Esse desfecho foi avaliado em quatro estudos cujas gestações foram induzidas por CAB:

dois casos de atraso na fluência verbal leve, um caso de dificuldade na aquisição da continência urinária, dois casos de epilepsia e outros dois casos de transtorno pervasivo do comportamento em 237 crianças[47-49,66] (Tabela 4). Nenhum caso de alteração do DNPM foi descrito em 1.122 crianças (4 meses a 9 anos) nas gestações induzidas por BRC[46,52,67]. Vale ressaltar que o estudo de Bronstein *et al.*[46] relatou um caso de hidrocefalia idiopática, um caso de esclerose tuberose diagnosticada aos 8 anos de idade e um caso de puberdade precoce. Portanto, mais estudos são necessários para avaliar a segurança do uso de CAB.

Tabela 4 - Compilação da literatura quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor de crianças cujas mães utilizaram cabergolina na indução ou durante a gestação

Autor	Acompanhamento	*n*	Resultados
Bronstein[66]	0 a 41 meses	5	Desenvolvimento neuropsicomotor normal
Ono *et al.*[47]	0 a 144 meses	83	Desenvolvimento neuropsicomotor normal
Lebbe *et al.*[48]	2 a 144 meses	88	Atraso na fluência verbal leve (*n*=2) Dificuldade na aquisição da continência urinária (*n*=1)
Stalldecker *et al.*[49]	0 a 192 meses	61	Epilepsia (*n*=2) Transtorno pervasivo do comportamento (*n*=2)

n: tamanho de amostra.

Como citado anteriormente, em geral, o AD é suspenso após a confirmação da gestação[11,22,23]. Há poucos dados na literatura relacionados à segurança do uso de AD durante toda a gravidez. Com relação à BRC, foram descritos um caso de testículo fora da bolsa escrotal; um caso de

deformidade em talipe; um caso de agenesia de corpo caloso, que evoluiu para óbito fetal com 27 semanas; e um caso de prematuridade, em mais de cem gestações nas quais a BRC foi utilizada ao longo do período gestacional[36,46,52,53,55,56,66-71]. Os dados são ainda mais escassos com relação à CAB. Glezer e Bronstein[72] compilaram 15 casos da literatura, nos quais houve um óbito fetal por pré-eclâmpsia e um caso de prematuridade . Rastogi *et al*. descreveram 25 gestações nas quais a CAB foi mantida até o final da gestação (abortamento ou parto) e relataram três casos de aborto espontâneo, três de aborto induzido por malformação (defeito de tubo neural) e dois partos prematuros[37]. Karaca *et al*.[55] relataram um caso de aborto espontâneo em três gravidezes nas quais a CAB foi mantida após a confirmação da gestação. Lambert *et al.*[71] não demonstraram desfechos desfavoráveis em cinco casos nos quais a CAB foi mantida durante toda a gestação.

Em geral, o AD é suspenso após a confirmação da gestação e, dessa forma, a amamentação é permitida. Entretanto, se o AD for mantido durante o período gestacional, a amamentação é contraindicada. Como demonstrado em literatura, o aleitamento materno não aumenta o risco de crescimento tumoral nem apresenta relação com a remissão tumoral após a gestação[36,37,40,46,48,50,51,55,56,66,70,72,73].

Com base em resultados de estudos em animais e avaliação por imagem do prolactinoma no pós-parto com apoplexia, sugere-se que os estrogênios possam induzir à necrose tumoral. Em consequência, pode haver redução ou mesmo desaparecimento tumoral após a gestação, com

normalização ou redução dos níveis séricos de PRL[74]. A remissão da hPRL foi descrita entre 10% e 68% das pacientes após o parto[33,37,48,50,51,55,56,66,72,75], permitindo gestações subsequentes sem tratamento com AD. Portanto, a reavaliação dos níveis séricos de PRL e da imagem tumoral é recomedada após o parto[11,22,50,51].

Apesar de a BRC ainda ser a droga com a qual se tem mais experiência em pacientes hiperprolactinêmicas com desejo de gestação, a CAB é amplamente usada em casos de intolerância/resistência à BRC[11]. Além disso, pelo fato de a CAB ser o AD mais utilizado atualmente, pacientes sob esse tratamento podem engravidar sem planejamento, aumentando significativamente as gestações em uso dessa medicação.

Portanto, o objetivo deste estudo foi estender a experiência quanto ao impacto nos desfechos materno-fetais em gestações induzidas por CAB.

2 OBJETIVO

Analisar os desfechos materno-fetais das gestações induzidas por CAB em pacientes portadoras de prolactinomas de uma grande série brasileira.

3 MÉTODOS

3.1 Considerações éticas

As participantes foram esclarecidas quanto aos objetivos e procedimentos deste estudo e o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) foi aplicado (Anexo A). Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (Anexo B).

3.2 População do estudo

O estudo foi retrospectivo, observacional, não controlado e multicêntrico; no qual foram incluídas pacientes portadoras de prolactinoma que utilizaram CAB na indução da gestação ou durante o período gestacional, acompanhadas na Unidade de Neuroendocrinologia, da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da FMUSP (centro proponente) (*n*=51) e de outros centros acadêmicos brasileiros, com os respectivos responsáveis, entre os anos 2000 a 2018:

a) Divisão de Neurocirurgia Funcional - Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - Dra. Nina Rosa de Castro Musolino (*n*=46);

b) Universidade Federal do Rio de Janeiro - Profa. Dra. Mônica Roberto Gadelha (*n*=22);

c) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - Profa. Dra. Margaret de Castro (*n*=18);

d) Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco - Prof. Dr. Lucio Vilar (*n*=16);

e) Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins (*n*=16);

f) Universidade Federal de São Paulo - Prof. Dr. Julio Abucham (*n*=13);

g) Universidade Estadual de Campinas - Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes (*n*=12);

h) Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski (*n*=9);

i) Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - Dra. Cristina B. Formiga Bueno (*n*=9);

j) Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Prof. Dr. Mauro Antônio Czepielewski (*n*=9);

k) Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual - Dr. Evandro de Souza Portes (*n*=5); e

l) Universidade Federal de Minas Gerais - Prof. Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior (*n*=3).

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas pacientes:

a) acima de 18 anos; e

b) portadoras de prolactinoma, cujo diagnóstico presuntivo tenha sido realizado através de quadro clínico, níveis séricos de PRL e imagem da região selar sugestiva de tumor hipofisário.

3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas pacientes com outras causas de hiperprolactinemia (uso de medicações relacionadas, acromegalia, hipotireoidismo primário não compensado, insuficiência renal, insuficiência hepática), além de portadoras de deficiências hormonais que impactassem na gestação e que não estivessem adequadamente repostas por pelo menos seis meses.

3.3 Análise clínica, laboratorial e por exames de imagem

Foi realizada análise das pacientes incluídas através da revisão completa dos prontuários médicos para obtenção dos dados relativos à avaliação demográfica, ao diagnóstico do prolactinoma (idade, nível sérico de PRL e diâmetro máximo tumoral por ressonância magnética ou tomografia computodorizada); a última avaliação médica prévia à gestação (idade, nível sérico de PRL, diâmetro máximo tumoral); dose e duração do tratamento com CAB e tratamentos adicionais (clínicos, cirúrgicos ou radioterápicos) prévios à gestação e relacionados à gestação idade, idade

gestacional (IG) de suspensão de CAB, tempo e dose de exposição fetal à CAB, presença de sinais e/ou sintomas relacionados ao efeito de massa tumoral e necessidade de reintrodução de tratamento clínico ou tratamento cirúrgico. Níveis séricos de PRL e imagem tumoral foram reavaliados após um ano do parto.

Foram avaliados os seguintes desfechos:

a) Maternos:
   - abortamento espontâneo (IG < 20 semanas completas) [76];
   - crescimento tumoral com repercussão clínica (cefaleia e/ou alteração visual);
   - intercorrências e novas comorbidades durante a gestação: infecções, alterações hormonais (como hipotireoidismo), hipertensão arterial e diabetes gestacional;
   - óbito fetal (IG > 20 semanas completas)[76]; e
   - dados referentes ao parto: tipo de parto (cesárea ou via vaginal), feto único ou múltiplos, IG do parto, prematuridade (IG < 37 semanas completas)[76].

b) Fetais:
   - dados referentes ao recém-nascido (RN): peso, baixo peso ao nascer (< 2.500 g)[76], comprimento, perímetro cefálico, APGAR aos 10 minutos de nascimento[77] e intercorrências no periparto e pós-parto imediato; e
   - malformações e outras comorbidades.

c) DNPM das crianças:

- avaliado através do recordatório materno; e
- sem testes padronizados para avaliação.

d) Amamentação

e) Remissão tumoral após o parto:

- normalização dos níveis de PRL sem reintrodução de tratamento com AD.

Todos os níveis séricos de PRL relatados no estudo foram analisados de acordo com os padrões internacionais, e a hiperprolactinemia foi definida por níveis séricos de PRL acima do limite superior da normalidade estabelecido para cada método[22]. A escolha entre CAB ou BRC para a indução da gravidez foi discutida com as pacientes.

Em geral, a CAB foi suspensa após a confirmação da gravidez nos casos de MIC e MAC intrasselares. Em casos selecionados, a CAB foi mantida ou substituída pela BRC, a critério do médico assistente, conforme sugerido em literatura[11,22,23].

3.4 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram resumidas através da média das medidas descritivas, mediana, desvio padrão e valores mínimos e máximos. As variáveis qualitativas são apresentadas por frequências absolutas e porcentagens (%).

Com o intuito de avaliar a associação entre duas variáveis qualitativas, foi considerado o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste

exato de Fisher, quando apropriado. Quando as duas variáveis qualitativas apresentaram frequências correlacionadas (por exemplo, tumor micro ou macro no diagnóstico e na avaliação pré-gestacional), o teste de McNemar foi utilizado.

Para a comparação de dois grupos em relação a variáveis quantitativas, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Modelos de regressão logística foram ajustados para avaliar a presença de variáveis potencialmente confundidoras (covariáveis). As covariáveis selecionadas para o modelo foram aquelas com valor $p<0,2$ na análise marginal realizada anteriormente.

O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, os resultados menores que 0,05 foram considerados com significância estatística. A análise dos dados foi realizada no *software* SPSS (IBM SPSS Statistics para Windows, Versão 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) e pelo programa R (R Core Team, Versão 3.4.4. Copyright © 2018, Fundação R para Plataforma de Computação Estatística).

4 RESULTADOS

Foram incluídas 233 gestações em 194 mulheres. Dentre estas, 160 (82,5%) apresentaram uma gestação, 29 (14,9%) duas gestações e cinco (2,6%) tiveram três gestações em uso de CAB. Houve um caso de gestação gemelar e uma gestação decorrente de fertilização *in vitro*.

Os dados disponíveis para cada variável qualitativa ou quantitativa analisada perfizeram ao menos 75% (Apêndice A).

A mediana de idade ao diagnóstico de prolactinoma foi de 27 (12 a 40) anos. A mediana da PRL sérica inicial foi de 181 (26 a 5.400) ng/mL. No exame de imagem, ressonância magnética (RM) selar em 98,2% e tomografia computadorizada selar em 1,8%, caracterizaram 82 MIC (46,3%) e 95 MAC (53,7%). A mediana do diâmetro máximo tumoral foi de 10 (1 a 46) mm, sendo 7 (1 a 9) mm nos MIC e 15 (10 a 46) mm nos MAC. Entre as 194 pacientes, 116 (59,8%) receberam tratamento inicial com CAB e 78 (40,2%) com BRC. Das pacientes que receberam BRC, a mediana da dose máxima da medicação foi de 5 (1,25 a 25) mg por dia, e 45,2% apresentaram efeitos colaterais. A resistência à BRC, definida por não normalização da PRL sérica na maior dose tolerada, ocorreu em 15,6%. Em todos os casos de intolerância/resistência à BRC, houve resposta após a substituição por CAB. A mediana da dose máxima utilizada de CAB foi de 1 (0,25 a 5) mg por semana; apenas 1,5% apresentou efeitos colaterais à

CAB, sem necessidade de suspensão do tratamento; e 5,7% das pacientes evidenciaram resistência à CAB, sendo submetidas à neurocirurgia. Portanto, previamente à gestação, 94,3% das pacientes receberam apenas tratamento medicamentoso, 5,7% foram submetidas à neurocirurgia, via transesfenoidal, sendo duas portadoras de MIC e nove portadoras de MAC. Nenhuma paciente foi submetida à radioterapia.

