

Impacto materno-fetal da abordagem farmacológica de prolactinomas

Rita Pinheiro Gonçalves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

junho de 2022

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel Lemos, orientador da dissertação, pelos seus conselhos e aprendizagem ao longo deste processo.

Aos meus pais, por serem um grande apoio, mesmo com a distância, e que sempre lutaram muito para que pudesse alcançar todos os meus objetivos sem quaisquer impedimentos, e às minhas irmãs, por todo o carinho e paciência.

À Mia, ao Nuno, à avô Isabel e ao avô Carlos, pelo apoio e carinho que me transmitiram ao longo destes seis anos e por me darem uma segunda casa.

À minha família, por estarem sempre presentes e por serem uma fonte de carinho e afeto.

Ao Henrique, pelo suporte emocional, paciência e partilha de todos os momentos no decorrer deste processo e por nunca deixar que desistisse dos meus sonhos.

À Ana e ao Pedro, por toda a partilha de gargalhadas, frustrações e outras emoções, por serem o meu pilar e por fazerem com que acreditasse sempre em mim.

Aos meus amigos, pelas inúmeras recordações criadas e por me demonstrarem que quando nos rodeamos das pessoas certas, somos mais felizes e sentimo-nos mais completos.

A todos os docentes que contribuíram na minha evolução ao longo destes anos.

À Covilhã, por ter enriquecido a minha vida e por trazer com ela boas pessoas, criar boas memórias e levar recordações para toda a vida.

Resumo

Introdução: Os prolactinomas são os tumores benignos mais frequentes da hipófise, afetando mais as mulheres em idade fértil. Durante a gravidez, verifica-se um aumento fisiológico da hipófise, havendo um risco acrescido de expansão tumoral. Os agonistas dopaminérgicos são o tratamento de primeira linha, sendo extremamente eficazes em restaurar a fertilidade. A sua interrupção é aconselhada aquando do diagnóstico de gravidez, pelo risco de ocorrência de malformações fetais.

Objetivos: Esta dissertação procura esclarecer quais os efeitos do tratamento farmacológico dos prolactinomas durante a gravidez, tanto a nível fetal – com a ocorrência de malformações e abortos – como a nível materno, com a ocorrência de sintomas compressivos, expansão tumoral ou até remissão do mesmo. Adicionalmente, abordar a reintrodução da terapêutica e verificar a sua segurança e eficácia no tratamento.

Materiais e Métodos: Para a realização desta monografia foi elaborada uma pesquisa de artigos científicos referentes ao tema, publicados na base de dados “PubMed/MEDLINE”, com recurso às palavras-chave “pregnancy”, “prolactinoma”, “treatment”. A pesquisa englobou ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos retrospectivos, complementada com a consulta de documentos de entidades científicas na área em análise.

Resultados: Identificaram-se 16 artigos que abordaram o impacto que o tratamento farmacológico exerce no controlo de um prolactinoma e na saúde das crianças cujas mães foram submetidas a terapia médica na pré-conceção/primeiro trimestre. A maioria dos estudos não reportaram alterações relevantes na ocorrência de abortos e de complicações fetais, comparativamente com a população geral. Foi observada uma regressão tumoral nos casos excecionais onde se efetuou terapêutica durante a gravidez.

Discussão: Os dados disponíveis relativamente aos desfechos materno-fetais da utilização de terapia médica dos prolactinomas são escassos. Os estudos existentes carecem de amostras com relevância significativa, sendo predominantemente efetuados apenas em mulheres que interrompem a terapêutica após conhecimento da gravidez. No entanto, a utilização de agonistas dopaminérgicos aparenta ser segura e não apresentar riscos de malformações fetais ou ocorrência de abortos, assim como se verifica uma redução ou até remissão tumoral após as gestações em que foi empregue previamente a engravidar o tratamento médico.

Conclusão: É necessária a realização de mais estudos prospectivos, com uma amostra mais extensa, que permita corroborar os resultados obtidos em amostras menores e de modo a existir um consenso internacional sobre o uso correto da terapêutica de prolactinomas, na gravidez.

Palavras-chave

prolactinoma; gravidez; tratamento farmacológico; hiperprolactinemia

Abstract

Introduction: Prolactinomas are the most common benign pituitary tumours, affecting mostly women in fertile age. During pregnancy, there is a physiological increase of the pituitary gland, with an increased risk of tumour expansion. Dopamine agonists are the first-line treatment and are extremely effective in restoring fertility. Their discontinuation is advised when pregnancy is diagnosed, due to the possible occurrence of fetal malformations.

Objectives: This dissertation seeks to clarify the effects of the pharmacological treatment of prolactinomas during pregnancy both at the fetal level – with the occurrence of malformations and abortions – and at the maternal level – with the occurrence of compressive symptoms, tumour expansion or even its remission. Additionally, it addresses the reintroduction of therapy and its safety and efficacy.

Materials and Methods: To develop this thesis, a search was carried out on scientific articles related to the topic, published in the “PubMed/MEDLINE” database, using the keywords “pregnancy”, “prolactinoma”, “treatment”. The research covered clinical trials, observational studies, retrospective studies, complemented with the consultation of documents from scientific entities in the area.

Results: 16 articles were identified that address the impact that pharmacological treatment exerts on the control of a prolactinoma and in children whose mothers underwent medical therapy in the preconception/first trimester. Most studies did not report relevant changes in the occurrence of abortions and the presentation of fetal complications, compared to the general population. Tumour regression was observed in exceptional cases where therapy was carried out during pregnancy.

Discussion: Available data regarding maternal-fetal outcomes from the use of medical therapy for prolactinomas are limited. Existing studies lack samples of significant relevance, being predominantly performed only in women who discontinue therapy. However, the use of dopamine agonists does not seem to present risks of fetal malformations or occurrence of miscarriages, as well as it is notable a reduction or even tumour remission after pregnancies in which medical treatment was initiated.

Conclusion: It is necessary to conduct more prospective studies, with a more extensive sample, to corroborate the results obtained in smaller samples and to have an international consensus on the correct use of therapy of prolactinomas in pregnancies.

Keywords

prolactinoma; pregnancy; treatment; drug therapy; hyperprolactinemia

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Fisiologia da hipófise anterior.....	1
1.1.1. Secreção e ação da Prolactina.....	1
1.1.2. Alterações fisiológicas da hipófise na gravidez.....	2
1.2. Prolactinomas.....	3
1.2.1. Epidemiologia.....	3
1.2.2. Fisiopatologia.....	3
1.2.3. Manifestações clínicas.....	4
1.2.4. Diagnóstico.....	4
1.2.5. Prolactinomas na gravidez.....	5
1.2.6. Abordagens terapêuticas dos prolactinomas.....	6
1.3. Abordagem terapêutica dos prolactinomas na gravidez.....	9
1.4. Objetivos.....	10
2. Materiais e Métodos.....	11
3. Resultados.....	13
3.1. Rossi <i>et al.</i> (1995) (17).....	13
3.2. Robert <i>et al.</i> (1996) (18).....	14
3.3. Morange <i>et al.</i> (1996) (19).....	14
3.4. Ciccarelli <i>et al.</i> (1997) (20).....	15
3.5. Cannavò <i>et al.</i> (1999) (21).....	16

3.6. Ricci <i>et al.</i> (2002) (22)	17
3.7. Colao <i>et al.</i> (2008) (23)	18
3.8. Ono <i>et al.</i> (2010) (24).....	19
3.9. Auriemma <i>et al.</i> (2012) (25).....	20
3.10. Hurault-Delarue <i>et al.</i> (2014) (26).....	21
3.11. Rastogi <i>et al.</i> (2016) (27).....	22
3.12. Lambert <i>et al.</i> (2017) (28)	23
3.13. Araújo <i>et al.</i> (2017) (29)	23
3.14. O’Sullivan <i>et al.</i> (2019) (30)	24
3.15. Sant’Anna <i>et al.</i> (2020) (31)	25
3.16. Tanrikulu <i>et al.</i> (2021) (32)	27
4. Discussão.....	39
5. Conclusão	45
6. Referências Bibliográficas	47

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.

Lista de Acrónimos

µg/L	Microgramas por litro
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone (Hormona adrenocorticotrófica)
BRC	Bromocriptina
CAB	Cabergolina
cm	Centímetros
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone (Hormona libertadora de corticotrofina)
EFEMERIS	Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leur RISque
ESE	European Society of Endocrinology
FIPA	Familiar Isolated Pituitary Adenomas (Adenomas hipofisários familiares isolados)
FSH	Follicle-Stimulating Hormone (Hormona folículo-estimulante)
GH	Growth Hormone (Hormona do crescimento)
GHRH	Growth Hormone-Releasing Hormone (Hormona libertadora de GH)
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone (Hormona libertadora de gonadotrofinas)
hCG	Human Chorionic Gonadotropin (Gonadotrofina coriônica humana)
IVG	Interrupção Voluntária da Gravidez
LH	Luteinizing Hormone (Hormona luteinizante)
MEN ₁	Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (Neoplasia endócrina múltipla do tipo 1)
mg	Miligramas
ng/mL	Nanogramas por mililitro
PRL	Prolactina
RM	Ressonância Magnética
RN	Recém-nascido
TC	Tomografia Computorizada
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone (Hormona libertadora de tireotrofina)
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone (Hormona tireoestimulante)

1. Introdução

1.1. Fisiologia da hipófise anterior

A glândula hipofisária é das glândulas mais importantes do sistema endócrino, sendo vital para regulação da secreção hormonal (1). Tem como origem embriológica a bolsa de Rathke, localiza-se na sela turca e é dividida em dois lobos: anterior (adeno-hipófise) e posterior (neuro-hipófise). A adeno-hipófise (hipófise anterior), é responsável pela produção de seis hormonas, secretadas de forma pulsátil: prolactina (PRL), hormona do crescimento (*growth hormone*, GH), hormona adrenocorticotrófica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH), hormona folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH) e hormona tireoestimulante (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), como resposta ao hipotálamo, que produz as hormonas estimuladoras destas (2)

As hormonas da adeno-hipófise têm uma resposta específica nos tecidos-alvo periféricos e, por sua vez, esta resposta provocada nas glândulas periféricas, exerce um *feedback* ao nível do hipotálamo e da hipófise para modular a função hipofisária (2).