Ao menos uma comorbidade foi descrita em 34% das pacientes (*n*=75): 53 pacientes com uma, 14 pacientes com duas, seis pacientes com três e duas pacientes com quatro comorbidades. A comorbidade mais frequente foi o hipotireoidismo primário autoimune (*n*=27). As demais tireoideopatias relatadas foram: hipertireoidismo por Doença de Graves (*n*=1), nódulos tireoideanos (*n*=6) e tireoidectomia total (*n*=2) por bócio multinodular e carcinoma papilífero. As demais endocrinopatias e doenças metabólicas descritas foram: obesidade (*n*=10), dislipidemia (*n*=4), diabete melito (*n*=2), insuficiência adrenal secundária (*n*=2) e diabete insípido central (*n*=1). Cinco pacientes apresentavam enxaqueca e engravidaram em uso de topiramato, medicação contraindicada por aumentar a taxa de perda fetal e por causar malformações congênitas[78]. Sete pacientes apresentavam doenças psiquiátricas não especificadas. Entre as doenças cardiovasculares, houve nove casos de hipertensão arterial sistêmica e um caso de síncope por arritmia cardíaca. Outras comorbidades menos frequentes: osteoporose (*n*=3), asma (*n*=2), anemia não especificada (*n*=1), trombose de veia cava superior (*n*=1), mutação no fator V de Leiden (*n*=1), glaucoma (*n*=1), amaurose por neurite óptica (*n*=1), insuficiência renal

crônica (*n*=1), artrite reumatoide (*n*=1), lúpus eritematoso sistêmico (n=1), retocolite ulcerativa (*n*=1), dermatofibrosarcoma (*n*=1), linfoma de Hodking (*n*=1) e neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (*n*=1).

Previamente à gestação, nos últimos 12 meses, a mediana da PRL sérica foi de 24,8 (0,3 a 582,7) ng/mL. Nos últimos 24 meses, a mediana do diâmetro máximo tumoral foi de 7 (0 a 46) mm, sendo 124 casos com menos de 1 cm (67,4%) e 60 casos com ao menos 1 cm (53,7%), uma vez que 40% dos MAC, ao diagnóstico do prolactinoma, apresentaram redução tumoral durante o tratamento.

Em 231 gestações, as pacientes estavam em uso de CAB no momento da concepção. A medicação foi iniciada durante a gestação em dois casos: em um deles, o prolactinoma foi diagnosticado e o tratamento com CAB foi introduzido sem o conhecimento da gravidez; no entanto, após a confirmação da gestação na 12ª semana, a CAB foi suspensa. Em outro caso com remissão tumoral prévia, o tratamento com CAB foi introduzido em razão do crescimento tumoral sintomático durante a gestação.

Na confirmação da gestação, a mediana da dose de CAB utilizada foi de 1 (0,125 a 3,5) mg por semana, e a mediana do tempo de tratamento com CAB foi de 24 (0 a 193) meses. A mediana da idade materna foi de 31 (17 a 45) anos, sendo avançada (≥ 35 anos) em 56 gestações (27,72%). O planejamento adequado da gestação foi descrito em 99 casos (46,7%).

Excluindo as gestações em andamento e o caso no qual a CAB foi introduzida apenas durante a gestação, a CAB foi suspensa durante a gestação em 89% dos casos na mediana da IG de 6 (2 a 36) semanas.

Destes, a suspensão ocorreu no primeiro trimestre em 80%; no segundo trimestre, em 10%; no terceiro trimestre, em 2,5%; e, em 8,5%, houve suspensão de CAB durante a gestação, porém sem IG especificada. Em cinco casos, após a confirmação da gestação, a CAB foi substituída por BCR, na dose de 1,25 mg a 5 mg ao dia. No entanto, houve intolerância em dois casos e retornou-se à CAB, que foi mantida durante toda a gravidez. Em 25 casos, a CAB foi mantida durante toda gestação (aborto ou nascidos vivos), com dose disponível em apenas quatro casos (0,5 mg a 1,5 mg semanalmente).

Não houve relatos de abortamento induzido, e a taxa global de abortamento foi de 11%, com mediana de IG de 8 (4 a 19) semanas completas. No entanto, houve diferença na taxa de abortamento ao comparar os casos com suspensão da CAB na confirmação da gestação (Grupo A) com os casos nos quais a CAB foi mantida por indicação médica ou por uso inadvertido da paciente (Grupo B): 7,5% (n=14 em 187 casos) vs. 38% (n=12 em 31 casos) (p<0,001, *Odds Ratio* (OR) 7,8 com intervalo de confiança (IC) 95% (3,16 - 19,29). A associação entre a suspensão da medicação e o abortamento foi consistente, verificada por modelo de regressão logística ajustado com variáveis com p<0,2 na análise marginal (univariada). Foram incluídas as seguintes covariáveis: doenças psiquiátricas, uso de topiramato, idade materna avançada, obesidade e tempo de tratamento com CAB prévio à gestação. Não houve diferença nessas variáveis ao comparar o Grupo A e o B, conforme detalhado na Tabela 5.

Tabela 5 - Comparação entre as características clínicas e laboratoriais das pacientes que suspenderam a cabergolina (Grupo A) e das que a mantiveram (Grupo B) após a confirmação da gestação

Aborto espontâneo	Suspensão de CAB após a confirmação da gestação Grupo A (*n*=187)		Manutenção de CAB após a confirmação da gestação Grupo B (*n*=31)		*p*
	n=14 (7,5%)		*n*=12 (38,7%)[a]		
Variáveis relacionadas	**Mediana**	**Intervalo**	**Mediana**	**Intervalo**	
Idade materna na confirmação da gestação (anos)	31	20-40	33	24-40	0,160
Idade materna avançada na confirmação da gestação (anos)	38 (*n*=5)	35-40	39 (*n*=5)	36-40	0,126
PRL sérica prévia à gestação (mg/semana)	27,7	6,7-101,6	38,8	0,8-78	0,910
Dose de CAB prévia à gestação (mg/semana)	0,75	0,5-3,5	1,5	0,5-2	0,666
Tempo de tratamento com CAB prévio à gestação (meses)	24	4-60	54	1-189	0,060
Idade gestacional de suspensão de CAB (semanas)	5,5	4-9	-	-	-
Idade gestacional do aborto espontâneo (semanas)	8	4-19	8	4-16	0,693

CAB: cabergolina; *n*: tamanho de amostra.
Presença de comorbidades prévias à gestação (*p*=0,981).
[a] Aconselhamento médico em seis casos e decisão da paciente em seis casos (em um dos casos, a descoberta da gestação ocorreu no aborto).

Vale ressaltar que, em dez pacientes do Grupo B que apresentaram episódio de aborto, seis tiveram ao menos um outro filho nascido vivo. Inclusive, em quatro casos, o AD foi mantido durante toda a gestação (três casos com CAB e um caso com BRC). O histórico obstétrico dessas pacientes está detalhado na Tabela 6.

Tabela 6 - Histórico obstétrico das pacientes que mantiveram a cabergolina após a confirmação da gestação (Grupo B) e apresentaram abortamento

Paciente	MIC/MAC ao diagnóstico	Presença de comorbidades	Gestações induzidas por CAB	Abortos	Nascidos vivos e desfechos fetais
#1	MIC	Não	3	2 (antes)	1 prematuro (36 semanas), CAB suspensa na 10ª semana, reintroduzida na 35ª semana
#2	MAC	Sim[a]	2	1 (antes) anembrio-nária	1 prematuro e BPN (36 semanas), CAB 1 mg/mg/semana toda a gestação
#3	MAC (gigante e invasivo)	Não	3	1 (após)	-1 prematuro e BPN (36 semanas), CAB 1,5 mg/semana toda a gestação -1 termo, CAB 0,5 mg/semana toda a gestação
#4	MIC	Sim[b]	1	Gravidez ectópica	Nenhum
#5	ND	Não	3	1 (antes)	-2 termos (gemelar), CAB suspensa na 4ª semana -1 termo, CAB suspensa na 4ª semana
#6	MIC	Não	2	1 (antes)	1 prematuro e BPN (36 semanas), CAB suspensa na 4ª semana
#7	ND	Não	1	1	Nenhum
#8	MIC	Não	1	1	Nenhum
#9	MAC (invasivo)	Não	3	2 (após)	1 termo, CAB substituída por BRC na 10ª semana
#10	MAC	Não	1	1	Nenhum

CAB: cabergolina; BRC: bromocriptina; BPN: baixo peso ao nascer; MAC: macroadenoma; MIC: microadenoma; ND: não disponível.
[a] Obesidade, linfoma não Hodgkin e trombose de veia cava.
[b] Transtorno psiquiátrico, enxaqueca, neurite óptica e insuficiência renal.

Entre os 233 casos incluídos no estudo, 10 gestações encontravam-se em andamento (4,3%), com IG superior a 20 semanas completas, incluídas em todas as análises, exceto quanto ao crescimento tumoral sintomático.

Excluindo os abortamentos e as gestações em andamento, 25 casos apresentaram sintomas de crescimento tumoral (cefaleia, alteração visual em exame neuroftalmológico e/ou reintrodução do AD). Avaliando os dados disponíveis (*n*=23), apresentaram crescimento tumoral com repercussão clínica: 5,8% de MIC (*n*=4 em 69 casos), 16,8% de MAC com tratamento prévio apenas com AD (*n*=16 em 95 casos) e 33,3% de MAC com tratamento clínico e cirúrgico (*n*=3 em 9 casos); ou seja, maior significativamente ao comparar MIC vs. MAC com quaisquer tratamentos prévios, *p*=0,018, OR 3,63 com IC 95% (1,16 - 2,41). Considerando os dados disponíveis (*n*=20), houve crescimento tumoral sintomático em 7% (*n*=7 em 100 casos) daqueles com menos de 1 cm e em 23,2% (*n*=13 em 43 casos) daqueles com mais de 1 cm, na avalição tumoral prévia à gestação, *p*=0,005, OR 4,02 com IC 95% (1,5 - 10,78). Além do tamanho tumoral, menor idade ao diagnóstico do prolactinoma (*p*=0,031), menor idade materna na confirmação da gestação (*p*=0,003) e menor tempo de tratamento com CAB prévio à gestação (*p*=0,027) também se associaram ao crescimento tumoral (Tabela 7).

Tabela 7 - Comparação das variáveis clínicas, laboratoriais e do tratamento com cabergolina prévio à gestação, entre os casos de gestações que apresentaram ou não crescimento tumoral sintomático

Crescimento tumoral sintomático	Sim (*n*=25)		Não (*n*=167		*p*
Variáveis relacionadas	**Mediana**	**Intervalo**	**Mediana**	**Intervalo**	
Idade ao diagnóstico do prolactinoma (anos)	25	16-32	27	12-40	0,031
Idade materna na confirmação da gestação (anos)	28	21-41	31	17-45	0,003
PRL sérica prévia à gestação (mg/semana)	38,2	1,5-101	21,2	0,3-582,7	0,098
Dose de CAB prévia à gestação (mg/semana)	1	0,5-2,5	1	0,125-3,5	0,763
Tempo de tratamento com CAB prévio à gestação (meses)	12	1-60	24	0-193	0,027
Idade gestacional de suspensão de CAB (semanas)	7	1-16	6	2-36	0,636

CAB: cabergolina; n: número; PRL: prolactina.

O tratamento com AD foi reintroduzido em 22 casos por crescimento tumoral sintomático, na mediana da IG de 20 (8 a 37) semanas: em oito casos BRC, com posterior substituição por CAB em razão de intolerância em cinco, e em 14 casos CAB. A mediana da dose de BRC foi de 2,5 (1,25 a 7,5) mg ao dia e a de CAB foi de 2 (0,5 a 3,5) mg semanais. O tratamento com cirurgia transesfenoidal foi indicado em seis casos, entre 20 e 33 semanas de gestação: três sem controle tumoral após a reintrodução do AD (BRC *n*=1 e CAB *n*=2), dois por apoplexia (BRC *n*=1 e CAB *n*=1) e um deles sem uso de AD. Dos 25 casos com crescimento tumoral sintomático, o AD não foi reintroduzido em apenas três: um submetido diretamente ao

tratamento cirúrgico e em outros dois não houve conduta terapêutica por parte dos médicos assistentes.

Alguma comorbidade ocorreu em 12,3% das gestações com nascidos vivos: diabetes gestacional (*n*=12); hipertensão arterial (*n*=7) e, destas, pré-eclâmpsia (*n*=3); hipotireoidismo primário diagnosticado durante a gestação (*n*=5); alteração da função hepática (*n*=1); depressão (*n*=1); hiperemese gravídica (*n*=1); e sífilis primária (*n*=1). Intercorrências na gestação ocorreram em 11,2% dos casos: realização de tomografia de abdômen no primeiro trimestre (*n*=1), síncope (*n*=1), processo infeccioso e uso de antibiótico (*n*=9), sangramento vaginal (*n*=4), descolamento de placenta (*n*=4), amniorrexe prematura (*n*=1) e redução do líquido amniótico com indução do parto (*n*=1).

A via de parto foi vaginal em 35,4% e cesareana em 64,6% dos casos, com IG entre 23 e 42 semanas completas e mediana de 39 semanas (*n*=145). Houve um caso de gemelar. Dos partos, 11,7% foram pré-termo, entre 23 e 36 semanas completas e 88,3% a termo. Não ocorreram casos de pós-termo. Não houve associação entre a prematuridade e a manutenção da CAB após a confirmação da gestação (*p*=0,636).

A taxa de nascidos vivos foi de 98,5%. Houve três casos de óbito fetal (1,5%), com IG em 23, 34 e 36 semanas completas, por estrangulamento de cordão umbilical (*n*=1) e insuficiência placentária (*n*=1). Nesses casos, a CAB foi suspensa entre quatro e nove semanas de IG, sem reintrodução até o parto.

O peso ao nascimento (*n*=143) variou entre 1.725 g a 4.405 g, com mediana de 3.200 g e média de 3.180,47 *s* 465,9 g. O baixo peso ao nascimento foi registrado em nove recém-nascidos (6,3%) e variou entre

1.725 g a 2.395 g, com mediana de 2.260 g e média de 2.187 *s* 226,92 g. Não foram registrados casos de muito baixo peso e extremo baixo peso. Não houve associação entre baixo peso ao nascer e manutenção de CAB após a confirmação da gestação (*p*=0,173). O comprimento dos recém-nascidos (*n*=95) variou entre 42 cm e 57 cm, com mediana de 48 cm e média de 48,14 *s* 2,92 cm. O registro do perímetro cefálico foi obtido em apenas 39 nascidos vivos, variando entre 31 cm e 36,5 cm, com mediana de 34,8 e média de 34,45 *s* 1,31 cm. O registro do APGAR foi obtido em 102 nascidos vivos e foi menor que 5 em 0 e 10 minutos de nascimento em 2% dos casos.

As malformações congênitas foram descritas em sete nascidos vivos (4,31%), em detalhes em seis casos: dois casos de Tetralogia de Fallot, um associado à mielomeningocele (óbito infantil aos 51 dias) e o outro associado à criptorquidia e hipospadia; um caso de hidrocele; um caso de lábio leporino e fenda palatina; um caso de Síndrome de Down; e um caso de Síndrome de deleção do cromossomo 18p. Não houve associação entre a manutenção da CAB após a confirmação da gestação e a presença de malformações (*p*=0,999) e, em todas essas gestações, a CAB foi suspensa no primeiro trimestre.

Com relação a outras comorbidades não relacionadas a malformações congênitas maiores, houve três casos (1,8%): displasia coxofemoral (*n*=1), pé chato (*n*=1) e torcicolo (*n*=1). Outras complicações peri e pós-partos foram documentadas em oito casos (5%): hipoglicemia neonatal (*n*=3), perda de peso (*n*=2), anemia (*n*=1), reação por aglutinação ABO (*n*=1) e trombofilia (*n*=1).

Em 13 gravidezes nas quais a CAB foi mantida durante todo período gestacional, dois recém-nascidos foram prematuros e com baixo peso ao nascer e nenhum caso de malformação foi descrito. Os dados estão detalhados na Tabela 8.

Tabela 8 - Desfechos materno-fetais das gravidezes completas com manutenção da cabergolina durante todo o período gestacional

		Concepção			Fetal	
	Presença de comorbidades	Idade materna (anos)	Diâmetro tumoral máximo	CAB cumulativa (mg X semanas)	IG parto (semanas completas)	Desfechos
§1[a]	Sim[c]	37	≥ 1 cm	72	36	Prematuro e BPN
§2[b]	Não	37	≥ 1 cm	76	38	SAD
§3[b]	Não	33	≥ 1 cm	126	36	Prematuro e BPN
§4	Sim[d]	40	ND	40	40	Displasia coxofemoral
§5	Sim[e]	34	< 1 cm	19,5	39	SAD
§6	Não	28	≥ 1 cm	136,5	39	SAD
§7	Sim[f]	31	≥ 1 cm	74	37	SAD
§8	Não	31	≥ 1 cm	78	39	SAD
§9	Não	28	ND	NA	NA	SAD
§10	Não	28	≥ 1 cm	19,5	39	SAD
§11	Não	34	< 1 cm	37	37	SAD
§12	ND	29	≥ 1 cm	58,5	39	SAD
§13	ND	32	≥ 1 cm	60	40	SAD

BPN: baixo peso ao nascer; CAB: cabergolina; ND: não disponível; SAD: sem anormalidades detectadas.
[a] Caso # 1 da Tabela 6.
[b] Casos # 2 e # 3 da Tabela 6.
[c] Obesidade, linfoma não Hodgkin e trombose de veia cava.
[d] Hipotireoidismo primário e dislipidemia.
[e] Hipertensão arterial, obesidade e transtorno psiquiátrico.
[f] Hipotireoidismo primário.

O desenvolvimento neuropsicomotor foi avaliado em 145 crianças entre 1 e 228 meses, através de relatos maternos. As alterações ocorreram em nove crianças (6,8%), excluindo as síndromes cromossômicas: epilepsia (*n*=4), um deles associado a atraso generalizado, deficiência de atenção e atraso generalizado leve (*n*=1), atraso na aquisição da linguagem (*n*=1), atraso na sustentação da cabeça aos 24 meses (*n*=1), tremores não especificados (*n*=1) e um caso sem os dados disponíveis. Todos os casos foram descritos em crianças cujas mães suspenderam o tratamento com CAB no primeiro trimestre (*n*=7) ou no segundo trimestre (*n*=2), não havendo associação com exposição prolongada à CAB (*p*=0,999).

A alteração funcional (*n*=161) descrita foi um caso de puberdade precoce central aos quatro anos, associado à epilepsia.

A amamentação ocorreu em 80% dos casos, com duração mediana de 8 (1 a 36) meses, sem associação com o crescimento tumoral (*p*=0,238) ou com a remissão da hiperprolactinemia (*p*=0,152).

Após o parto, os níveis séricos de PRL (*n*=157) e as imagens selares (*n*=149) foram reavaliados. A taxa de remissão, baseada no nível normal de PRL e sem reintrodução de DA, foi de 10%. A reintrodução de CAB após o parto (*n*=136), com mediana de 1 (0,125 a 3,5) mg/semana, foi associada a níveis mais altos de PRL antes da gravidez (*p*=0,049), maior dose de CAB antes da gravidez (*p*=0,024) e maior diâmetro máximo do tumor após o parto (*p*=0,006). Considerando todas as pacientes, com e sem remissão após o parto, 42% apresentaram redução dos níveis séricos de PRL e, em 46% dessas pacientes, houve algum grau de redução tumoral.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, os desfechos materno-fetais foram avaliados em uma grande série brasileira de 233 gestações induzidas por CAB em 194 mulheres portadoras de prolactinomas. As pacientes foram acompanhadas em centros de referência em neuroendocrinologia, provável justificativa para a maior prevalência de MAC (56,3%) ao diagnóstico tumoral em comparação com outras séries de prolactinomas da literatura[6]. A resistência ao AD, definida por não normalização da PRL sérica na maior dose tolerada[79], ocorreu em 15,6% dos casos em BRC e em 5,7% daqueles em uso de CAB, semelhantes àquelas descritas na literatura: 25% com BRC e entre 10% e 15% com CAB[80].

Previamente à gestação, 56% dos casos apresentavam normoprolactinemia registrada e 67,4% evidenciaram maior diâmetro tumoral inferior a 1 cm, após uma mediana de tempo de tratamento de 24 meses com CAB. Em pacientes portadoras de MIC e MAC intrasselares, a gravidez deve ser permitida quando a PRL sérica atingir níveis normais com o tratamento com AD[81]. Em MAC expansivos, é mandatório permitir a gravidez após redução tumoral para os limites selares. Holmgren *et al.*[40]recomendam permitir a gravidez após ao menos um ano de tratamento. Em pacientes resistentes ao AD ou que não apresentem bom controle tumoral, mesmo na presença de normoprolactinemia, é indicada a cirurgia, antes da gravidez[35].

Neste estudo, apenas 46,7% das pacientes engravidaram com planejamento adequado, e a idade materna era avançada em 27,72%. Como em modelos retrospectivos, as condições ideais para liberação da gestação, apesar de serem centros de referência, não foram obtidas em todos os casos, como tempo de tratamento prévio à gestação, redução das dimensões tumorais e planejamento da gestação, o que poderia estar relacionado a desfechos desfavoráveis da gestação.

Além disso, sugere-se que o AD deva ser suspenso após a confirmação da gestação, exceto em casos especiais[11,54]. A CAB foi suspensa durante a gestação em 89% dos casos, principalmente no primeiro trimestre, logo após a confirmação da gestação. No entanto, a droga foi mantida em 25 casos, em geral por aconselhamento médico (*n*=22), mas também por decisão da paciente (*n*=3).

Nesta casuística, a taxa de abortamento foi de 11%, semelhante à da população geral e à da revisão da literatura (10% a 15%)[33,34,54,82,83]. No entanto, vale ressaltar que as pacientes cuja CAB foi mantida após confirmação da gravidez apresentaram um aumento significativo da taxa de abortamento em comparação com aquelas nas quais a medicação foi suspensa após confirmação da gestação (38% vs. 7,5%), $p<0,001$, OR 7,8 IC (3,16 - 19,3). Rastogi *et al.*[37] avaliaram 48 gestações induzidas por CAB em portadoras de macroprolactinoma, sendo 23 casos com suspensão da medicação e 25 casos invasivos nos quais a medicação foi mantida após confirmação da gravidez. A taxa de abortamento espontâneo foi de 4,35% vs. 12%, respectivamente. A taxa de abortamento induzido por

malformações congênitas foi de 0% vs. 12%, todos por defeito em tubo neural, a despeito de reposição adequada de ácido fólico previamente à gestação (dados fornecidos pelo autor). Hurault-Delarue *et al.*[84] descreveram um aumento significativo na taxa de aborto foi descrito em mulheres que usaram AD (BRC, CAB, quinagolida, lisurida, piribedil e ropinirol) em diversas doses para tratamento de diferentes condições (hiperprolactinemia, supressão da lactação, doença de Parkinson, entre outras) em comparação com mulheres não expostas (14,8% vs. 5,7%), *p*=0,0003, OR 3,7 (IC 1,8 - 7,4), sugerindo um possível efeito de classe, não específico da CAB. No entanto, deve-se salientar que os dados sobre o aborto provavelmente são subnotificados e subestimados nas estatísticas globais[85] e, principalmente, nacionais, pois no Brasil as leis são restritivas ao procedimento e o acesso das mulheres aos serviços de saúde é dificultado[86].

Além disso, uma limitação importante deste estudo e uma falha comum em trabalhos retrospectivos são a falta de dados sobre etnia, fatores socioeconômicos, perdas fetais prévias, informações clínicas do parceiro, uso de ácido fólico, alcoolismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas, entre outros fatores que impactam diretamente nos desfechos materno-fetais.