1.1.1. Secreção e ação da Prolactina

A PRL é produzida nos lactotrofos, células pertencentes à hipófise anterior. Os seus níveis séricos basais num adulto normal são 10-25 µg/L, nas mulheres, e 10-20 µg/L, nos homens. Em contraste com as restantes hormonas hipofisárias, o mecanismo de controlo da PRL é maioritariamente inibitório, sendo a sua supressão mediada pela dopamina através dos recetores hipofisários de dopamina tipo 2 (D2) (2), e estimulada pelos estrogénios, pela serotonina e pela hormona libertadora de tireotrofina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) (1). A PRL tem uma libertação de forma pulsátil, atingindo o seu limiar durante o sono REM (*rapid eye movement*) (2).

Esta hormona hipofisária tem como função induzir e manter a lactação, de modo a assegurar que a gravidez não suprima a lactação materna. Quando a amamentação é iniciada, observa-se uma ativação de vias neurais do hipotálamo que induzem a libertação de PRL, verificando-se um aumento transitório dos seus níveis. Adicionalmente, provoca uma diminuição da função reprodutiva e do desejo sexual, através da supressão da hormona libertadora de gonadotrofina hipotalâmica (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) e da secreção de gonadotrofina hipofisária,

provocando, nas mulheres, hipoestrogenismo e anovulação e, nos homens, baixos níveis de testosterona e diminuição da espermatogénese (2).

1.1.2. Alterações fisiológicas da hipófise na gravidez

Durante a gravidez, o corpo da mulher sofre diversas alterações, com grande impacto a nível hormonal, tanto pelo aumento da produção hormonal a nível hipofisário, como a nível da placenta. Em relação à hipófise, constata-se uma transformação hemodinâmica notável.

Devido ao efeito dos elevados valores de estrogénios maternos, que influenciam um fluxo sanguíneo proveniente da circulação sistémica, ao invés da circulação hipotálamo-hipofisária portal rica em dopamina, e, devido a hiperplasia dos lactotrofos, verifica-se um aumento das dimensões da glândula hipofisária e ainda um aumento dos níveis de PRL, que podem atingir mais de 200 ng/mL. Esta elevação dos valores basais de PRL é essencial para a preparação do tecido mamário para a lactação (3,4).

Ao contrário das células lactotróficas, observa-se uma diminuição do número de células somatotróficas. A GH materna é suprimida logo nas primeiras semanas de gestação, ficando indetetável após as 24 semanas gestacionais (5), contudo, constata-se a partir da quarta semana de gestação a síntese de GH placentária, sendo esta libertada continuamente e atingindo o seu pico entre as 35 e 37 semanas de gestação, fundamental para o crescimento do feto e da placenta (3,4).

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal materno apresenta uma atividade aumentada durante a gestação (4). Os níveis de cortisol total e livre, bem como os de cortisol livre urinário encontram-se aumentados (3). Isto justifica-se visto que o estrogénio placentário exerce um efeito sob o cortisol livre, que provoca uma queda transitória dos valores do mesmo, sucedendo-se um aumento da estimulação de ACTH de modo a manter os níveis de cortisol livre. A ACTH sérica sofre um crescimento progressivo ao longo da gravidez, atingindo o seu limiar durante o parto (4).

Perante os elevados valores de estrogénio, de progesterona e de PRL circulantes durante a gravidez, as hormonas gonadotróficas são afetadas (3). Os níveis séricos das mesmas na gestante sofrem uma redução a partir da sexta e/ou sétima semana de gestação, não sendo detetável já no segundo trimestre (4). A LH e a FSH têm uma resposta diminuída à GnRH, à semelhança do que se verifica com a redução dos níveis das mesmas. Assim, os gonadotrofos encontram-se diminuídos, regularizando até um ano após o parto (3).

A TSH possui uma atividade muito semelhante à gonadotrofina coriônica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG), durante o primeiro trimestre, onde se observa um aumento das hormonas tiroideias e uma diminuição dos níveis de TSH (3). Os altos níveis de estrogénio sérico também influenciam as hormonas tiroideias, causando um aumento das proteínas de ligação à tiroxina (T4), conseqüentemente elevando os níveis de T4 total (4).

1.2. Prolactinomas

1.2.1. Epidemiologia

A partir da glândula hipofisária podem-se originar adenomas hipofisários. Os adenomas da hipófise são neoplasias benignas que se desenvolvem a partir das células presentes na hipófise (lactotrofos, somatotrofos, corticotrofos, gonadotrofos, tireotrofos e células não secretoras) (2) e são classificados como funcionantes ou não funcionantes, conforme a sua secreção hormonal. Os adenomas funcionantes têm uma apresentação clínica de acordo com a secreção hormonal, enquanto os indivíduos que apresentam adenomas não funcionantes não demonstram qualquer sintomatologia hormonal, uma vez que os níveis de libertação hormonal não são detetáveis, contudo, podem evidenciar sintomas compressivos relacionados com a massa tumoral, como cefaleias e perda da visão (1).

Os prolactinomas são os tumores benignos mais frequentes da glândula hipofisária, responsáveis por 44% a 66% de todos os adenomas hipofisários (1), afetando maioritariamente mulheres entre os 30 e os 40 anos de idade (6). A formação do adenoma leva a uma hipersecreção de PRL. Os adenomas secretores de PRL são classificados como microadenomas (<1 cm de diâmetro) e macroadenomas (≥1 cm de diâmetro), estes últimos tendo a capacidade de invadir localmente estruturas adjacentes (2).

1.2.2. Fisiopatologia

A hiperprolactinemia pode ter causas fisiológicas, desde a própria lactação, o stress, o sono a estimulação do mamilo e o orgasmo sexual. No entanto, existem causas tanto patológicas como iatrogénicas de hiperprolactinemia (1,2).

Quando se verificam lesões que podem danificar a região hipotálamo-hipófise, que levam a uma diminuição da produção da dopamina ou da resposta dos lactotrofos e massas hipofisárias, pode associar-se hiperprolactinemia. Patologias tais como a doença renal crónica e o hipotiroidismo primário podem levar a hiperprolactinemia, na primeira

situação devido a diminuição da *clearance* a nível periférico e, no segundo caso, uma vez que ocorre libertação compensatória de TRH (1,2).

A iatrogenia proveniente dos antipsicóticos, por exemplo a risperidona e o haloperidol, e dos antidepressivos, tais como os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (fluoxetina), podem desencadear uma hipersecreção de PRL. Outros fármacos, tais como a alfa-metildopa, inibidor da síntese de dopamina, o verapamil, que bloqueia a libertação de dopamina, podem gerar hiperprolactinemia e os estrogénios, uma vez que estes estimulam a libertação de PRL (2).

A ocorrência de prolactinomas por causa genética não é frequente, no entanto pode acontecer associada a mutações no gene *MEN1 (multiple endocrine neoplasia type 1)*, onde 22% dos portadores desenvolvem prolactinomas de grandes dimensões; associada a adenomas hipofisários familiares isolados (*familial isolated pituitary adenomas, FIPA*), que ocorre quando existem pelo menos dois membros da família com adenomas da hipófise sem qualquer relação com algum síndrome de causa genética. A ocorrência de mutações do gene *AIP (Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein)*, pode verificar-se em 20% dos pacientes com FIPA, com apresentação de adenomas secretores de PRL e/ou GH na infância ou adolescência (7).

1.2.3. Manifestações clínicas

A hiperprodução de PRL provoca inibição da GnRH, com consequente diminuição da secreção de FSH e de LH, resultando em disfunção gonadal e sexual (1,8). A apresentação clínica decursa com irregularidades menstruais, oligomenorreia e amenorreia, infertilidade, na mulher, e impotência sexual, disfunção erétil, diminuição da libido e até mesmo infertilidade, evidenciando-se oligo/azoospermia, no homem. (1,6,7).

Associada à hipersecreção de PRL, os indivíduos também podem apresentar-se com galactorreia (6,8), isto é, a libertação desadequada de leite pela glândula mamária (2).

Em indivíduos com macroadenomas, uma vez que estes têm o potencial de atingir elevadas dimensões ao ponto de invadir estruturas adjacentes, podem ser observados sintomas compressivos, tais como cefaleias e distúrbios da visão (2,6,8).

1.2.4. Diagnóstico

De modo a ser efetuado o diagnóstico de prolactinoma, inicialmente procede-se a uma avaliação dos níveis séricos de PRL (1,6). A apresentação de valores superiores a 250

$\mu\text{g/L}$ sugerem a presença de microadenoma, enquanto valores superiores a $500 \mu\text{g/L}$ sugerem a presença de macroadenoma, sendo estes valores elevados estudados através da diluição da PRL sérica, de forma a entender qual o grau de hiperprolactinemia. Contudo, estes valores aumentados podem ser observados em situações fisiológicas, tais como durante a gravidez, onde a PRL pode atingir valores entre 200 e $500 \mu\text{g/L}$ e durante a lactação, atingindo níveis entre 25 e $200 \mu\text{g/L}$ (1).

Adicionalmente, para além da avaliação sérica de PRL, é necessário realizar um estudo imagiológico para confirmar o diagnóstico de adenoma da hipófise, através da realização de uma Ressonância Magnética (RM) (1). A RM é o exame mais utilizado, pois é possível visualizar com maior precisão a invasão tumoral em relação à Tomografia Computadorizada (6).

1.2.5. Prolactinomas na gravidez

Como supracitado, a gravidez provoca um aumento na glândula hipofisária, tanto devido à hiperplasia dos lactotrofos como devido ao efeito estimulante dos estrogénios (2). Durante a gestação, verifica-se um risco de expansão tumoral de 3% nos microprolactinomas, e de até 30% nos macroprolactinomas (9).

Tendo em conta que os valores de PRL podem elevar-se por causas fisiológicas durante a gravidez (3), não é aconselhada a avaliação da PRL em mulheres com diagnóstico prévio de prolactinoma no decorrer da mesma (5,10). É aconselhada a realização de uma RM aquando do diagnóstico da gestação, e, se possível, previamente à conceção (9,10).

Em mulheres com microadenomas, é aconselhado apenas realizar acompanhamento do tumor caso esta apresente sintomas relacionados com compressão tumoral, tais como cefaleias e afetação da visão, pois pode significar um aumento do volume do mesmo (9,10).

As mulheres que apresentam macroadenoma, devem ser acompanhadas regularmente e cuidadosamente, com intenção de averiguar se ocorre crescimento tumoral (5). Este acompanhamento deve ser efetuado por avaliação clínica trimestral com testes aos campos visuais (9), tomografia de coerência ótica e, caso exista agravamento da visão, a realização de uma RM sem gadolínio é indicada (5).

Geralmente, a estimulação do mamilo e, por sua vez, a sucção, provocam a secreção de PRL nos primeiros meses após o parto, no entanto, não existem informações que contraindiquem a amamentação em mulheres com prolactinomas (10), sendo cada situação também avaliada de forma individual (5).

1.2.6. Abordagens terapêuticas dos prolactinomas

Os objetivos primários do tratamento dos prolactinomas passam por reduzir os efeitos causados pela hipersecreção de PRL, isto é, restaurar a fertilidade, função sexual e gonadal, diminuir a massa tumoral, assim como os efeitos exercidos nas estruturas adjacentes, e ainda preservar a função hipofisária e a recorrência (1,6,11). O controle e a diminuição do tamanho do tumor são fundamentais em pacientes com apresentação clínica de macroadenoma. Os pacientes com microadenoma que se apresentem assintomáticos, por seu turno, não necessitam de realizar tratamento, mas um acompanhamento mais rigoroso deve ser considerado, especialmente em função da possibilidade de expansão tumoral e do aparecimento de sintomas (11).

Atualmente, existem três tipos de abordagens terapêuticas de prolactinomas: médica, cirúrgica e radioterapia, sendo considerada como primeira linha o tratamento médico (11).

O tratamento médico utilizado como primeira linha na terapêutica de prolactinomas são os agonistas dopaminérgicos (8). Estes atuam nos recetores hipofisários de dopamina tipo 2 (D2) presentes nos lactotrofos com a finalidade de reduzir a síntese e secreção de PRL e provocar uma redução do tumor (1,8,11).

Os agonistas dopaminérgicos mais utilizados na atualidade são a bromocriptina (BRC) e a cabergolina (CAB) (1,8). No entanto, existem outros agonistas dopaminérgicos que também podem ser empregues na terapêutica dos prolactinomas: a quinagolida, a lisurida e pergolida (12). O tratamento com este tipo de fármacos deve ser iniciado com a dose mais baixa e ajustada com base nas necessidades de cada doente (1).

A bromocriptina é um agonista dopaminérgico seletivo para D2 e antagonista de D1 (11), e foi o primeiro fármaco a ser aplicado no tratamento de prolactinomas (12). Tem uma semivida curta, necessitando uma dose mais elevada para ter efeito (1,11), requerendo uma dosagem inicial de 0,62-1,25 mg/dia, com a possibilidade de ser aumentada 1,25mg por semana até 30mg/dia (11), sendo estas doses elevadas utilizadas em indivíduos com prolactinomas resistentes ao tratamento (1).

A cabergolina é um agonista dopaminérgico seletivo para D2, com uma semivida longa, necessitando de menos administrações e, por sua vez, uma dose mais baixa, requerendo uma dose entre 0,25 e 0,5 mg/semana (11). A dose de CAB pode ser aumentada semanalmente até ser atingida a normoprolactinemia, com a possibilidade de utilizar

uma dosagem até 3,5mg/semana (1). Este fármaco é administrado eficazmente em indivíduos com resistência ou intolerância ao tratamento com BRC (11).

A quinagolida e a lisurida são também agonistas dopaminérgicos seletivos para D₂, menos utilizados na prática, com uma administração diária, no caso da quinagolida (11,12), e duas administrações diárias, no caso da lisurida (11). A quinagolida é também considerada como opção em indivíduos com resistência ou intolerância ao tratamento com BRC (11).

A pergolida é um agonista dopaminérgico seletivo para D₁ e D₂, pouco usado na prática clínica uma vez que tem um risco acrescido de desenvolver no doente valvulopatia (11,12).

Os agonistas dopaminérgicos são habitualmente bem tolerados, e os efeitos adversos são mínimos (7). Estes, podem surgir a nível gastrointestinal, como náuseas, vômitos, refluxo e dispepsia, a nível neurológico, como cefaleias, tonturas, a nível cardiovascular pode ocorrer síncope e hipotensão ortostática e ainda pode ser observada congestão nasal (7,11). Os efeitos adversos apresentados pela BRC que levam à sua intolerância são mais frequentes, com o aumento da dosagem administrada (11). Além disso, os indivíduos a administrar agonistas dopaminérgicos, podem apresentar menos frequentemente, o fenómeno de Reynaud (7) e ainda risco de reações fibróticas pulmonares, retroperitoneais e pericárdicas (8), bem como o desenvolvimento de fibrose das válvulas cardíacas (1,7). Esta última, é uma complicação rara, verificada maioritariamente em doentes a utilizar CAB para o tratamento da Doença de Parkinson, onde são empregues doses maiores, e é aconselhada a vigilância destes doentes por ecocardiograma, num intervalo de seis a 12 meses (1).

O tratamento deve ser descontinuado após dois anos em indivíduos que mantiveram os níveis de PRL normais, após redução da terapêutica e em quem se observou uma redução tumoral superior a 50% (1,7). Após a interrupção, a avaliação sérica de PRL deve ser efetuada trimestralmente no primeiro ano e depois anualmente, recorrendo-se à realização de RM caso se observe um aumento dos níveis de PRL (7).

Em doentes que apresentem resistência ao tratamento com agonistas dopaminérgicos, a abordagem nestes casos consiste em: inicialmente trocar o agonista dopaminérgico em uso e posteriormente aumentar a dosagem caso o doente tolere o novo fármaco; cirurgia; radioterapia; ou tratamentos experimentais (7).

Outros fármacos já foram considerados no tratamento de prolactinomas resistentes a agonistas dopaminérgicos, tais como análogos da somatostatina (octreótido, lanreótido, pasireótido), recetores moduladores seletivos de estrogénio (tamoxifeno, raloxifeno), metformina, temozolomida, entre outros, porém existem limitações tais como a carência de ensaios clínicos relevantes no tema, e ainda informações muito escassas relativamente à sua eficácia em seres humanos, o que leva estas hipóteses a não serem consideradas (7,13). Ademais, estes tratamentos médicos alternativos são maioritariamente ponderados em adenomas muito agressivos que não respondem a outro tipo de terapêutica (13).

O tratamento cirúrgico é aplicado atualmente como segunda linha, quando o tratamento médico não surtir qualquer efeito. Em certas situações, há indicação para realizar o procedimento cirúrgico: apoplexia da hipófise, expansão tumoral sintomática durante a gestação, perda de líquido cefalorraquidiano e ainda pode ter-se em conta quando os doentes se expressam contra o tratamento médico a longo prazo e em mulheres que desejam engravidar (7,11).

Os indivíduos com microprolactinomas, isto é, adenomas inferiores a 1 cm de diâmetro, apresentam uma elevada taxa de cura, superior a 90%, quando realizado este procedimento. Relativamente a indivíduos com diagnóstico de macroprolactinomas, ou seja, adenomas com diâmetro superior a 1 cm, não se verifica uma taxa de sucesso tão elevada, sendo esta inferior a 50%. Nestes doentes, com o procedimento cirúrgico procura-se reduzir o volume tumoral de forma a aliviar os sintomas compressivos provocados pelos mesmos, assim como auxiliar na capacidade de resposta ao tratamento médico (11).

A realização de cirurgia transesfenoidal endoscópica ocorre apenas em centros especializados, e é efetuada por cirurgiões experientes, de modo que apresenta uma baixa taxa de complicações, e é segura e eficiente também, no tratamento de doentes com prolactinomas resistentes à terapêutica com agonistas dopaminérgicos (7).

A radioterapia pode ser aplicada no tratamento de prolactinomas, principalmente quando estes não respondem à terapêutica médica e cirúrgica (11). Esta terapêutica tem como objetivo reduzir eficazmente o volume tumoral residual (14).

A radiação pode ser aplicada de diversas formas. Pode ocorrer por doses com duração de cinco a seis semanas, na radioterapia convencional, ou por frações mais curtas como na radioterapia hipofracionada, ou numa fração única, na radiocirurgia estereotáxica. A

radioterapia convencional e a radiocirurgia estereotáxica têm sido utilizadas na terapia de adenomas de grande volume residuais, de forma a reduzir o risco de progressão tumoral (14).

Infelizmente, a radioterapia encontra-se associada ao risco de desenvolvimento de neuropatia ótica, hipopituitarismo, défices neurológicos e ainda tumores cerebrais secundários, tais como glioma, sarcoma e meningioma (7,14). A radiocirurgia estereotáxica aparenta apresentar menos efeitos adversos que a radioterapia convencional, contudo são necessários mais estudos que o comprovem (7).

1.3. Abordagem terapêutica dos prolactinomas na gravidez

As mulheres com prolactinomas, como referido previamente, apresentam-se com oligo/amenorreia, irregularidades menstruais e infertilidade. De forma a regularizar os ciclos menstruais, bem como restaurar a fertilidade, os agonistas dopaminérgicos são eficazes e rápidos em restaurar essa função e em diminuir a massa tumoral (3,15).

Após iniciar a terapêutica, verifica-se uma rápida restauração da fertilidade antes da regularização dos níveis de PRL e da menstruação, de modo que as mulheres devem ser informadas deste efeito aquando da introdução da terapêutica (5,16).

Durante a gravidez, ocorre um aumento dos estrogénios maternos, hiperplasia dos lactotrofos e um conseqüente aumento dos níveis de PRL (3,4), sendo maior o risco de expansão tumoral em mulheres com presença de macroprolactinomas (4). Quando estas procuram engravidar, deve ser primariamente alcançada a normoprolactinemia, bem como a redução do tumor (4), sendo aconselhada a utilização de métodos contraceptivos até estes critérios estarem salvaguardados (3,4).

Como supracitado, os agonistas dopaminérgicos são a primeira linha no tratamento dos prolactinomas (8), também sendo este recomendado como primeira linha em mulheres com prolactinomas que desejam engravidar (5). Destes, os mais utilizados são a BRC e a CAB, visto que existem mais dados relativos à segurança e eficácia dos mesmos, todavia, também é aplicada a quinagolida. Segundo as *guidelines* mais recentes desenvolvidas pela ESE (European Society of Endocrinology), a CAB é o fármaco mais tolerado e eficaz em normalizar os valores de PRL bem como redução tumoral, apesar de existirem mais estudos em relação à utilização de BRC (5).

Os agonistas dopaminérgicos são fármacos que atravessam a placenta (3,16), e estes devem ser interrompidos quando se confirma o diagnóstico de gravidez (3–5,16). Deste

modo, há uma redução da exposição do feto à terapêutica durante a organogênese, que decorre maioritariamente durante o primeiro trimestre da gestação, e ocorre uma descontinuação da terapêutica quando o tumor tem menor probabilidade de crescer (16).