Vale ressaltar que, de dez pacientes nas quais a CAB foi mantida após a confirmação da gestação e que apresentaram algum episódio de aborto registrado, seis tiveram ao menos um outro filho nascido vivo, inclusive em quatro casos em que o AD foi mantido durante toda a gestação. Nenhuma outra variável (idade materna, idade materna avançada, IG do abortamento, nível sérico de PRL prévio à gestação, dose de CAB, duração

do tratamento com CAB antes da gravidez, IG da descontinuação de CAB, presença de comorbidades) foi relacionada à taxa de aborto. Em animais, o nível de PRL local desempenha um papel na implantação e nidação. A preparação uterina é dependente da secreção contínua de estrogênio e progesterona pelo corpo lúteo. Sabe-se que, em ratos, a secreção de PRL induzida pelo acasalamento leva ao aumento da proliferação de células endoteliais no corpo lúteo durante a gravidez[87-89]. No entanto, esse mecanismo nunca foi demostrado em humanos. De fato, Iwama *et al.*[90] relataram sete mulheres com deficiência isolada de PRL sem influência em desfechos gestacionais. Portanto, mais estudos de segurança em relação à taxa de abortamento e à manutenção da CAB após a confirmação da gravidez são necessários.

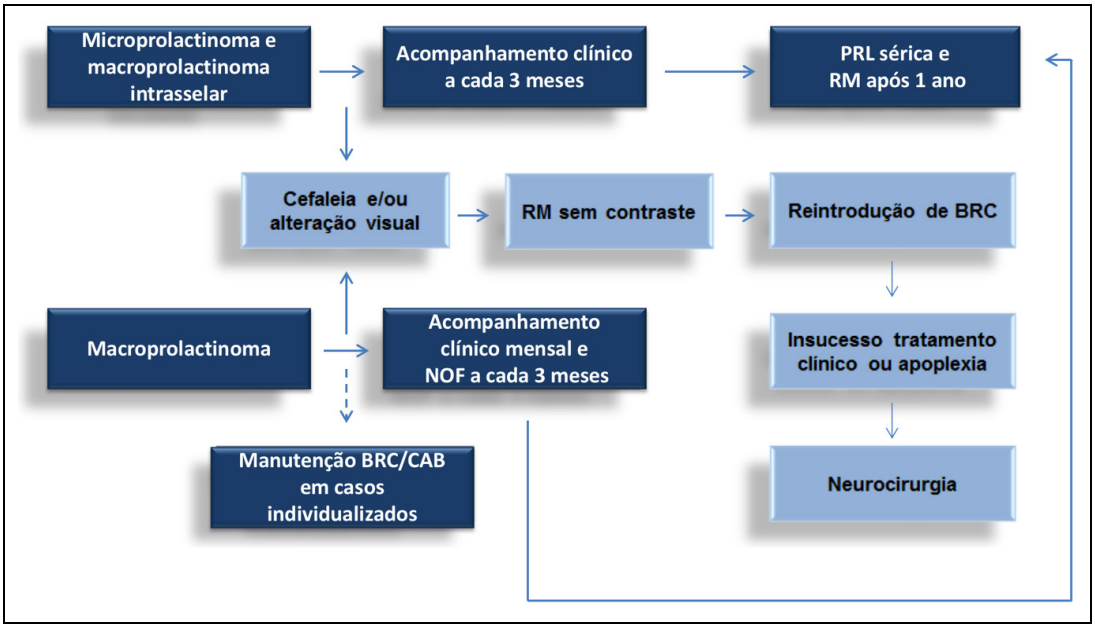
Os achados deste estudo sobre crescimento tumoral sintomático durante a gestação foram semelhantes aos encontrados em uma grande revisão de literatura em relação ao MIC 5,8% vs. 2,3%, *p*=0,100, OR 2,56 (IC 0,84 - 7,79) e ao MAC tratado apenas com AD 16,8% vs. 19,1%, *p*=0,759, OR 0,86 (IC 0,46 - 1,59)[36-51].

Em relação ao MAC com outros tratamentos (cirurgia e/ou radioterapia), não foi possível a comparação estatística em razão dos tamanhos amostrais[33,34,36,37]. Assim como nos demais estudos, neste foi possível demonstrar um maior risco de crescimento tumoral sintomático durante a gestação em pacientes portadoras de MAC em relação a MIC ao diagnóstico, *p*=0,018, OR 3,63 com IC 95% (1,16 - 2,41). A fim de aprimorar a análise deste estudo, não apenas foi reavaliado o crescimento tumoral

sintomático na gravidez baseado no diâmetro tumoral ao diagnóstico, mas também foi observado o aumento na taxa de crescimento nos tumores com diâmetro superior a 1 cm em comparação com tumores com diâmetro inferior 1 cm na avaliação da imagem prévia à gestação (7% vs. 23,2%), *p*=0,005, OR 4,02 com IC 95% (1,5 - 10,78), confirmando a necessidade de um bom controle do volume tumoral. Em relação aos casos portadores de MIC com crescimento tumoral sintomático, uma das quatro pacientes estava em remissão tumoral e engravidou sem CAB e, em portadoras de MAC, dois casos apresentavam controle tumoral (menor que 1 cm) previamente à gestação, quatro casos foram submetidos à cirurgia transesfenoidal e dois casos sofreram apoplexia durante a gravidez. Quanto às pacientes portadoras de MAC submetidas à cirurgia previamente à gestação, três em nove (33,3%) apresentaram crescimento sintomático do tumor, índice mais elevado quando comparado com dados mais antigos da literatura (4,3% e 7%)[38,39]. Nesta casuística, não houve caso submetido à radioterapia, em contraposição às demais séries, modalidade terapêutica com efeito na prevenção de crescimento de prolactinomas; fato que pode justificar a maior taxa de crescimento tumoral encontrada neste estudo. Além do diâmetro tumoral, idade mais precoce ao diagnóstico do prolactinoma (*p*=0,031), menor idade materna na confirmação da gestação (*p*=0,003) e menor tempo de tratamento com CAB antes da gravidez (*p*=0,027) foram fatores associados ao crescimento tumoral sintomático. Idade mais precoce ao diagnóstico do prolactinoma pode se associar à agressividade tumoral[91]. Quanto ao tempo de tratamento clínico prévio à gestação, Holmgren *et al.*[40] descreveram que o

tratamento por pelo menos 12 meses com BRC foi fator protetor para o crescimento do tumor. No entanto, nenhum outro dado sobre as dimensões do tumor à época da gestação foi descrito anteriormente.

De acordo com dados deste estudo e os da literatura, sugere-se que as pacientes portadoras de MIC ou MAC intrasselares, nas quais o AD tenha sido suspenso após a confirmação da gravidez, necessitem apenas de acompanhamento clínico trimestral e que as pacientes portadoras de MAC invasivo devam ser avaliadas mensalmente (Figura 1).



BRC: bromocriptina; CAB: cabergolina, PRL: prolactina; RM: ressonância magnética; NOF: exame neuroftalmológico.
Modificado de Glezer e Bronstein[11].

Figura 1 - Manejo das pacientes com prolactinoma durante a gestação

Os níveis de PRL sérica aumentam progressivamente durante a gestação, sem relação direta com o crescimento tumoral[32]. Portanto, a verificação periódica dos níveis de PRL não é recomendada. Em razão da baixa incidência de aumento no volume do tumor com repercussão clínica,

especialmente em MIC, a RM é indicada apenas em casos com sintomas sugestivos de crescimento tumoral (cefaleia e/ou alteração visual), sem utilizar contraste.

Lebbe *et al.*[48] avaliaram 37 mulheres com prolactinoma com diâmetro tumoral superior a 5 mm e que suspenderam CAB após confirmação de gestação, submetidas à RM de hipófise de rotina entre 24 e 32 semanas de gestação: 40% de MIC apresentaram crescimento tumoral (mediana 0,5 mm) e 65% de MAC (mediana 3 mm), sem relevância estatística e com repercussão clínica apenas em cinco casos, dois de MIC e três de MAC. Karaca *et al.*[55] demostraram que a realização de RM durante a gestação evidenciou aumento do diâmetro tumoral em apenas quatro de dez casos com suspeita clínica de crescimento tumoral.

O tipo de parto foi uma indicação obstétrica, e a maior incidência de parto cesárea em relação a partos normais não apresentou relação com presença e/ou controle tumoral durante a gestação. A taxa de cesareanas vem aumentando em todo o mundo[92], sendo particularmente elevada em alguns países, inclusive no Brasil[93,94].

Em relação aos nascidos vivos, não houve diferença entre nossos dados, a literatura e a população geral em relação à taxa de prematuridade, de baixo peso ao nascer e de malformações congênitas maiores (Tabela 9).

Tabela 9 - Resultados dos desfechos materno-fetais (prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações fetais) em gestações induzidas por cabergolina em comparação com a população geral

Autor	Nascidos vivos (*n*)	Prematuridade *n* (%)	Baixo peso ao nascer *n* (%)	Malformações *n* (%)
Ferrari *et al.*[17]	7	-	-	0
Webster *et al.*[14]	16	-	-	0
Ciccarelli *et al.*[57]	7	-	-	0
Cannavò *et al.*[58]	5	-	-	0
Verhelst *et al.*[18]	25	-	-	0
Ricci *et al.*[59]	49	3/41 (7,3)	5/46 (11)	2 (4)
Bronstein *et al.*[46]	6	2 (20)	-	0
Gillam *et al.*[60]	5	-	-	0
Alvarez *et al.*[61]	14	-	-	0
Colao *et al.*[62]	250	45 (18)	17/258 (7)	23 (9)
Sharma *et al.*[63]	8	-	-	0
Ono *et al.*[47]	83	1 (1)	9 (11)	0
Lebbe *et al.*[48]	88	8 (9)	9 (10)	3 (3,4)
Stalldecker *et al.*[49]	90	8 (9)	1 (1)	3 (3,3)
Auriemma *et al.*[50]	126	2 (1,6)	0	0
Domingue *et al.*[51]	36	4 (11)	3 (8,3)	0
Galvão *et al.*[36]	4	-	0	0
Rastogi *et al.*[37]	39	3/41 (7,3)	3 (7,7)	3 (7,7)
Araujo *et al.*[56]	6	-	-	0
Karaca *et al.*[55]	42	2/38 (5,2)	3/32 (9)	2/39 (5)
Sant' Anna *et al.**	195	17/145 (11,7)	9/143 (6,3)	7/162 (4,3)
População geral (%)[76]	-	9-12	15-20	6

n: tamanho de amostra.
* Dados não publicados.

Vale ressaltar que Colao *et al.*[62] documentaram uma taxa de 9% de anormalidades neonatais, incluindo defeitos maiores e menores. Essa taxa não é sensivelmente diferente da estimativa mundial de 6% relatada para malformações maiores, não incluindo defeitos menores, e não apresentou, assim como neste estudo, um aumento de causas específicas e gravidade de

malformações maiores em relação ao documentado na população geral, como cardiopatia congênita, defeito de tubo neural e síndromes cromossômicas, em especial, Síndrome de Down[76]. Porém, Karaca *et al.*[55], apesar de relatarem uma incidência de malformações maiores semelhantes às da população geral, encontraram defeitos de sistema nervoso central graves em três crianças cujas mães receberam AD (BRC e CAB) na indução da gestação (agenesia de corpo caloso, defeito do tubo neural e microcefalia), sugerindo uma possível ação da droga na embriogênese do sistema neurológico central. Rastogi *et al.*[37] também descreveram três casos de abortos terapêuticos por defeito do tubo neural em pacientes que mantiveram a CAB após a confirmação da gestação e adequadamente repostas de ácido fólico (dados fornecidos pelo autor). No presente estudo, não foi possível a coleta de dados sobre o uso de ácido fólico prévio à gestação, medida de saúde pública para prevenção de defeitos do tubo neural[95].

Além de aumento na taxa de aborto, Hurault-Delarue *et al.*[84] relataram aumento na taxa de prematuridade (p=0,003), sem diferenças na taxa de baixo peso ao nascer (p=0,8) e de malformações congênitas (p=0,5), na comparação entre os desfechos materno-fetais em gestações induzidas por AD e na população geral.

A experiência em literatura no que diz respeito à exposição fetal prolongada à CAB e seu efeito teratogênico ainda é limitada e não demonstra maior incidência de desfechos materno-fetais desfavoráveis[37,55,71,72]. Assim como neste trabalho, a manutenção da CAB durante toda a gestação, exceto no desfecho desfavorável no que diz respeito à incidência de abortamento

(*n*=12), resultou em 13 casos de nascidos vivos, com apenas dois prematuros associados a baixo peso ao nascer, e nenhum caso de malformação ou de comprometimento do DNPM.

Ao avaliar o DNPM das crianças cujas mães engravidaram em uso de CAB, 6,8% dos casos apresentaram algum grau de comprometimento, incluindo quatro casos de epilepsia. Os dados deste estudo foram coletados com base em recordatório materno. Uma grande limitação deste trabalho e da literatura recai sobre a ausência de métodos padronizados para uma avaliação adequada, justificando, portanto, em parte a escassez de dados de DNPM. Em dois estudos, incluindo 99 crianças cujas mães receberam CAB na indução da gravidez, não foram descritas anormalidades[47,66]. No entanto, Lebbe *et al.*[48] avaliaram, através de entrevista telefônica com as mães, as crianças entre 2 e 144 meses e descreveram retardo leve na fluência verbal em dois filhos da mesma paciente e dificuldade em atingir a continência urinária em uma criança até os 48 meses; e Stalldecker *et al.*[49], através de um estudo prospectivo com avaliações periódicas, avaliaram as crianças entre 0 e 192 meses e observaram epilepsia (*n*=2), uma delas refratária e a outra diagnosticada ao nascimento e relacionada a sofrimento fetal e *transtorno pervasivo do desenvolvimento* (*n*=2). Em todos os casos deste estudo, assim como nos descritos na literatura sobre comprometimento do DNPM, a CAB foi suspensa no início da gravidez, portanto, não foi possível estabelecer relação causal entre uso da droga e essas alterações até o momento.

A amamentação não é contraindicada em pacientes portadoras de prolactinomas que não utilizaram AD durante toda gestação. Neste estudo e

em dados disponíveis na literatura, a amamentação não foi relacionada ao crescimento tumoral ou à taxa de remissão[36,37,40,46,48,50,51,54-56,66,70,72,73].

Alguns autores sugerem a hipótese de possíveis efeitos benéficos da gestação no prolactinoma[66,96], relacionados à necrose ou apoptose das células lactotróficas tumorais, mediadas pelo decaimento abrupto após o parto dos elevados níveis de estrogênio e/ou progesterona durante a gravidez. A remissão da hiperprolactinemia após a gestação foi relatada em 10% dos casos deste estudo, em comparação com 10% a 68% na literatura[33,37,48,50,51,55,56,66,72,75], permitindo gestações subsequentes sem tratamento com AD.

6 CONCLUSÕES

Os dados deste estudo contribuem substancialmente para expandir a base de conhecimento sobre gestações induzidas por CAB em mulheres portadoras de prolactinomas. Com exceção da taxa de abortamento, todos os outros desfechos maternos (crescimento tumoral sintomático e prematuridade) e fetais (baixo peso ao nascer, malformações e comprometimento do desenvolvimento neurológico) foram semelhantes aos da literatura, incluindo gestações induzidas por BRC, e aos da população geral. Embora a taxa de abortamento tenha sido associada à manutenção do AD após a confirmação da gravidez, sua relação causal deve ser confirmada por estudos adicionais.

8 ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Estudo: "Uso de cabergolina na indução de gravidez em pacientes portadoras de prolactinoma".

Patrocinador do estudo:	**Nenhum**
Pesquisador responsável:	**Dra. Andrea Glezer**
Instituição:	**Serviço de Clínica Geral da Divisão de Clínica Médica I do Instituto Central – ICHC**

Convidamos a Sra. para participar do estudo "Uso de cabergolina na indução de gravidez em pacientes portadoras de prolactinoma". **Você é livre para decidir se quer participar ou não do estudo.**

Este estudo consiste numa pesquisa sobre as pacientes que engravidaram em uso de cabergolina, medicação utilizada para tratar tumores de hipófise produtores de prolactina (prolactinomas). Nas pacientes portadoras de prolactinoma, com desejo de gestação, é indicado em bula o tratamento com medicação bromocriptina para recuperar a fertilidade e permitir a gestação. Apesar do número de publicações e quantidade de gestações relatadas ser maior com bromocriptina (n~9.000 pacientes) em relação a cabergolina (n~900 pacientes), estudos demonstram que o uso de cabergolina em paciente com desejo de gestação e que engravidaram em vigência da medicação, não trouxe nenhuma repercussão negativa a mãe e ao feto. Portanto, o objetivo deste projeto de pesquisa é o acompanhamento de pacientes que engravidaram em uso de cabergolina para aumentar a experiência e número de casos publicados com essa medicação.

Este estudo será realizado em pacientes com prolactinoma seguidas no ambulatório de Neuroendocrinologia do HC-FMUSP e demais centros participantes.

O estudo será bastante simples, durante a visita de rotina no ambulatório de neuroendocrinologia será oferecida a oportunidade de participação no estudo e coletados os dados a fim de avaliar as intercorrências ocorridas durante a gestação, dados do nascimento e desenvolvimento das crianças. Essa análise não mudará o tratamento recebido.

Não haverá desconfortos da pesquisa, pois os dados serão coletados em consultas de rotina e obtidos dos registros de prontuários. O estudo oferece risco mínimo, uma vez que, o pesquisador terá acesso aos dados confidenciais do paciente descritos no prontuário médico.

Não há benefício direto para o participante, pois trata-se de estudo que avalia o desfecho no uso de cabergolina na indução da gestação em pacientes portadoras de prolactinoma.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Em qualquer momento você poderá ser atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Você não terá despesas pessoais para participar do estudo incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

É compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. No futuro, caso surjam novas pesquisas, o material colhido somente será analisado após o seu consentimento e a assinatura de um novo consentimento. Toda nova pesquisa só será realizada com aprovação do sistema CEP – CONEP, que são os órgãos que fiscalizam a ética em pesquisa.

Dúvidas

O médico ou a equipe do estudo responderão qualquer pergunta que você tenha sobre este estudo ou sobre sua participação nele. Você pode fazer perguntas a qualquer momento durante o estudo. Ligue ou compareça ambulatório se tiver qualquer dúvida.

Médica responsável pelo Estudo: Dra. Andrea Glezer

Telefones para contato: (11) 2661-7845 (horário comercial)

Se você tiver dúvidas sobre os seus direitos como uma participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética responsável pelo estudo nesta instituição ou com a CONEP. O Comitê de Ética é um órgão responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar do participante de pesquisa. A CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) é um órgão vinculado ao Conselho Nacional de Saúde que examina os aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos, fazendo e atualizando as regras para a proteção dos participantes de pesquisa, além de coordenar a rede de Comitês de Ética das instituições.

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Telefone para contato: (11) 2661-7585(11) 2661-1548 (11) 2661-1549

Email: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Endereço: Rua: Ovídio Pires de Campos, 225 – Cerqueira César

CEP: 05403-010

Li este termo e seu conteúdo foi explicado para mim. Compreendo o objetivo deste estudo e o que acontecerá comigo durante sua realização. Fui inclusive informada que não é recomendável que eu participe de um novo projeto de pesquisa antes de decorrido um ano de minha participação nesta pesquisa.

Forneço voluntariamente meu consentimento para participar deste estudo, conforme descrito neste termo. Declaro estar recebendo uma via original deste termo assinada pelo médico do estudo e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas. Fui informada que outra via original deste termo assinado e datado também será guardada nos arquivos do médico do estudo. Ao assinar este termo de consentimento, permito que minhas informações médicas pessoais sejam usadas, acessadas e divididas, conforme descrito na seção "Confidencialidade". Este consentimento é válido, a menos e até que eu o revogue.

Confirmo que assinei este termo de consentimento antes de realizar qualquer procedimento relacionado ao estudo.

_____

Nome do (a) Participante da Pesquisa

_____ _____

Assinatura do (a) Participante da Pesquisa / Responsável Legal Data

_____

Nome da Testemunha (se aplicável)

_____ _____

Assinatura da Testemunha (se aplicável) Data

_____

Nome do Pesquisador

_____ _____

Assinatura do Pesquisador Data

Anexo B - Aprovação da comissão de ética para análise de projetos de pesquisa

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: USO DE CABERGOLINA NA INDUÇÃO DE GESTAÇÃO EM PACIENTES PORTADORAS DE PROLACTINOMA

Pesquisador: Andrea Glezer

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65111716.7.1001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.397.643

Apresentação do Projeto:

O projeto "Uso de cabergolina na indução de gravidez em pacientes portadoras de prolactinoma" trata-se de um estudo multicêntrico sobre as pacientes que engravidaram em uso de cabergolina, que é uma medicação utilizada para tratar tumores de hipófise produtores de prolactina (prolactinomas. Este estudo vai avaliar as pacientes que engravidaram na vigência deste medicamento: as intercorrências ocorridas durante a gestação, dados do nascimento e desenvolvimento das crianças. Este projeto retorna para substituição do risco: Sem risco para risco mínimo.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o uso da cabergolina na indução da gestação em pacientes portadoras de prolactinoma: avaliar as pacientes que engravidaram na vigência deste medicamento: as intercorrências ocorridas durante a gestação, dados do nascimento e desenvolvimento das crianças.

"Objetivo geral: os desfechos materno-fetais das gestações induzidas por CAB nas pacientes portadoras de prolactinoma.

Objetivos específicos: os desfechos materno-fetais com população geral brasileira sem prolacitnoma e, portanto sem uso de CAB."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos foram esclarecidos e este projeto retorna para substituição do risco: Sem risco para risco

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

mínimo.

Os benefícios também estão claros no projeto e no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A solicitação de substituição do risco de sem risco para risco mínimo foi explicada e acrescentada ao TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de emenda com modificações nos termos,os termos estão bem apresentados.O projeto que avaliará as consequências do uso de um medicamento que foi usado previamente à pesquisa e o objetivo é avaliar se existiram eventuais consequências à mãe ou à criança. TCLE está adequado.

Recomendações:

As acima.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Este projeto retorna para substituição do risco: Sem risco para risco mínimo. Este dado foi incluído no TCLE.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_976814_E1.pdf	30/10/2017 09:48:30		Aceito
Outros	Formulario_emenda_1.pdf	28/09/2017 11:36:10	Andrea Glezer	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao2_emenda1.docx	28/09/2017 11:19:56	Andrea Glezer	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao1.docx	28/09/2017 11:19:39	Andrea Glezer	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_Mauro_Antonio.pdf	10/08/2017 11:29:45	Andrea Glezer	Aceito
Outros	termo_anuencia.pdf	23/02/2017 12:23:33	Andrea Glezer	Aceito
Outros	autorizacao_departamento_clinica_medica.pdf	13/02/2017 20:24:40	Andrea Glezer	Aceito

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.397.643

Outros	Carta_autorizacao_Nina_Musolino.jpg	25/01/2017 18:10:57	Andrea Glezer	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_Vania_Nunes.pdf	25/01/2017 18:10:01	Andrea Glezer	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_Monica_Gadelha.pdf	25/01/2017 18:06:32	Andrea Glezer	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_Manoel_Martins.pdf	25/01/2017 18:04:58	Andrea Glezer	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_Margaret_Castro.pdf	25/01/2017 18:04:28	Andrea Glezer	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_Lucio_Vilar.pdf	25/01/2017 18:03:51	Andrea Glezer	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_Julio_Abucham.pdf	25/01/2017 18:02:52	Andrea Glezer	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_Evandro_Portes.pdf	25/01/2017 17:59:47	Andrea Glezer	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_Cristina_Formiga.jpg	25/01/2017 17:44:46	Andrea Glezer	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_Cesar_Boguszewski.docx	25/01/2017 17:42:48	Andrea Glezer	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	15/12/2016 11:15:01	Andrea Glezer	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	17/11/2016 11:49:06	Andrea Glezer	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 24 de Novembro de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

9 REFERÊNCIAS

1. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med*. 1981;304(3):156-8.

2. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(3):359-64.

3. Davis JR, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction*. 2001;121(3):363-71.

4. Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinoma in the general population--mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986;25(5):549-54.

5. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg*. 1969;16:185-217.

6. 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(3):325-31.

7. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol*. 1996;10(4):333-7.