A utilização de fármacos no tratamento dos prolactinomas durante a gravidez não é preconizada, logo é fundamental um controlo restrito durante a gestação, principalmente no que concerne ao volume tumoral, uma vez que pode ocorrer expansão do mesmo, provocando sintomas compressivos tais como cefaleias e distúrbios da visão, sendo visível o seu crescimento por imagiologia. Em situações em que se verificam estes achados, deve ser reintroduzida a terapêutica com os agonistas dopaminérgicos (3–5).

Adicionalmente, também pode ser realizada cirurgia transesfenoidal em certos casos, isto é, quando as mulheres não conseguem tolerar ou são resistentes à terapêutica médica, ou que mostrem preferência por esta abordagem (5,15). A cirurgia apresenta uma taxa de sucesso inferior ao tratamento com agonistas dopaminérgicos, contudo no que é relativo aos macroadenomas, pode diminuir o risco de expansão tumoral durante a gravidez (5,6).

1.4. Objetivos

O objetivo desta tese é esclarecer os efeitos do tratamento farmacológico dos prolactinomas durante a gravidez, a nível fetal – com a ocorrência de malformações e abortos espontâneos – bem como a nível materno, com a circunstância e sintomas associados ao crescimento tumoral, expansão tumoral ou até remissão do mesmo. Um objetivo adicional é abordar a reintrodução de terapêutica e averiguar a sua segurança e eficácia no tratamento acima referido.

2. Materiais e Métodos

Para a realização desta monografia, foi elaborada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos referentes ao tema, que se encontram publicados na base de dados “PubMed/MEDLINE” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

A pesquisa dos artigos foi efetuada entre dezembro de 2020 e dezembro 2021, com recurso às palavras-chave “pregnancy”, “prolactinoma” e “treatment”. Os artigos selecionados foram restringidos a estudos realizados em humanos, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos retrospectivos, sem restrição quanto à data da publicação dos mesmos e estes encontrando-se em língua inglesa. Foi elaborada uma análise quanto à sua relevância para o tema, onde se excluiu artigos que não relatavam a implicação da terapêutica dos prolactinomas na gravidez.

De modo a localizar artigos que não foram encontrados na pesquisa inicial, recorreu-se à consulta das listas de referências bibliográficas dos artigos selecionados, de documentos de entidades científicas e livros da área da dissertação.

3. Resultados

A pesquisa bibliográfica na base de dados obteve 379 resultados. Foram selecionados artigos relativos a ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos retrospectivos que reflitam o impacto do tratamento farmacológico na gestação e no feto. A avaliação do texto integral desses estudos levou à inclusão de 16 artigos, onde as principais conclusões se encontram descritas nas secções seguintes e resumidas na Tabela 1.

3.1. Rossi *et al.* (1995) (17)

Este estudo finlandês, analisou grávidas com hiperprolactinemia sob terapêutica farmacológica com BRC e sem terapia durante a gravidez. Neste estudo participaram 64 mulheres, onde ocorreram durante o processo 103 gestações. Em relação à apresentação clínica, observou-se galactorreia em 48% dos casos, amenorreia em 39%, infertilidade em 30% e oligomenorreia em 28% dos casos. Adicionalmente, a nível imagiológico, após realização de TC em 54 mulheres, 5 apresentavam microadenoma, 22 microadenoma, 2 selas vazias e 25 mulheres não demonstravam alterações imagiológicas. A amostra foi dividida em dois grupos; no primeiro grupo, inseriram 49 grávidas cuja gravidez surgiu após terapia com BRC, onde o tratamento foi suspenso após confirmação da gravidez. A dose média utilizada foi 3,5 mg/dia, com duração média do tratamento de seis meses. No segundo grupo, incluíram 15 mulheres cuja gravidez ocorreu sem terapêutica prévia com BRC ou qualquer outro tratamento. Das 103 gestações, 66% resultaram em parto e 17% em aborto. De entre as mulheres sob tratamento prévio com BRC resultaram 78 gestações, e 25 gestações no grupo sem tratamento. Em comparação, constatou-se que enquanto no segundo grupo, em que não existiu introdução de terapêutica, 48% resultaram em parto. Já no primeiro grupo, em que foram realizados tratamentos com BRC, verificaram-se, por sua vez, partos em 72% dos casos. Relativamente ao número de abortos ocorridos, constataram-se abortos em 14 grávidas do primeiro grupo, e em 4 mulheres do segundo grupo. No que concerne aos recém-nascidos, apenas se desenvolveram malformações fetais em 3 casos, todas em fetos do primeiro grupo, contudo os autores referem que as idades maternas eram também um fator de risco, e em 2 destes se realizaram interrupções da gravidez. Não houve qualquer complicação *mi* relacionadas com os valores de PRL e o seu tratamento durante todas as gestações estudadas. Assim, a utilização de BRC não influenciou a taxa de abortos ou de malformações fetais.

3.2. Robert *et al.* (1996) (18)

Neste estudo, foram abordadas 226 gestações de 205 mulheres, onde 118 tinham microprolactinoma, 15 com macroprolactinoma, doença idiopática em 65 e 5 com síndrome de sela vazia. Das 226 gestações, 115 foram sob terapêutica com cabergolina (CAB). A dose fornecida abrangia entre 0,125 mg e 4 mg por semana, em 213 das 226 gestações a dose administrada variava entre 0,25 e 2 mg. A duração da terapia variou entre três e 226 semanas. Em todos os casos, a exposição a CAB iniciou-se antes da gestação e continuou a seguir à mesma. Apenas obteve-se informação em 204 das 226 gestações. Assim, verificaram-se 28 (13,7%) interrupções voluntárias da gravidez e 24 abortos espontâneos, sendo 19 destes entre as 5 e 12 semanas de gestação. Foram observados um caso de Síndrome de Down, duas malformações *major* fetais e cinco defeitos mínimos. Existiram 148 gestações levadas até ao fim do período gestacional, 129 foram a termo, 17 pré-termo. Não ocorreram quaisquer complicações maternas durante a gravidez. A taxa de abortos apresentada neste estudo que varia entre 8 e 19%, em comparação com os dados de países desenvolvidos, que varia de 14 a 19%, encontrava-se dentro dos parâmetros da normalidade. Dos recém-nascidos, 141 nasceram completamente saudáveis, sem intercorrências. Destes, 107 foram acompanhados até 72 meses após o parto. Todos apresentaram desenvolvimento físico e mental normal. Em resumo, tendo em conta os dados obtidos, não existiram efeitos adversos com a utilização de cabergolina, tanto para a mãe, como para a criança. No entanto, os autores consideram a amostra obtida, demasiado pequena, para excluir o risco reprodutivo da utilização de cabergolina durante a gravidez.

3.3. Morange *et al.* (1996) (19)

No que concerne ao estudo realizado no Hospital de la Timone, em Marseilles, França, foram submetidas 28 pessoas com prolactinomas resistentes a bromocriptina, com terapêutica com o fármaco quinagolida. Deste grupo, 20 eram mulheres, inicialmente amenorreicas e com galactorreia. O valor médio da PRL antes do tratamento com BRC, era $326 \pm 101 \mu\text{g/l}$. A dose terapêutica de quinagolida inicialmente usada foi $75 \mu\text{g/dia}$, aumentada logo após para $150 \mu\text{g/dia}$. Após seis meses de seguimento, em alguns casos manteve-se a mesma dose administrada ($150 \mu\text{g/dia}$) e em certas situações, foi necessário aumentar esta para $300-450 \mu\text{g/dia}$. A PRL foi avaliada semestralmente, sendo esta comparada com os níveis de PRL obtidos no mesmo espaço de tempo com BRC e administração subsequente de quinagolida. Durante o período do estudo, sete mulheres engravidaram sob tratamento com quinagolida, sendo este interrompido no momento da confirmação da gestação e retomado após o parto. A terapêutica manteve-

se ao longo de toda a gestação em duas pacientes, uma vez que se observou um aumento tumoral durante a primeira gravidez destas mulheres.

Em relação ao efeito terapêutico da BRC, foi administrado em cada paciente 5-7,5 mg/dia de BRC e após examinar os níveis de PRL num período de 3-6 meses, verificou-se que os valores não atingiam os níveis normais, onde se efetuou um aumento na dosagem para 15-30 mg/dia nas 28 pessoas em estudo durante 6-21 meses. Nesta etapa, comprovou-se que as 20 mulheres se mantiveram amenorreicas.

No processo terapêutico com quinagolida, apurou-se que 12 pacientes alcançaram uma normalização da função gonadal logo no primeiro ano de tratamento e destes, oito mulheres retomaram ciclos menstruais ovulatórios.

Foram obtidas, no total, nove gestações sob terapia com quinagolida, em sete mulheres. Em cinco mulheres, observou-se durante a gravidez, um aumento de PRL sobreponível ao verificado em mulheres normais, contudo, na RM de controlo após o parto (3-6 meses) não existia qualquer alteração no tamanho do tumor. Duas mulheres experienciaram sintomas recorrentes provocados pelo tumor no primeiro trimestre da gestação e observou-se uma elevação dos níveis de PRL para 240-400 µg/L. Reintroduziu-se de imediato 150 µg/dia de quinagolida, terapêutica esta realizada até ao termo. Ambas tiveram novas gestações, nas quais realizaram terapêutica com quinagolida até ao final dessas novas gravidezes. Todas as gestações ocorreram sem intercorrências e não se constatou qualquer anormalidade em particular nos recém-nascidos. Com este estudo, a quinagolida aparentemente não apresentou qualquer risco na sua utilização durante a gravidez tanto para a mãe como para o feto, bem como foi eficaz em normalizar os níveis de PRL. Todavia, uma vez que a amostra em análise foi pequena, são necessários mais dados para avaliar o risco potencial de progressão tumoral durante a gravidez nestes pacientes.