8. Bronstein M. Disorders of prolactin secretion and prolactinomas. In: J. Larry Jameson M, De Groot LJ, Kresttser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, Potts Jr. JT, Weir GC, editors. *Endocrinology: adult and pPediatric*. V. 1. 6 ed. Philadelphia: Saunders, 2010. p. 104-28.

9. Franks S, Murray MA, Jequier AM, Steele SJ, Nabarro JD, Jacobs HS. Incidence and significance of hyperprolactinaemia in women with amenorrhea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1975;4(6):597-607.

10. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med*. 2002;20(4):365-74.

11. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas: how to handle prior to and during pregnancy? *Minerva Endocrinol*. 2018;43(4):423-9.

12. Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, imony-Conesa FJ, Millar R, Young J, Binart N. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3791-5.

13. Millar RP, Sonigo C, Anderson RA, George J, Maione L, Brailly-Tabard S, Chanson P, Binart N, Young J. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis reactivation by kisspeptin-10 in hyperprolactinemic women with chronic amenorrhea. *J Endocr Soc*. 2017;1(11):1362-71.

14. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(14):904-9.

15. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2002;5(2):55-65.

16. dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary*. 2011;14(3):259-65.

17. Ferrari C, Paracchi A, Mattei AM, de Vincentiis S, D'Alberton A, Crosignani P. Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1992;126(6):489-94.

18. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2518-22.

19. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, Joplin G, Robbins RJ, Tyson J, Thorner MO. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(4):698-705.

20. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. Hyperprolactinemia and infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(4):837-46.

21. Ferrari C, Barbieri C, Caldara R, Mucci M, Codecasa F, Paracchi A, Romano C, Boghen M, Dubini A. Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(4):941-5.

22. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88.

23. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265-73.

24. Persiani S, Sassolas G, Piscitelli G, Bizollon CA, Poggesi I, Pianezzola E, Edwards DM, Strolin Benedetti M. Pharmacodynamics and relative bioavailability of cabergoline tablets vs solution in healthy volunteers. *J Pharm Sci*. 1994;83(10):1421-4.

25. Bigazzi M, Ronga R, Lancranjan I, Ferraro S, Branconi F, Buzzoni P, Martorana G, Scarselli GF, Del Pozo E. A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal, and amniotic compartments. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48(1):9-12.

26. Beltrame D, Longo M, Mazué G. Reproductive toxicity of cabergoline in mice, rats, and rabbits. *Reprod Toxicol*. 1996;10(6):471-83.

27. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young WF, Ryan N, Randall RV. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc*. 1990;65(4):461-74.

28. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med*. 1988;85(2):217-20.

29. Foyouzi N, Frisbaek Y, Norwitz ER. Pituitary gland and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004;31(4):873-92, xi.

30. Rigg LA, Lein A, Yen SS. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;129(4):454-6.

31. Ferriani RA, Silva-de-Sá MF, de-Lima-Filho EC. A comparative study of longitudinal and cross-sectional changes in plasma levels of prolactin and estriol during normal pregnancy. *Braz J Med Biol Res*. 1986;19(2):183-8.

32. Hu Y, Ding Y, Yang M, Xiang Z. Serum prolactin levels across pregnancy and the establishment of reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(5):803-7.

33. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):885-96.

34. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):R205-13.

35. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):71-8.

36. Galvão A, Gonçalves D, Moreira M, Inocêncio G, Silva C, Braga J. Prolactinoma and pregnancy - A series of cases including pituitary apoplexy. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(3):284-7.

37. Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. Pregnancy and tumor outcomes in infertile women with macroprolactinoma on cabergoline therapy. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(4):270-3.

38. Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril*. 1979;31(4):363-72.

39. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med*. 1985;312(21):1364-70.

40. Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K, Werner S. Women with prolactinoma - Effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumour growth. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;111(4):452-9.

41. Ampudia X, Puig-Domingo M, Schwarzstein D, Corcoy R, Espinós JJ, Calaf-Alsina J, Webb SM. Outcome and long-term effects of pregnancy in women with hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;46(2-3):101-7.

42. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med*. 1994;121(7):473-7.

43. Rossi AM, Vilska S, Heinonen PK. Outcome of pregnancies in women with treated or untreated hyperprolactinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;63(2):143-6.

44. Badawy SZ, Marziale JC, Rosenbaum AE, Chang JK, Joy SE. The long-term effects of pregnancy and bromocriptine treatment on prolactinomas--the value of radiologic studies. *Early Pregnancy*. 1997;3(4):306-11.

45. Mallmann ES, Nácul A, Spritzer PM. Pregnancy in hyperprolactinemic women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002;81(3):265-7.

46. Bronstein MD, Salgado LR, de Castro Musolino NR. Medical management of pituitary adenomas: the special case of management of the pregnant woman. *Pituitary*. 2002;5(2):99-107.

47. Ono M, Miki N, Amano K, Kawamata T, Seki T, Makino R, Takano K, Izumi S, Okada Y, Hori T. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2672-9.

48. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(2):236-42.

49. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, Chervin A, Danilowicz K, Diez S, Fainstein-Day P, García-Basavilbaso N, Glerean M, Gollan V, Katz D, Loto MG, Manavela M, Rogozinski AS, Servidio M, Vitale NM. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. *Pituitary*. 2010;13(4):345-50.

50. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, Grasso LF, Guerra E, Gasperi M, Pivonello R, Colao A. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):372-9.

51. Domingue ME, Devuyst F, Alexopoulou O, Corvilain B, Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(5):642-8.

52. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr*. 1987;65(17):823-7.

53. Krupp P, Monka C, Richter K. The safety aspects of infertility treatments. In: Program of the Second World Congress of Gynecology and Obstetrics; 1988; Rio de Janeiro; 1988. p. 9.

54. Huang W, Molitch ME. Pituitary tumors in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):569-81.

55. Karaca Z, Yarman S, Ozbas I, Kadioglu P, Akturk M, Kilicli F, Dokmetas HS, Colak R, Atmaca H, Canturk Z, Altuntas Y, Ozbey N, Hatipoglu N, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):129-41.

56. Araujo B, Belo S, Carvalho D. Pregnancy and tumor outcomes in women with prolactinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(10):642-8.

57. Ciccarelli E, Grottoli S, Razzore P, Gaia D, Bertagna A, Cirillo S, Cammarota T, Camanni M, Camanni F. Long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivate, in idiopathic or tumorous hyperprolactinaemia and outcome of drug-induced pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(9):547-51.

58. Cannavò S, Curtò L, Squadrito S, Almoto B, Vieni A, Trimarchi F. Cabergoline: a first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma. *J Endocrinol Invest*. 1999;22(5):354-9.

59. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, Rocchi F, Gangi E, Paracchi S, Gasperi M, Lavezzari M, Nicolosi AE, Ferrero S, Landi ML, Beck-Peccoz P, Bonati M. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol*. 2002;16(6):791-3.

60. Gillam MP, Fideleff H, Boquete HR, Molitch ME. Prolactin excess: treatment and toxicity. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2(Suppl 1):108-14.

61. Alvarez C, Alonso-Muriel I, García G, Crespo J, Bellver J, Simón C, Pellicer A. Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study. *Hum Reprod*. 2007;22(12):3210-4.

62. Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(1):66-71.

63. Sharma JB, Roy KK, Mohanraj P, Kumar S, Karmakar D, Barua J. Pregnancy outcome in pituitary tumors. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(3):401-4.

64. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf*. 1996;14(4):228-38.

65. Ohtani N, Goto T, Waeber C, Bhide PG. Dopamine modulates cell cycle in the lateral ganglionic eminence. *J Neurosci*. 2003;23(7):2840-50.

66. Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary*. 2005;8(1):31-8.

67. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res*. 1985;22(3):239-46.

68. Canales ES, García IC, Ruíz JE, Zárate A. Bromocriptine as prophylactic therapy in prolactinoma during pregnancy. *Fertil Steril*. 1981;36(4):524-6.

69. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;146(8):935-8.

70. Ruiz-Velasco V, Tolis G. Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertil Steril*. 1984;41(6):793-805.

71. Lambert K, Rees K, Seed PT, Dhanjal MK, Knight M, McCance DR, Williamson C. Macroprolactinomas and Nonfunctioning Pituitary Adenomas and Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):185-94.

72. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy. *Endocrine*. 2014;47(1):64-9.

73. Zárate A, Canales ES, Alger M, Forsbach G. The effect of pregnancy and lactation on pituitary prolactin-secreting tumours. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1979;92(3):407-12.

74. Peillon F, Racadot J, Olivier L, Racadot O, Vila-Porcile E. Proceedings: Prolactin adenomas; a morphological study. Correlations between clinical and anatomical data in 91 cases. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1975;36(5):277-8.

75. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, Cavioni V, Maggioni P, Testa G. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;44(3):175-80.

76. WHO. World Health Organization [internet]. 2019 [citado em 2019 mar 29]. Disponível em: https://www.who.int.

77. Apgar, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32 (4):260-7.

78. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e017248.

79. Maiter D, Primeau V. 2012 update in the treatment of prolactinomas. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(2):90-8.

80. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary*. 2003;6(1):19-27.

81. Glezer A, Jallad RS, Machado MC, Fragoso MC, Bronstein MD. Pregnancy and pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol*. 2016;41(3):341-50.

82. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988;319(4):189-94.

83. Hemminki E, Forssas E. Epidemiology of miscarriage and its relation to other reproductive events in Finland. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(2):396-401.

84. Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Beau AB, Lacroix I, Damase-Michel C. Pregnancy outcome in women exposed to dopamine agonists during pregnancy: a pharmacoepidemiology study in EFEMERIS database. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(2):263-70.

85. Sedgh G, Bearak J, Singh S, Bankole A, Popinchalk A, Ganatra B, Rossier C, Gerdts C, Tunçalp Ö, Johnson BR Jr, Johnston HB, Alkema L. Abortion incidence between 1990 and 2014: global, regional, and subregional levels and trends. *Lancet*. 2016;388(10041):258-67.

86. Cecatti JG, Guerra GV, Sousa MH, Menezes GM. Abortion in Brazil: a demographic approach. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(3):105-11.

87. Horseman ND, Zhao W, Montecino-Rodriguez E, Tanaka M, Nakashima K, Engle SJ, Smith F, Markoff E, Dorshkind K. Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. *EMBO J*. 1997;16(23):6926-35.

88. Grosdemouge I, Bachelot A, Lucas A, Baran N, Kelly PA, Binart N. Effects of deletion of the prolactin receptor on ovarian gene expression. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:12.

89. Bachelot A, Binart N. Reproductive role of prolactin. *Reproduction*. 2007;133(2):361-9.

90. Iwama S, Welt CK, Romero CJ, Radovick S, Caturegli P. Isolated prolactin deficiency associated with serum autoantibodies against prolactin-secreting cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):3920-5.

91. Colao A, Loche S. Prolactinomas in children and adolescents. *Endocr Dev*. 2010;17:146-59.

92. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148343.

93. Victora CG, Aquino EM, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *Lancet*. 2011;377(9780):1863-76.

94. Domingues RM, Dias MA, Nakamura-Pereira M, Torres JA, d'Orsi E, Pereira AP, Torres JA, d'Orsi E, Pereira AP, Schilithz AO, Carmo Leal Md. Process of decision-making regarding the mode of birth in Brazil: from the initial preference of women to the final mode of birth. *Cad Saude Publica*. 2014;30(Suppl 1):S1-16.

95. van Gool JD, Hirche H, Lax H, De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol*. 2018;80:73-84.

96. Freeman R, Wezenter B, Silverstein M, Kuo D, Weiss KL, Kantrowitz AB, Schubart UK. Pregnancy-associated subacute hemorrhage into a prolactinoma resulting in diabetes insipidus. *Fertil Steril.* 1992;58(2):427-9.