3.4. Ciccarelli *et al.* (1997) (20)

Neste estudo italiano, avaliaram-se as alterações clínicas, hormonais e radiológicas, após a descontinuação de terapia a longo prazo, com cabergolina e também a sua segurança na exposição durante a gravidez, tanto para o bebé como para a puérpera. Foram acompanhados 48 pacientes com hiperprolactinemia (47 mulheres e um homem, entre os 15-60 anos), que não tinham efetuado qualquer tipo de tratamento no mês anterior que poderia afetar a secreção de PRL. Antes de iniciar a terapêutica, efetuou-se uma Tomografia Computorizada (TC) de alta resolução, onde se verificaram adenomas hipofisários em 35 pacientes, sela vazia em cinco e nenhuma alteração em oito pacientes

(ou seja, hiperprolactinemia idiopática). Administrou-se cabergolina num período de 82 meses (doses: 0,25-3,5mg entre uma vez por dia e semanalmente), onde nove pacientes tomavam uma dose semanal (0,25-0,5mg/semana), 38 pacientes tomavam duas doses por semana (0,75-3,5mg/semana) e um deles tomava 0,5mg/dia. Efetuou-se um controlo mensal dos valores de PRL durante o primeiro ano de tratamento e após esse período, o controlo foi efetuado trimestralmente. Dois pacientes descontinuaram o tratamento devido a efeitos adversos graves após quatro e doze semanas. Verificou-se uma normalização dos níveis de PRL em 42 pacientes após 1-15 meses de terapia de cabergolina 0,25-2,5mg/semana. A menstruação retomou à normalidade em 40/47 pacientes, onde em cinco a menstruação regularizou antes dos valores de PRL normalizarem.

Assistiu-se à gravidez de 11 pacientes após 1-37 meses de tratamento, que foi interrompido aquando do diagnóstico da mesma. Destas, sete chegaram ao termo, duas foram voluntariamente interrompidas e verificou-se um aborto espontâneo. Os valores de PRL no decorrer das gestações mantiveram-se normais, contudo uma das gestantes teve uma pequena elevação no último trimestre. Adicionalmente, verificou-se a normalização dos valores de PRL e/ou desaparecimento do tumor em três casos. Em relação às gestações, não foram reportadas intercorrências, bem como no pós-parto. O acompanhamento realizado aos recém-nascidos constatou que os mesmos nasceram saudáveis, e até ao momento da concretização do estudo, encontravam-se com um desenvolvimento dentro dos parâmetros da normalidade.

3.5. Cannavò *et al.* (1999) (21)

O ensaio clínico realizado por Cannavò *et al.*, avaliou qual o curso de prolactinomas após a descontinuação de terapia crónica com CAB. O grupo em estudo consistia em 37 pacientes com macroprolactinomas (10 mulheres) e microprolactinomas (22 mulheres). Entre as 32 mulheres incluídas no ensaio clínico, 13 encontravam-se amenorreicas e 11 oligomenorreicas. Inicialmente, foi administrada uma dose de 0,25 mg, duas vezes por semana, de CAB, durante as primeiras quatro semanas, posteriormente aumentada para 0,5mg e depois ajustada à dose mínima tolerada e eficaz. Todos os pacientes foram acompanhados mensalmente durante o primeiro ano e ao 18º e 24º mês de tratamento. Após este período, foi efetuado uma descontinuação do tratamento e efetuadas avaliações trimestrais dos níveis séricos de PRL até se observar hiperprolactinemia, ou avaliações anuais caso os níveis de PRL permanecessem normais. O tratamento foi suspenso em 27 doentes aos 24 meses, onde se observou um aumento de PRL em 13 casos (5 com macroadenomas e 8 microadenomas) após três meses, em seis casos (3

macroadenomas e 3 microadenomas) após seis meses, em dois (2 microadenomas) casos após nove meses e apenas um caso (microadenoma) após 12 meses. Em relação aos ciclos menstruais, 7 das 10 mulheres com macroprolactinomas retomaram ciclos menstruais regulares, assim como todas as mulheres oligomenorreicas com microprolactinomas. No decurso do tratamento, seis mulheres engravidaram, interrompendo a terapêutica aos três meses de gestação. Apenas foi registado um aborto espontâneo às 10 semanas de gestação, tendo as restantes gestações decorrido sem intercorrências.

3.6. Ricci *et al.* (2002) (22)

Este estudo, realizado em Itália, abrangeu todas as mulheres grávidas sob tratamento com CAB entre 1990-2001 que recorreram a aconselhamento médico em vários centros obstétricos ou endocrinológicos que participaram no estudo. Foi utilizado um formulário padrão para recolher informação sobre história obstétrica, razões para terapêutica com CAB, duração e dose utilizada, *outcome* da gestação e estado do bebé.

Verificaram-se 61 gestações em 50 mulheres, onde se constatou a presença de microadenomas em 25 mulheres, macroadenomas em 12 e ainda em cinco mulheres hiperprolactinemia idiopática e em duas síndromes de sela vazia. A duração média do tratamento variou entre uma a 236 semanas (média: 42,5 semanas), e a dose média usada foi de 1,1 mg/semana (entre 0,25-7,0 mg/semana) até perto do parto. De entre as 61 gestações, ocorreram seis abortos espontâneos (9,8%), cinco abortos induzidos (8,2%) e 49 nados vivos (80,3%). As gestações foram quase todas até termo, onde apenas 8,6% decorreram antes das 37 semanas. Além disso, a média de peso dos recém-nascidos ao nascimento foi de 3140 g e apenas seis bebés pesavam menos de 2500g. Em comparação com os números de abortos ocorridos na população geral, não se observou qualquer discrepância entre esses valores e os obtidos em mulheres sob terapia com CAB e, nas interrupções voluntárias de gravidez, estas advieram de uma malformação fetal detetada em ecografia e as restantes por vontade expressa pela mulher. Assim sendo, pode-se afirmar com base nesta análise que a dose em prática de CAB não exerceu um efeito tóxico para o feto. Adicionalmente, o risco de parto pré-termo ou baixo peso ao nascimento em gestantes sob terapia com CAB foi igual ao da população geral. Pode-se concluir com os dados apresentados neste estudo que a utilização de CAB durante a gravidez não evidenciou efeitos adversos para malformações fetais nem intercorrências de relevo durante as gestações.

3.7. Colao *et al.* (2008) (23)

O presente estudo foi realizado em Itália, com o objetivo de expandir os resultados obtidos por Robert *et al.* (18) em 226 gestações monitorizadas até 1994 e ainda com o estudo de 154 novas gestações monitorizadas desde 1994 a 1999, sendo a amostra total 380 gestações. A população em estudo era proveniente de vários países. Os dados relativos às gestações e desenvolvimentos fetais foram avaliados num estudo prospetivo *open label*, não controlado e multicêntrico em mulheres a realizar terapêutica com CAB no momento da conceção e/ou durante a gestação. As mulheres foram aconselhadas a parar a toma de CAB assim que se confirmasse a gravidez e, durante este período, a gravidez foi monitorizada em consultas decorrentes ao terceiro, sexto e nono mês da gestação. Nestas consultas efetuou-se a verificação dos níveis de PRL, peso e pressão arterial, bem como se questionou a ocorrência de alguma doença e outros tratamentos instituídos. Apenas foi examinada a exposição fetal à CAB em mulheres com registo de interrupção e reintrodução da terapêutica devidamente registada, bem como a data do parto/aborto. No decorrer do estudo, os recém-nascidos foram posteriormente acompanhados por pediatras desde o primeiro mês, bem como aos três, seis, 12 e 24 meses de vida e anualmente até completarem cinco anos de vida. A dose média de CAB utilizada no momento da descontinuação da terapêutica era 0,98 mg/semana.

Apenas foi possível efetuar seguimento em 329 das 380 gestações. Destas, 258 (78%) tiveram partos e 71 (22%) foram abortos. Posto isto, dentro dos abortos reportados, 31 (44%) foram interrupções voluntárias da gravidez, 30 (42%) abortos espontâneos, nove por razões terapêuticas e um por razões desconhecidas. A incidência de abortos espontâneos na população em estudo foi de 9,1%, encontrando-se abaixo da média da população em geral tanto nos Estados Unidos (11-15%) como na Europa (11%). Relativamente aos 258 partos, 250 (97%) foram nados vivos, quatro (2%) nados mortos e não existem informações no que concerne aos restantes quatro. Ocorreram 27 (9%) anormalidades neonatais, tanto malformações *minor* como *major*, mencionadas em 23 dos 258 nascimentos, não apresentando qualquer diferença em relação à estimativa global (6%) de malformações *major*. No que diz respeito ao peso ao nascimento, pode-se constatar que não existiu um risco acrescido de baixo peso à nascença em bebés cujas mães foram submetidas a tratamento com CAB antes ou durante a gravidez. Assim, com base nesta análise verificou-se que a utilização de CAB no momento da conceção e/ou durante a gravidez não foi fator de risco para aborto ou malformações fetais.

3.8. Ono *et al.* (2010) (24)

Este estudo japonês, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da utilização de CAB na indução de gravidez e os seus *outcomes* em mulheres inférteis com prolactinomas. O grupo de análise consistiu em 85 mulheres, entre os 24 e 40 anos, com prolactinomas, 56 destas com microadenomas e 29 com macroadenomas. Inicialmente, 48 das mulheres encontravam-se com ciclos menstruais irregulares e 37 mulheres apresentavam-se amenorreicas. Adicionalmente, 66 mulheres possuíam tanto resistência (31 mulheres) como intolerância (32 mulheres) à BRC. Anteriormente ao estudo, cinco das mulheres com macroadenomas foram submetidas a cirurgia transesfenoidal, porém mantiveram-se tumores residuais de tamanho equivalente a macroadenomas.

Relativamente à dose de CAB administrada, foi utilizada uma dosagem máxima de 3mg/dia e 9mg/semana, sendo a dose média 2,9 mg/semana. Dentro das pessoas com resistência à BRC, foi introduzida a terapia com CAB após duas a quatro semanas de *washout* e administrada uma dose maior, num intervalo entre 2,0-9,0 mg/semana. Após um período de 6 a 24 meses de terapia com CAB, 29 dos 56 microprolactinomas desapareceram e os 27 restantes diminuíram de tamanho, 11 dos 29 macroadenomas não foram visualizados e 18 decresceram em tamanho para dimensões compatíveis com possíveis gestações. No momento da confirmação de gravidez, efetuou-se uma interrupção de CAB a partir da quarta semana de gestação. Todas as gestantes foram seguidas num período de 2-3 meses durante a gravidez, efetuando-se um controlo dos campos visuais nas mulheres com macroadenomas. Desenvolveram-se 95 gestações entre 80 das 85 mulheres em estudo, duas destas sem utilização de CAB, logo não contabilizadas, constatando-se 83 nados vivos, um nado morto, dois abortos (um espontâneo e outro eletivo) e ainda, no decorrer do estudo, encontravam-se sete gestações a decorrer. Entre os partos ocorridos, 82 foram a termo (acima das 37 semanas) e um pré-termo (36 semanas). Não se verificaram quaisquer complicações, tais como abortos terapêuticos, gravidez extrauterina, mola hidatiforme ou sintomas provocados por tensão tumoral (alteração visual, cefaleias). Os recém-nascidos não apresentaram malformações fetais *minor* nem *major*.

Como referido anteriormente, a utilização de CAB provocou uma diminuição na dimensão de macroadenomas em fase pré-concepcional, de modo que durante a gestação não ocorresse um aumento dos mesmos para tecidos adjacentes, em comparação com o tratamento instituído nestas mulheres com BRC, que não surtiu qualquer efeito. Estes achados validam a possibilidade da aplicação de CAB como tratamento de primeira linha

em macroadenomas não compressivos, ao invés da combinação de BRC e radioterapia/cirurgia. Posto isto, apesar de resultados favoráveis, os autores consideram que é necessário analisar se o uso pré-concepcional de CAB possibilita a aceleração da resolução de hiperprolactinemia para valores normais e ainda se auxilia na regressão tumoral em grávidas com prolactinomas.

3.9. Auriemma *et al.* (2012) (25)

Este estudo italiano, analisou a recorrência de hiperprolactinemia após a gravidez, a segurança da utilização de CAB no início da gestação e como os níveis de PRL e a massa tumoral são afetados pela amamentação. Foram incluídas na amostra 91 mulheres, 76 com microadenoma, 10 com macroadenoma e cinco com hiperprolactinemia não relacionada com adenomas. Todas as mulheres estavam sob terapia com CAB no momento da concepção. A dose média de CAB utilizada no momento da interrupção do tratamento era de $0,69 \pm 0,35$ mg/semana e $0,67 \pm 0,24$ mg/semana em pacientes com macroadenomas. Foi realizada a toda a população em estudo uma RM de modo a avaliar a dimensão do tumor previamente a engravidar. O tratamento com CAB foi aconselhado a ser descontinuado após confirmação de gravidez com β -HCG positivo, sendo interrompido em todas as grávidas às seis semanas de gestação. Não se constataram quaisquer sintomas relacionados com aumento tumoral/hiperprolactinemia durante as gestações. As gestações foram acompanhadas em consulta a cada três meses. Durante o estudo, verificaram-se 143 gestações, onde 141 destas ocorreram de forma espontânea, e duas medicamente assistidas. Obtiveram-se 126 nados vivos (88,1%) e 17 abortos (11,9%), sendo três (2,1%) destes por vontade da mulher, um (0,7%) por motivos terapêuticos e 13 (9,1%) abortos espontâneos. Todos os partos foram a termo e os recém-nascidos apresentaram peso ao nascimento normal, à exceção de dois. A exposição fetal a CAB foi igual em todos os casos. As mulheres foram submetidas a RM cerca de 3-6 meses após o parto, onde não se desenvolveu um aumento do volume tumoral. Foi necessário reinstituir tratamento com CAB em 34% dos microadenomas, 30% dos macroadenomas e em 38,4% das mulheres que receberam BRC antes de substituir a terapia com CAB, bem como em 41,2% das mulheres que sofreram abortos. Nesta amostra, podemos constatar que com a terapêutica de CAB instituída, os níveis de PRL mantiveram-se dentro de parâmetros normais após a gravidez bem como em mulheres a amamentar. Quando se efetuou a descontinuação de CAB relatou-se, ainda, remissão completa em 12 e 60 meses após o parto em 66% das pacientes com microprolactinomas, 70% das pacientes com macroprolactinoma e ainda em 100% das que tinham hiperprolactinemia não relacionada a adenomas. Além disso, não se observaram

malformações fetais, nem o tratamento com CAB esteve associado a um maior risco de abortos. No entanto, os autores admitiram serem necessários mais estudos.

3.10. Hurault-Delarue *et al.* (2014) (26)

Este estudo avaliou a utilização dos vários agonistas dopaminérgicos durante a gravidez, e as suas repercussões na mesma. A amostra utilizada foi retirada da base de dados EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leur RISque), sendo esta francesa, que recolhe os dados relativamente a fármacos prescritos durante a gravidez e os desfechos das gestações. A população em estudo continha um grupo de controlo, com 366 mulheres que não estavam sob terapêutica com agonistas dopaminérgicos durante a gravidez, e um grupo de estudo com 183 mulheres que estavam sob terapêutica com agonistas dopaminérgicos durante a gravidez. Os fármacos administrados às mulheres expostas foram BRC, CAB, lisurida, quinagolida, piribedil e ripinirole. Dentro destes, a BRC foi o medicamento mais prescrito, em cerca de dois terços das mulheres, seguido por CAB e quinagolida. A maioria das prescrições foram efetuadas no primeiro trimestre da gravidez (75%), sendo apenas 8,8% no segundo trimestre. Considerando apenas as mulheres que tomaram agonistas dopaminérgicos para hiperprolactinemia, nesta amostra estavam 55 sob terapêutica com CAB e quinagolida. Verificaram-se 156 nascimentos dentro do grupo de exposição e 345 do grupo de controlo, onde se observou uma incidência duas vezes maior de partos pré-termo no grupo de exposição ($p=0,003$). Para além disso, constataram-se malformações fetais em quatro casos, dois após exposição a CAB e dois após exposição a BRC. Em relação à ocorrência de abortos, verificaram-se 27 (14,8%) no grupo exposto e destes, 21 casos encontravam-se a realizar terapia com BRC, quatro com CAB, um a fazer terapia com quinagolida. Comparativamente ao grupo de controlo, ocorreram 21 abortos (5,7%). Assim, tendo em conta a amostra analisada neste estudo, foi estatisticamente significativo o número de abortos ($p=0,0003$). No que concerne ao peso dos recém-nascidos à nascença, este foi dentro dos parâmetros normais em ambos os grupos, e os que nasceram com peso inferior ao normal não tiveram relevância estatística para o estudo. Com base nos dados obtidos, os autores sugerem que uma exposição fetal a agonistas dopaminérgicos pode aumentar o risco de aborto e parto pré-termo, mas que ainda são escassos os dados e estudos que fundamentem estas conclusões. Complementarmente, a falta de informação a nível das patologias maternas, os antecedentes pessoais, a ocorrência de malformações *minor* e *major*, e as circunstâncias que levaram ao aborto, foram limitações importantes encontradas neste estudo.

3.11. Rastogi *et al.* (2016) (27)

Os autores procuraram analisar a diferença tanto na remissão tumoral, como nos níveis de PRL em mulheres com macroprolactinoma sob terapia com CAB durante a gestação e sem terapia durante a mesma. Foram recolhidos dados de 48 gestações em 33 mulheres, todas estas a tomar CAB no momento da concepção. A amostra foi dividida em dois grupos: grupo A – toma de CAB durante a gravidez (18 mulheres); grupo B – terapia de CAB descontinuada durante a gravidez (15 mulheres). A dose de exposição a CAB foi $71,7 \pm 73,9$ mg, com uma duração entre 3 e 48 meses ($9,5 \pm 9,2$ meses). No decorrer de 25 gestações (grupo A), a CAB foi administrada com uma dose cumulativa de $52,1 \pm 42,7$ mg, comparativamente com 23 gestações do grupo B, onde a dose foi de $14,1 \pm 14,7$ mg, sendo o tratamento interrompido neste caso entre as 4 e 12 semanas de gravidez.

Dentro da população em estudo, verificaram-se 3 (6,3%) interrupções voluntárias da gravidez (IVG) devido a malformações congénitas, todas estas no grupo A e 4 (8,3%) abortos espontâneos. As malformações fetais consistiram em defeitos do tubo neural. As restantes gestações (85,4%) ocorreram sem intercorrências até termo. Dentro dos 39 nados vivos, existiram três recém-nascidos com baixo peso (7,7%). Tendo em consideração a exposição a CAB antes da concepção tanto a nível de dose como duração, não existiram diferenças entre as mulheres com partos com nados vivos e as mulheres com abortos retidos, malformações congénitas ou nados mortos.

Adicionalmente, observou-se uma redução tumoral em 62,4% dos casos do grupo A e em 79,1% do grupo B. Foi necessário reinstaurar terapêutica com CAB em 29 (60,4%) gestações, 15 do grupo A e 14 do grupo B. Em 27 destas, devido à recorrência de hiperprolactinemia, e em 2 situações devido à persistência de macroadenoma apesar de apresentarem valores de PRL normalizados. Os níveis de PRL foram avaliados num intervalo de pelo menos seis semanas após interrupção da amamentação. Em 19 (39,6%) gestações não existiu necessidade de reiniciar tratamento, onde em 11 se constatou remissão tumoral, 5 com ausência de tumor ainda que com hiperprolactinemia e redução de volume tumoral em mais de 90 % com normoprolactinemia após 3 gestações. Assim, a recorrência de hiperprolactinemia, na avaliação pós-parto e após cessação da amamentação, verificou-se em mais de metade das mulheres, no entanto observou-se uma redução ou até ausência de tumor em 95,8% dos casos após a gravidez. Com base nesta amostra, a utilização de CAB durante a gestação não apresenta um risco acrescido de malformações fetais ou desfechos adversos na gravidez.

3.12. Lambert *et al.* (2017) (28)

Este estudo prospectivo observacional realizado no Reino Unido, teve como objetivo verificar a incidência, gestão e *outcomes* das gestações de mulheres com adenomas hipofisários. Considerando as mulheres com prolactinomas (49 mulheres), 46 tinham recebido tratamento médico previamente a engravidar, sendo a CAB o fármaco mais utilizado. Este foi prescrito a 32 mulheres, enquanto a BRC apenas a 10 e a quinagolida foi administrado a 4 mulheres. A terapêutica foi interrompida durante o primeiro trimestre em 19 mulheres, no caso da CAB, bem como em 5 mulheres a tomar BRC, contudo, 18 mulheres prosseguiram a terapia durante o primeiro trimestre e 6 prolongaram a administração da mesma durante toda a gravidez (1 com BRC e 5 com CAB). Além disso, 5 mulheres reiniciaram o tratamento durante a gravidez.

Durante a gravidez, verificou-se que 10 mulheres apresentaram expansão tumoral, sendo necessário a intervenção em duas mulheres com parto por cesariana devido a sintomas compressivos devido a aumento da pressão intracraniana, um caso por diminuição da acuidade visual, diabetes insípida, pré-eclâmpsia e outro ainda por apoplexia hipofisária. Constatou-se, todavia, em quatro destas mulheres partos eutócicos, cinco cesarianas e um parto induzido eutócico. Relativamente à amostra em estudo, observou-se uma menor taxa de macroprolactinomas sintomáticos com expansão tumoral durante a gravidez. A maior parte das gestantes (46 das 49 mulheres, 94 %) tinha realizado tratamento com agonistas dopaminérgicos previamente a engravidar e ainda, no decorrer da gestação, 18 mulheres (39%) continuaram o tratamento. Assim, a CAB corresponde à terapia de eleição, entre os agonistas dopaminérgicos, contudo, esta amostra é limitada uma vez que não inclui mulheres diagnosticadas com microprolactinomas.