APÊNDICES

Apêndice A - Tabela descritiva do número de casos avaliados para cada variável qualitativa e quantitativa

Variável	*n*	%
Pacientes	**194**	**100**
Idade ao diagnóstico tumoral	192	99
PRL sérica ao diagnóstico tumoral	178	92
Exame de imagem utilizado ao diagnóstico tumoral	170	87
Categorização em MIC e MAC ao diagnóstico	177	91
Tamanho tumoral ao diagnóstico	169	87
Outros tratamentos do prolactinoma	194	100
Tolerância à CAB	194	100
Presença de comorbidades prévias à gestação	182	94
Tratamento com BRC prévio à CAB	**78**	**100**
Dose de BRC prévia à CAB	69	88
Tolerância à BRC	73	92
Resistência à BRC	64	82
Gestações	**233**	**100**
Dose máxima de CAB prévia à gestação	232	100
PRL sérica prévia à gestação (12 meses)	188	81
Tamanho tumoral prévio à gestação (24 meses)	184	79
Categorização em < 1 cm e ≥ 1 cm	184	79
Dose de CAB imediatamente prévia à gestação	226	97
Tempo de tratamento com CAB prévio à gestação	226	97
Idade materna na confirmação da gestação	226	97
Gestação planejada	212	91
Fertilização *in vitro*	233	100
Gestações em andamento	233	100
Suspensão de CAB após a confirmação da gestação	231	100
Idade gestacional de suspensão de CAB	193	83
Abortamento espontâneo	233	100
Amamentação	181	93
Gestações concluídas	**204**	**100**
Presença de sintomas de crescimento tumoral (total)	192	94
Presença de sintomas de crescimento tumoral (MIC e MAC)	173	84
Presença de sintomas de crescimento tumoral (< 1 cm e ≥ 1 cm)	166	81
Presença de comorbidades durante a gestação	185	91
Presença de intercorrências durante a gestação	185	91
Via de parto	158	77
Partos gemelares	204	100
Recém-nascidos	**205**	**100**
Óbito fetal	205	100
Nascidos vivos	205	100
Presença de malformação congênita	162	80
Outras comorbidades do recém-nascido	161	80

Apêndice B - Dados clínicos, laboratoriais e de imagem ao diagnóstico do prolactinomas, previamente à gestação, e desfechos materno-fetais dos casos em uso de cabergolina

Caso	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	22	7	31	0,250	108	5	GA	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
2	32	11	32	0,500	5	11	NV	SIM	NÃO	40	3.985	NÃO	NÃO
3	21	15	29	1,000	84	16	GA	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
4	24	8	34	1,000	8	5	NV	SIM	NÃO	37	2.555	NÃO	NÃO
5	28	7	39	2,000	36	7	AB	NÃO	NA	NA	NA	NA	NA
6	28	7	40	1,000	48	7	AB	NÃO	NA	NA	NA	NA	NA
7	26	7	41	1,000	60	9	NV	SIM	SIM	36	2.930	NÃO	NÃO
8	16	18	21	1,000	12	10	NV	SIM	SIM	37	2.680	NÃO	NÃO
9	31	7	33	0,500	18	6	GA	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
10	39	9	40	0,500	5	9	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
11	21	19	36	2,000	27	13	AB	NÃO	NA	NA	NA	NA	NA
12	21	19	37	2,000	38	13	NV	NÃO	NÃO	36	1.725	NÃO	NÃO
13	30	7	39	0,250	108	0	NV	SIM	NÃO	38	2.930	NÃO	NÃO
14	34	10	35	1,000	18	8	GA	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
15	28	6	30	0,125	14	6	NV	SIM	NÃO	37	2.837	NÃO	NÃO
16	19	10	21	0,500	15	10	NV	SIM	NÃO	40	4.020	NÃO	NÃO
17	32	5	33	0,500	1	5	NV	SIM	NÃO	36	3.200	NÃO	NÃO
18	28	5	28	NA	0	5	NV	NA	NÃO	40	3.300	NÃO	NÃO
19	25	10	31	1,000	18	0	NV	SIM	NÃO	39	3.335	NÃO	NÃO
20	20	8	30	1,000	72	7	NV	SIM	NÃO	39	3.500	NÃO	NÃO
21	23	9	27	0,500	16	0	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
22	23	9	27	0,500	20	0	GA	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
23	24	5	28	0,500	36	3	NV	SIM	NÃO	40	2.600	NÃO	NÃO
24	22	7	41	NA	12	4	NV	NA	SIM	40	3.850	NÃO	NÃO
25	29	16	31	1,500	24	12	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
26	29	16	33	0,750	33	8	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
27	32	7	34	1,000	24	7	NV	SIM	NÃO	39	3.060	NÃO	NÃO
28	24	8	33	1,000	ND	ND	NV	SIM	NÃO	37	2.700	NÃO	NÃO
29	23	8	24	0,500	3	8	GA	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
30	31	46	37	2,000	66	ND	NV	NÃO	NÃO	38	3.730	NÃO	NÃO
31	31	46	33	3,500	16	46	NV	NÃO	NÃO	36	2.450	NÃO	NÃO
32	31	46	40	1,500	98	ND	AB	NÃO	NA	NA	NA	NA	NA
33	17	ND	45	1,000	6	7	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
34	19	8	35	0,500	89	3	NV	SIM	NÃO	38	3.880	NÃO	NÃO
35	25	11	27	0,500	ND	ND	NV	SIM	NÃO	38	3.200	NÃO	NÃO
36	26	25	34	1,000	10	0	NV	SIM	NÃO	40	3.250	NÃO	NÃO
37	39	ND	40	1,000	2	0	NV	NÃO	NÃO	40	3.420	NÃO	NÃO
38	31	8	38	1,000	6	8	NV	SIM	NÃO	36	2.800	NÃO	NÃO
39	33	6	33	0,500	15	6	NV	SIM	NÃO	39	3.840	NÃO	NÃO
40	33	6	33	0,500	27	6	NV	SIM	NÃO	38	3.965	NÃO	NÃO
41	29	12	39	0,500	125	3	NV	SIM	NÃO	38	3.240	NÃO	NÃO
42	29	12	31	0,500	24	7	NV	SIM	SIM	39	2.610	NÃO	NÃO
43	23	5	33	1,000	102	ND	AB	NÃO	NA	NA	NA	NA	NA
44	27	13	33	1,500	3	ND	NV	SIM	NÃO	38	2.600	NÃO	SIM
45	30	10	37	0,250	84	0	NV	SIM	NÃO	38	3.470	NÃO	NÃO
46	26	7	30	1,000	48	3	NV	SIM	NÃO	42	3.160	NÃO	NÃO
47	35	9	35	0,250	2	9	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
48	25	19	29	0,500	48	5	NV	SIM	NÃO	40	3.290	NÃO	NÃO
49	25	19	30	1,500	60	14	NV	SIM	NÃO	39	3.110	NÃO	NÃO
50	29	1	35	0,500	72	7	NV	SIM	NÃO	40	3.260	NÃO	NÃO
51	32	6	ND	0,250	18	6	NV	SIM	NÃO	39	3.010	NÃO	NÃO
52	28	12	28	0,500	4	12	NV	SIM	SIM	37	2.700	NÃO	NÃO
53	27	10	27	0,500	11	10	NV	SIM	SIM	39	ND	ND	ND
54	17	10	18	1,000	1	10	NV	SIM	NÃO	37	3.000	SIM	SIM
55	26	9	28	1,000	24	7	NV	SIM	NÃO	38	3.150	NÃO	NÃO
56	28	16	30	1,000	32	3	NV	SIM	NÃO	39	3.300	NÃO	NÃO
57	19	12	25	2,000	36	5	NV	SIM	SIM	39	3.250	NÃO	NÃO
58	34	6	39	0,500	72	6	OF	SIM	NÃO	36	ND	NA	NA
59	29	11	30	1,000	12	ND	NV	SIM	NÃO	39	3.250	NÃO	NÃO
60	25	5	39	2,000	96	7	NV	SIM	NÃO	37	3.800	NÃO	NÃO

Continua

Continuação

Caso	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
61	30	8	34	0,500	36	ND	NV	NÃO	NÃO	39	3.500	NÃO	NÃO
62	29	12	30	1,000	12	12	NV	SIM	NÃO	37	3.850	NÃO	SIM
63	32	18	32	0,500	12	7	NV	SIM	NÃO	37	3.400	NÃO	NÃO
64	28	11	32	1,000	48	6	NV	SIM	NÃO	39	3.800	NÃO	SIM
65	27	4	39	0,500	144	4	NV	SIM	NÃO	38	2.580	NÃO	NÃO
66	22	5	23	1,000	9	5	NV	SIM	NÃO	35	2.320	NÃO	NÃO
67	26	11	27	1,000	12	11	NV	SIM	NÃO	40	3.750	NÃO	NÃO
68	30	22	33	1,500	27	12	NV	SIM	NÃO	38	4.200	NÃO	NÃO
69	31	37	34	2,000	47	15	NV	SIM	NÃO	39	2.800	NÃO	NÃO
70	25	22	28	2,000	32	14	NV	SIM	SIM	39	3.250	NÃO	NÃO
71	25	18	28	1,000	34	8	NV	SIM	NÃO	39	3.700	NÃO	NÃO
72	26	8	29	1,000	34	ND	NV	SIM	NÃO	40	3.600	NÃO	NÃO
73	23	22	26	1,500	44	8	NV	SIM	NÃO	40	3.200	NÃO	NÃO
74	32	24	35	1,500	35	16	NV	SIM	SIM	39	3.100	NÃO	SIM
75	30	8	31	1,000	10	ND	NV	SIM	NÃO	38	4.300	SIM	NÃO
76	20	28	21	2,500	11	13	NV	SIM	SIM	39	3.300	NÃO	NÃO
77	22	22	26	1,500	47	14	NV	SIM	NÃO	39	3.200	NÃO	NÃO
78	27	18	30	1,500	34	11	NV	SIM	NÃO	39	3.100	NÃO	NÃO
79	27	8	27	1,000	15	ND	NV	SIM	NÃO	39	3.500	NÃO	NÃO
80	27	9	28	0,500	8	ND	NV	SIM	NÃO	40	3.200	NÃO	NÃO
81	30	19	32	1,500	22	12	NV	SIM	NÃO	39	3.700	NÃO	NÃO
82	24	37	28	3,500	33	22	NV	NÃO	NÃO	39	2.800	NÃO	NÃO
83	16	45	22	2,500	56	14	NV	SIM	NÃO	39	3.100	NÃO	NÃO
84	24	7	ND	1,000	ND	ND	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
85	23	6	ND	0,250	ND	ND	GA	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
86	32	ND	ND	1,000	ND	ND	GA	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
87	30	19	31	2,000	14	16	NV	NÃO	NÃO	37	2.940	NÃO	NÃO
88	22	31	23	1,500	18	0	NV	SIM	NÃO	38	3.635	NÃO	ND
89	22	31	25	1,500	24	0	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	ND
90	31	10	37	1,000	72	10	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	ND
91	24	3	26	0,500	24	3	NV	SIM	NÃO	39	3.280	NÃO	NÃO
92	28	40	36	2,000	96	0	NV	SIM	NÃO	38	3.110	NÃO	ND
93	30	33	31	2,000	12	27	NV	NÃO	NÃO	39	3.390	NÃO	NÃO
94	24	28	25	1,500	16	ND	NV	SIM	SIM	39	2.550	NÃO	NÃO
95	31	12	31	1,000	5	12	NV	SIM	NÃO	39	2.890	NÃO	NÃO
96	34	5	42	0,250	84	0	NV	SIM	NÃO	39	3.410	NÃO	NÃO
97	24	40	27	0,500	36	0	NV	SIM	SIM	40	2.750	NÃO	NÃO
98	22	9	34	1,000	144	ND	NV	SIM	NÃO	ND	2.120	NÃO	NÃO
99	22	9	36	1,000	165	ND	NV	SIM	NÃO	ND	2.590	NÃO	NÃO
100	25	17	38	1,500	96	13	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	NÃO
101	25	17	34	2,500	72	16	NV	SIM	NÃO	ND	2.905	NÃO	ND
102	30	12	31	0,500	12	9	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	NÃO
103	30	12	37	0,500	84	0	NV	SIM	NÃO	ND	3.450	NÃO	NÃO
104	22	12	26	1,500	48	12	NV	SIM	NÃO	39	ND	NÃO	ND
105	22	12	23	1,500	62	12	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	NÃO
106	24	11	25	1,000	12	ND	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	NÃO
107	25	ND	26	0,500	6	ND	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	ND
108	25	ND	30	1,500	54	0	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	ND
109	26	9	33	0,500	24	5	NV	SIM	NÃO	38	3.650	SIM	NÃO
110	12	ND	28	1,500	5	0	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	NÃO
111	40	17	40	0,500	24	18	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	NÃO
112	28	7	32	0,500	45	8	NV	SIM	NÃO	39	3.900	NÃO	NÃO
113	22	ND	22	0,500	6	ND	NV	SIM	SIM	ND	ND	NÃO	ND
114	22	ND	24	1,000	19	ND	NV	SIM	SIM	ND	ND	NÃO	ND
115	24	20	30	0,250	60	11	NV	SIM	NÃO	37	3.090	ND	ND
116	27	20	34	0,500	6	2	NV	SIM	ND	ND	ND	ND	ND
117	28	11	28	2,000	6	11	NV	SIM	NÃO	ND	2.986	NÃO	NÃO
118	27	12	29	1,000	4	ND	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
119	27	12	30	1,000	16	7	NV	SIM	NÃO	ND	3.240	NÃO	NÃO
120	18	12	19	0,500	8	12	NV	SIM	NÃO	40	2.560	NÃO	NÃO
121	22	18	26	1,000	42	11	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
122	22	18	28	0,500	53	11	NV	SIM	NÃO	40	3.100	NÃO	NÃO
123	25	28	26	2,000	15	0	NV	SIM	NÃO	ND	3.800	NÃO	NÃO
124	34	9	34	0,750	6	5	NV	SIM	NÃO	39	ND	NÃO	NÃO
125	29	15	33	0,500	48	ND	NV	SIM	ND	ND	3.684	NÃO	NÃO
126	18	13	20	0,500	8	19	NV	SIM	NÃO	38	3.620	NÃO	NÃO