3.13. Araújo *et al.* (2017) (29)

Este estudo teve como intuito investigar a remissão de hiperprolactinemia após a gravidez, em mulheres com diagnóstico prévio de prolactinoma, efetuado por análise dos níveis séricos de PRL, bem como a presença de adenoma em RM. Este estudo teve como amostra 29 mulheres e um total de 32 gestações. No momento do diagnóstico, verificou-se em exame de imagem, 23 microadenomas e 5 macroadenomas. Foi aconselhado interromper a terapêutica no momento em que a gravidez fosse confirmada, no entanto, 2 (8,7%) mulheres descontinuaram o tratamento antes de engravidar, 14 (60,9%) ainda estavam sob terapêutica no primeiro mês da gestação, 6 (26,1%) continuaram o tratamento até ao fim do primeiro trimestre e 1 (4,3%) continuou após o primeiro trimestre. Na maioria dos casos, a fertilidade foi restaurada após iniciar tratamento com

agonistas dopaminérgicos, à exceção de duas onde foi necessária indução da ovulação bem como fertilização in vitro. Em relação ao tratamento instituído, 26 (81,3%) estavam sob terapêutica com BRC e 6 (18,8%) com CAB, existindo ainda dois casos em que foi preciso substituir o tratamento de BRC por CAB devido a intolerância. A dose média cumulativa, relativamente a BRC foi 2787 mg, com duração de 24 meses e para CAB 312 mg, com duração de 34 meses. Durante o tratamento e antes da concepção, apenas 13 mulheres encontravam-se em normoprolactinemia, com níveis médios de PRL de 40 µg/L, sendo estes valores muito inferiores aquando do diagnóstico (134,95 µg/L).

Em relação às 32 gestações, verificaram-se 31 nados vivos (96,9%) e um aborto espontâneo (3,1%). Apenas obteve-se informação relativamente aos partos em 21 gestações, sendo 10 partos eutócicos (47,6%), 9 cesarianas (42,9%) e 2 partos instrumentados (9,5%). Além disso, não se constataram nados mortos nem intercorrências durante as gestações, sucedendo-se 19 partos a termo (86,4%) e 3 partos pré-termo (13,6%). A percentagem de partos pré-termo desta amostra foi semelhante à população geral (12,7%). Os recém-nascidos apresentaram peso normal à nascença na sua plenitude, e observou-se uma malformação congénita (3,1%), correspondendo à percentagem habitual da população geral (3,0%).

Os valores de PRL pós-parto encontravam-se disponíveis para apenas 25 gestações. Destas, 4 mulheres já haviam reinstituído terapêutica, logo não foram analisadas. O doseamento efetuado, realizado cerca de 12 meses após a gravidez, revelou valores acima dos obtidos antes da gestação sob tratamento (80 µg/L), onde apenas 4 (19%) apresentavam valores normalizados e 17 (81%) exibiam hiperprolactinemia persistente ($p < 0,05$). A última avaliação executada decorreu aos 48 meses após a última gravidez, verificando-se uma PRL inferior à medição anterior e em relação ao valor no diagnóstico (média de 28,3 µg/L) ($p < 0,05$). Após a gestação e sem qualquer recorrência a tratamento médico, 3 mulheres (12%) atingiram valores normais de PRL e 22 mulheres (88%) reiniciaram terapia, consistindo em 12% a taxa de remissão neste estudo de hiperprolactinemia.

3.14. O'Sullivan *et al.* (2019) (30)

Este estudo neozelandês analisou a segurança da utilização dos agonistas dopaminérgicos na gravidez, bem como a remissão dos prolactinomas após a gravidez e lactação. A amostra consistiu em 47 mulheres, 36 com microadenoma e 11 com microadenoma, que alcançaram 57 gestações. Destas, 16 gestações foram concebidas no decurso da terapêutica com BRC e 41 enquanto utilizavam CAB. A duração média da terapêutica foi cerca de 11 meses preconcepção, sendo esta interrompida 4,5 semanas

antes da concepção em 49 (86%) gestações. Constatou-se ainda, em sete mulheres, a necessidade de prolongar o tratamento com CAB até após as oito semanas de gestação, bem como, em quatro mulheres, a necessidade de reinstaurar a terapêutica com CAB devido a sintomas como cefaleias (em três mulheres, entre as 16 e 35 semanas de gestação) e sintomas mamários (uma mulher, às 36 semanas de gestação). No que concerne aos níveis de PRL, 41 gestações (72%) foram precedidas de níveis de PRL normais, 14 (25%) possuíam níveis persistentemente elevados e dois casos não tinham os valores registados. Nas mulheres em que a PRL se encontrava aumentada, foi elaborada uma avaliação dos níveis seis meses antes da concepção. Assim, em 77% observou-se uma redução de pelo menos 50% dos níveis basais. Nas mulheres com microprolactinoma, 83% alcançaram valores de PRL normais antes da fecundação e, nos casos mais resistentes, 57% conseguiram uma redução de pelo menos 50% dos valores basais. Nas mulheres com macroprolactinoma, 50% encontravam-se com PRL normal no momento da concepção e as restantes obtiveram uma redução de 79% nos níveis de PRL.

De entre as 57 gestações, verificaram-se 49 (86%) nados vivos, seis (11%) abortos, um nado morto e uma interrupção voluntária da gravidez por hiperémese severa. Em comparação à população geral, onde a percentagem de abortos varia entre 12 e 15%, não se verificou qualquer anomalia. Além disso, sucederam-se cinco partos pré-termo e ainda seis gestações com complicações neonatais: restrição de crescimento intrauterino (RCIU), pequeno para a idade gestacional e ainda malformações congénitas não especificadas. Relativamente à população normal, a incidência de RCIU e de pequeno para idade gestacional foi de 6% e de malformações congénitas foi de 8,5%. A exposição média do feto a agonistas dopaminérgicos foi de 6,5 semanas nas gestações com complicações neonatais, enquanto nas gestações sem complicações foi de 4 semanas. Relativamente às 11 mulheres que prolongaram a terapêutica ou necessitaram de reinstaurá-la, ocorreu um aborto, um caso de RCIU, um caso de diabetes gestacional e ainda um caso de hipertensão arterial gestacional. Em suma, com base nos resultados obtidos neste estudo, a utilização de agonistas dopaminérgicos durante as primeiras cinco semanas de gestação foi segura e não se encontrou associada a um risco acrescido de abortos, malformações congénitas e complicações na gravidez, em comparação com a população geral.

3.15. Sant'Anna *et al.* (2020) (31)

A CAB é um fármaco que ainda necessita de vários estudos de forma a comprovar a sua eficácia e segurança na gravidez. Este estudo teve como base obter mais informação

sobre a mesma. A amostra foi composta por 194 mulheres, em que sucederam 233 gestações, 231 destas sob tratamento com CAB no momento da concepção. No momento do diagnóstico, os níveis médios de PRL obtidos eram de 181 ng/mL. Os prolactinomas foram classificados em microadenomas (43,6%) e macroadenomas (56,4%). O valor médio de PRL antes da gravidez era 24,8 ng/mL. A dose média máxima de CAB administrada era 1 (0,25-5) mg/semana, e a duração média de tratamento era de 24 meses. O tratamento foi interrompido em 196 gestações (89%) no período gestacional médio de 6 semanas. Desta amostra (196 gestações), a CAB foi descontinuada em 80% dos casos (156 gestações) no primeiro trimestre e em 25 gestações o tratamento foi continuado até termo.

Em 25 gestações, observaram-se sintomas de crescimento tumoral. Estes foram constatados em 4 das mulheres com diagnóstico de microadenomas, em 16 mulheres com macroadenomas previamente tratados com agonistas dopaminérgicos e em 3 mulheres com macroadenomas tratados com agonistas dopaminérgicos e cirurgia transesfenoidal. Clinicamente, apresentavam-se 11 mulheres com queixas de cefaleias, 3 com defeitos na visão e 11 com ambos. Assim, foi necessário reintroduzir tratamento em 22 casos, a uma idade gestacional média de 20 semanas. A BRC foi aplicada em 8 casos, terapêutica esta alterada posteriormente em 5 casos para CAB por intolerância, e ainda se administrou CAB em 14 pacientes. A dose média utilizada nestas situações foi BRC 2,5 mg/dia e CAB 2 mg/dia.

Em relação às gestações, entre 197 partos, obtiveram-se 98,5% nados vivos e 1,5 % nados mortos, devido a insuficiência placentária e estrangulação do cordão umbilical. Nas gestações em que houve administração de CAB durante a mesma, verificaram-se dois partos pré-termo com baixo peso à nascença, sem associação com a manutenção da terapêutica ($p= 0,173$).

Em relação a intercorrências durante a gravidez, entre os nados vivos, observaram-se comorbidades em 37 casos, como: diabetes gestacional (6,5%), hipertensão durante a gravidez (3,8%), pré-eclâmpsia (1,6%), hipotireoidismo primário (2,7%), elevação de enzimas hepáticas (0,5%), depressão (0,5%), sífilis (0,5%), insuficiência placentária (2,2%), hemorragia vaginal (2,2%), rutura prematura de membranas (0,5%), hiperémese gravídica (0,5%), oligodrâmnio com indução de parto (0,5%) e síncope (0,5%).

Foram apontadas sete malformações congénitas, estas sem exposição a CAB após o primeiro trimestre. Em 3 recém-nascidos, observou-se displasia da anca, pé plano e torcicolo. Como complicações peri-parto e no pós-parto, ocorreram 3 casos de hipoglicemia neonatal, 2 casos de perda de peso, 1 caso de anemia, 1 caso de reação por incompatibilidade ABO e 1 caso de trombofilia.

A taxa de abortos apresentada foi de 11% e observou-se uma diferença significativa em relação a mulheres que interromperam a CAB quando a gravidez foi confirmada (7,5%) e mulheres que prolongaram a terapêutica (38%) ($p < 0.001$).

Após o parto, realizou-se uma avaliação dos níveis de PRL bem como observação do tumor e verificou-se uma taxa de remissão de 10%. Comparativamente aos valores pré-concepcionais, 42% das mulheres apresentaram valores diminuídos de PRL e 46% apresentaram redução tumoral.