Continua

Continuação

Caso	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
127	18	13	22	0,500	13	20	NV	SIM	SIM	38	3.820	NÃO	NÃO
128	29	ND	34	1,000	10	ND	NV	SIM	NÃO	32	2.200	NÃO	NÃO
129	29	ND	36	0,250	18	ND	NV	SIM	NÃO	38	3.000	NÃO	NÃO
130	33	8	39	0,500	24	8	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
131	33	8	38	0,500	60	ND	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
132	21	ND	34	1,500	72	6	NV	SIM	NÃO	ND	3.225	NÃO	NÃO
133	23	13	32	1,500	60	12	NV	SIM	SIM	38	2.450	NÃO	NÃO
134	29	ND	31	2,500	24	ND	NV	SIM	NÃO	ND	3.600	NÃO	NÃO
135	29	7	32	1,750	36	7	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
136	20	ND	24	ND	3	ND	AB	NÃO	NA	NA	NA	NA	NA
137*	20	ND	27	ND	36	ND	NV	SIM	NÃO	ND	2.910	NÃO	NÃO
138*	20	ND	27	ND	36	ND	NV	SIM	NÃO	ND	3.100	NÃO	NÃO
139	20	ND	29	ND	50	ND	NV	SIM	NÃO	ND	4.000	NÃO	NÃO
140	29	4	30	2,000	1	4	AB	NÃO	NA	NA	NA	NA	NA
141	29	4	37	1,500	78	5	NV	SIM	NÃO	36	2.100	NÃO	ND
142	27	ND	33	0,500	12	ND	NV	SIM	NÃO	39	ND	NÃO	NÃO
143	26	ND	27	2,000	11	ND	NV	SIM	NÃO	32	2.360	NÃO	NÃO
144	26	ND	32	1,000	51	5	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	NÃO
145	30	4	35	0,500	60	6	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	NÃO
146	27	8	30	1,000	2	8	NV	SIM	ND	ND	ND	ND	ND
147	22	ND	26	0,250	27	0	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	ND
148	33	21	35	3,500	25	15	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
149	33	21	36	0,500	37	15	NV	SIM	NÃO	ND	ND	SIM	NÃO
150	27	ND	33	0,500	60	3	AB	NÃO	NA	NA	NA	NA	NA
151	29	6	30	1,000	1	6	NV	SIM	SIM	ND	ND	NÃO	NÃO
152	16	12	31	0,250	170	0	NV	SIM	NÃO	38	2.850	NÃO	NÃO
153	35	ND	39	0,250	36	0	NV	SIM	NÃO	38	2.775	NÃO	NÃO
154	25	ND	28	0,250	30	0	NV	NÃO	NÃO	ND	ND	ND	ND
155	37	ND	37	0,500	12	ND	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
156	ND	6	ND	1,000	10	6	NV	SIM	ND	ND	ND	ND	ND
157	30	14	31	1,000	10	14	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
158	35	6	36	1,000	4	6	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
159	ND	10	ND	1,000	11	6	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
160	ND	10	ND	1,500	14	11	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
161	28	8	30	1,000	22	0	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
162	28	8	31	1,000	30	6	NV	SIM	NÃO	39	3.000	NÃO	NÃO
163	28	20	32	0,500	48	15	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	NÃO
164	28	20	35	0,500	51	13	NV	SIM	SIM	37	3.450	NÃO	NÃO
165	23	6	28	0,500	36	6	NV	SIM	NÃO	38	ND	NÃO	SIM
166	13	5	31	1,000	71	4	NV	SIM	NÃO	40	3.265	SIM	NÃO
167	33	9	35	0,500	28	ND	NV	SIM	NÃO	37	ND	SIM	NÃO
168	29	20	30	1,000	3	23	NV	SIM	SIM	38	3.365	NÃO	NÃO
169	31	10	32	1,000	4	11	NV	SIM	NÃO	37	3.180	NÃO	NÃO
170	19	17	28	0,500	14	17	NV	SIM	NÃO	39	3.325	NÃO	ND
171	35	10	39	1,000	6	10	NV	SIM	NÃO	39	2.640	NÃO	ND
172	25	4	30	2,500	ND	4	NV	SIM	NÃO	37	2.570	NÃO	ND
173	31	15	31	1,500	3	9	NV	SIM	NÃO	41	ND	ND	ND
174	35	8	42	0,500	16	3	NV	SIM	NÃO	38	3.490	NÃO	ND
175	29	15	19	1,000	72	7	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
176	28	7	39	0,500	132	0	NV	SIM	NÃO	39	3.395	NÃO	NÃO
177	22	11	26	0,500	24	6	NV	SIM	NÃO	38	3.030	NÃO	ND
178	18	ND	26	2,500	9	0	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
179	29	20	34	3,500	18	15	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	NÃO
180	18	10	28	2,000	9	5	NV	SIM	NÃO	40	ND	NÃO	NÃO
181	33	12	42	1,500	84	7	NV	SIM	NÃO	40	3.250	NÃO	ND
182	27	4	28	0,500	3	ND	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
183	24	7	36	0,500	48	7	NV	SIM	NÃO	38	3.490	NÃO	NÃO
184	23	12	25	0,500	1	12	NV	SIM	SIM	38	3.080	NÃO	NÃO
185	23	12	28	0,500	24	0	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
186	23	12	28	0,500	2	0	NV	NÃO	NÃO	39	3.285	NÃO	NÃO
187	30	ND	32	1,000	20	0	NV	SIM	NÃO	40	3.145	NÃO	NÃO
188	22	5	32	0,500	120	3	AB	NÃO	NA	NA	NA	NA	NA
189	22	ND	31	0,250	5	0	NV	SIM	NÃO	35	2.395	SIM	SIM
190	33	13	36	1,000	30	7	NV	SIM	NÃO	39	2.995	NÃO	SIM
191	33	13	39	1,000	18	9	NV	SIM	NÃO	39	3.210	NÃO	NÃO
192	28	8	30	0,500	3	8	NV	SIM	NÃO	38	3.275	NÃO	ND
193	33	ND	34	1,000	9	0	NV	NÃO	NÃO	37	2.740	NÃO	NÃO

Continua

Conclusão

Caso	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
194	15	10	17	0,500	27	7	NV	SIM	NÃO	39	3.100	NÃO	SIM
195	32	13	39	0,500	24	13	NV	SIM	NÃO	39	3.380	NÃO	NÃO
196	36	15	36	1,500	8	11	NV	SIM	NÃO	38	3.150	NÃO	NÃO
197	19	28	23	1,500	6	15	NV	SIM	NÃO	38	2.800	NÃO	NÃO
198	32	12	34	1,000	7	11	NV	SIM	NÃO	38	3.975	NÃO	NÃO
199	33	4	36	0,500	4	0	NV	SIM	NÃO	39	4.405	ND	ND
200	33	4	37	1,000	8	0	NV	SIM	NÃO	38	ND	ND	ND
201	19	25	26	0,500	76	0	NV	SIM	NÃO	38	3.300	ND	ND
202	30	8	31	1,500	9	8	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
203	31	9	34	0,500	32	5	OF	SIM	NÃO	23	ND	NA	NA
204	31	9	36	1,000	12	7	OF	SIM	NÃO	34	ND	NA	NA
205	26	ND	28	ND	4	ND	NV	SIM	SIM	39	3.175	ND	ND
206	26	16	32	ND	ND	16	NV	SIM	SIM	39	2.805	ND	ND
207	14	15	20	0,500	48	5	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
208	17	8	32	1,000	12	5	NV	SIM	NÃO	36	2.820	ND	ND
209	24	ND	38	0,500	14	ND	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
210	27	16	28	1,500	4	16	NV	SIM	SIM	40	3.120	ND	ND
211	25	ND	32	1,000	44	0	GA	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
212	22	6	23	0,500	3	5	NV	SIM	NÃO	37	2.905	ND	ND
213	22	6	25	1,000	6	7	NV	SIM	SIM	39	ND	ND	ND
214	17	10	31	1,500	6	9	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
215	17	10	32	2,000	24	6	NV	SIM	NÃO	36	ND	ND	ND
216	27	16	29	0,500	8	ND	NV	SIM	SIM	36	2.740	NÃO	ND
217	29	7	30	1,000	6	7	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
218	17	22	32	2,000	180	ND	AB	NÃO	NA	NA	NA	NA	NA
219	17	22	33	2,000	189	ND	AB	NÃO	NA	NA	NA	NA	NA
220	17	22	34	2,000	193	ND	NV	SIM	NÃO	39	3.180	NÃO	ND
221	27	7	28	1,000	12	ND	NV	SIM	NÃO	39	3.300	NÃO	ND
222	22	10	29	1,500	84	ND	NV	NÃO	NÃO	39	3.400	NÃO	ND
223	22	10	32	1,500	103	ND	NV	NÃO	NÃO	40	3.390	NÃO	ND
224	20	5	31	0,500	130	ND	NV	SIM	NÃO	ND	ND	ND	ND
225	28	ND	36	0,500	59	ND	AB	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
226	26	7	26	0,500	12	7	NV	SIM	NÃO	39	3.020	NÃO	ND
227	24	8	26	1,000	24	ND	NV	SIM	ND	40	3.290	NÃO	ND
228	35	10	38	1,500	24	ND	AB	NÃO	NA	NA	NA	NA	NA
229	26	7	31	1,000	60	7	NV	SIM	NÃO	39	3.580	NÃO	ND
230	24	27	34	0,500	3	0	NV	SIM	NÃO	ND	ND	NÃO	NÃO
231	34	6	37	1,000	36	0	NV	SIM	NÃO	38	3.610	NÃO	NÃO
232	22	6	23	1,000	5	6	GA	SIM	NA	NA	NA	NA	NA
233	19	10	25	1,000	14	10	NV	SIM	NÃO	38	2.555	NÃO	ND
234	24	9	26	3,000	24	8	NV	SIM	NÃO	35	ND	NÃO	ND

A: idade ao diagnóstico do prolactinoma (anos).
B: maior diâmetro tumoral ao diagnóstico do prolactinoma (mm).
C: idade materna a confirmação da gestação (anos).
D: dose de cabergolina utilizada prévia à gestação (mg/semana).
E: tempo de tratamento com cabergolina prévio à gestação (meses).
F: maior diâmetro tumoral prévio à gestação (mm).
G: desfecho gestacional.
H: suspensão da cabergolina após a confirmação da gestação (semanas completas).
I: crescimento tumoral com repercussão clínica durante a gestação.
J: idade gestacional do parto (semanas).
K: peso do recém-nascido (gramas).
L: presença de malformação congênita.
M: presença de alteração no desenvolvimento neuropsicomotor.

AB: aborto; GA: gestação em andamento; NA: não se aplica; ND: não disponível; NV: nascido vivo; OF: óbito fetal.

* gestação gemelar