3.16. Tanrikulu *et al.* (2021) (32)

A amostra deste estudo turco consistiu em 21 pacientes, com diagnóstico prévio de prolactinoma, efetuado através do doseamento de PRL e RM. O valor médio de PRL era 319 ng/mL no diagnóstico e 19 ng/mL pré-concepcional. Relativamente à terapêutica instituída, 12 encontravam-se sob BRC e 9 sob CAB inicialmente. A dose cumulativa administrada de CAB foi 44,2 mg e de BRC 1387,5 mg. Este tratamento foi instituído por um período médio de 24 meses.

No que concerne às gestações, ocorreram 34, onde 27 (79,4%) resultaram em nados vivos, 5 (14,7%, três sob terapia com CAB e duas com BRC) abortos espontâneos e 2 (5,8%) realizaram interrupção voluntária. No momento da confirmação da gravidez, a dose cumulativa média de BRC era 168 mg e 4 mg para CAB. Dentro da amostra dos nados vivos, foi descontinuada a terapêutica em 21 casos (78%) após identificação da gravidez e em 6 (22%), foi prolongada até ao fim da gestação. Não foram observadas intercorrências durante o período gestacional nem malformações fetais.

Em relação à dosagem empregue de agonistas dopaminérgicos, não se verificou uma diferença significativa em relação aos nados vivos e à ocorrência de abortos no momento da conceção ($p > 0,05$).

Em relação à remissão tumoral, foram efetuadas diversas avaliações clínicas. No pós-parto, verificou-se uma remissão tumoral de 9,5% e, na última examinação realizada sete anos após a última gravidez, constatou-se que a remissão foi atingida em 7 pacientes (33,3%), onde se observou uma PRL de valor médio 18 ng/mL e ainda uma redução ou ausência a nível imagiológico de adenoma.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos.

Autor (ano)	País	Terapia	Amostras	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
Rossi <i>et al.</i> (1995) (17)	Finlândia	Bromocriptina	64 mulheres, 103 gestações: Grupo sob tratamento prévio com BRC – 49 mulheres; Grupo sem tratamento – 15 mulheres	Dose de BRC administrada; apresentação clínica de galactorreia, amenorreia, infertilidade, oligomenorreia; alterações imagiológicas em TC; número de abortos	Verificou-se maior número de gestações no grupo sob terapia prévia com BRC. Não houve qualquer complicação <i>major</i> relacionadas com os valores de PRL e o seu tratamento durante as gestações. A utilização de BRC não influenciou a taxa de abortos ou de malformações fetais.
Robert <i>et al.</i> (1996) (18)	Itália	Cabergolina	205 mulheres, 226 gestações	Dose de CAB administrada; duração da terapia; apresentação clínica de macroprolactinoma, microprolactinoma, doença idiopática, síndrome de sela vazia; número de abortos; desenvolvimento fetal	Não se observaram efeitos adversos com a utilização de CAB tanto para a mãe como para a criança. A taxa de abortos foi semelhante à população geral. Todas as crianças apresentaram desenvolvimento normal. No entanto, a amostra obtida foi demasiado pequena para excluir o risco da utilização de CAB durante a gravidez.
Morange <i>et al.</i> (1996) (19)	França	Quinagolida	20 mulheres, 9 gestações	Dose de quinagolida administrada; níveis de PRL; apresentação clínica de amenorreia, galactorreia: alterações imagiológicas em RM; função gonadal; reintrodução de terapêutica no período gestacional	Não ocorreram complicações com o uso de quinagolida durante a gravidez nem se constatarem efeitos adversos com o feto. Verificou-se eficaz em normalizar os valores de PRL em mulheres com resistência a terapia com BRC. Contudo, a amostra foi muito pequena.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação).

Autor (ano)	País	Terapia	Amostras	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
Cicarelli <i>et al.</i> (1997) (20)	Itália	Cabergolina	47 mulheres, 11 gestações	Dose de CAB administrada; níveis de PRL; alterações imagiológicas em TC; avaliação expansão/regressão tumoral; número de abortos	Constatou-se uma normalização dos valores de PRL e/ou desaparecimento do tumor em três casos. As gestações ocorreram sem intercorrências bem como o desenvolvimento fetal foi normal.
Cannavò <i>et al.</i> (1999) (21)	Itália	Cabergolina	37 pacientes, 32 mulheres, 6 gestações	Dose de CAB administrada; duração da terapia; apresentação clínica de macroprolactinoma, microprolactinoma, amenorreia e oligomenorreia; níveis de PRL; adesão à terapêutica	Em 27 doentes foi suspenso o tratamento, pois observou-se um aumento dos níveis de PRL. Engravidaram durante a terapia 6 mulheres, não se verificando intercorrências durante as gestações.
Ricci <i>et al.</i> (2002) (22)	Itália	Cabergolina	50 mulheres, 61 gestações	Dose de CAB administrada; duração da terapia; apresentação clínica de microadenoma, macroadenoma, hiperprolactinemia idiopática e síndrome de sela vazia; número de abortos; peso do RN à nascença	A utilização de CAB durante a gravidez não evidenciou efeitos adversos para malformações fetais nem intercorrências de relevo durante as gestações. O risco de parto pré-termo, abortos ou baixo peso ao nascimento em gestantes sob terapia com CAB foi igual ao da população geral.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação).

Autor (ano)	País	Terapia	Amostras	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
Colao <i>et al.</i> (2008) (23)	Itália	Cabergolina	380 gestações	Dose de CAB administrada; níveis de PRL; exposição fetal a CAB; número de abortos; anormalidades neonatais	A utilização de CAB não apresentou malefícios tanto a nível gestacional como posteriormente no desenvolvimento da criança. A ocorrência de abortos foi inferior à população geral. A utilização de CAB no momento da concepção e/ou durante a gravidez não foi fator de risco para aborto ou malformações fetais.
Ono <i>et al.</i> (2010) (24)	Japão	Cabergolina	85 mulheres, 95 gestações	Dose de CAB administrada; duração da terapia; apresentação clínica de macroprolactinoma, microprolactinoma, amenorreia e oligomenorreia; expansão/regressão tumoral; número de abortos; anormalidades fetais; comparação a adesão terapêutica com BRC	As gestações desenvolveram-se sem complicações, assim como os RN não apresentaram malformações fetais. A utilização de CAB provocou uma regressão tumoral em macroadenomas numa fase pré-concepcional. Durante as gestações não se observou expansão tumoral para tecidos adjacentes, comparativamente com a terapia com BRC. É necessário analisar se o uso pré-concepcional de CAB possibilita a aceleração da resolução de hiperprolactinemia para valores basais e se auxilia na regressão tumoral em grávidas com prolactinomas.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação).

Autor (ano)	País	Terapia	Amostras	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
Auriemma <i>et al.</i> (2012) (25)	Itália	Cabergolina	91 mulheres, 143 gestações	Dose de CAB administrada; duração da terapia; apresentação clínica de macroadenoma, microadenoma e hiperprolactinemia; avaliação por RM das dimensões tumorais; adesão terapêutica; níveis PRL; remissão completa tumor	Todos os partos foram a termo e os RN apresentaram peso à nascença normal, à exceção de dois. A exposição fetal a CAB foi igual em todos os casos. A terapêutica com CAB auxiliou a manter os níveis de PRL normais após a gravidez e durante a amamentação. Observou-se ainda remissão completa em 66% das mulheres com microadenomas, 70% das mulheres com macroadenomas e em 100% das com hiperprolactinemia idiopática.
Hurault-Delarue <i>et al.</i> (2014) (26)	França	Bromocriptina; Cabergolina; Lisurida; Quinagolida	Grupo de controlo: 366 mulheres; Grupo sob terapêutica: 183 mulheres	Fármacos com maior número de prescrições; número de nascimentos; número de abortos; malformações fetais; exposição fetal a agonistas dopaminérgicos e riscos	A incidência de partos pré-termo demonstrou ser duas vezes maior no grupo de exposição. Adicionalmente, constatarem-se 27 abortos no grupo exposto, comparativamente a 21 abortos ocorridos no grupo de controlo. Os autores sugerem que a exposição fetal a estes fármacos pode aumentar o risco de aborto e parto pré-termo. A falta de informação em relação a antecedentes pessoais maternos, desenvolvimento de malformações fetais e as causas dos abortos são limitações importantes.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação).

Autor (ano)	País	Terapia	Amostras	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
Rastogi <i>et al.</i> (2016) (27)	Índia	Cabergolina	33 mulheres; 48 gestações; Grupo de exposição – realização de tratamento durante a gestação (A): 18 mulheres; grupo de controlo – interrupção do tratamento na gravidez (B): 15 mulheres	Dose de CAB administrada; níveis de PRL; duração da terapia; número de abortos; remissão tumoral; recorrência de hiperprolactinemia	No grupo A ocorreram 3 IVG por malformações congénitas e 4 abortos espontâneos. Não existiram diferenças na exposição pré-conceção entre as mulheres com partos com nados vivos e as mulheres com abortos retidos. Observou-se uma redução tumoral em 62.4% dos casos no grupo A e 79.1% do grupo B. Re instituiu-se terapêutica em 15 gestações do grupo A e 14 do grupo B por recorrência de hiperprolactinemia. A recorrência de hiperprolactinemia pós-parto, nesta amostra, verificou-se em mais de metade das mulheres, no entanto verificou-se uma redução ou até ausência de tumor em 95.8% dos casos após a gravidez.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação).

Autor (ano)	País	Terapia	Amostras	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
Lambert <i>et al.</i> (2017) (28)	Reino Unido	Cabergolina; Bromocriptina; Quinagolida	49 mulheres; 46 mulheres com tratamento prévio a engravidar	Duração da terapia; apresentação clínica de macroprolactinoma; sintomas compressivos; adesão terapêutica na gravidez; reintrodução de terapêutica; expansão/regressão tumoral; tipo de parto	Nesta amostra, 5 mulheres necessitaram de reiniciar o tratamento durante a gravidez. 10 mulheres apresentaram expansão tumoral, com recorrência a parto por cesariana por sintomas compressivos. Constatou-se uma menor taxa de macroprolactinomas sintomáticos com expansão tumoral durante a gravidez. A maior parte das gestantes (46 das 49 mulheres, 94 %) tinha realizado tratamento com agonistas dopaminérgicos previamente a engravidar e ainda 18 mulheres (39%) continuaram o tratamento durante a gravidez.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação).

Autor (ano)	País	Terapia	Amostras	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
Araújo <i>et al.</i> (2017) (29)	Portugal	Cabergolina; Bromocriptina	29 mulheres, 32 gestações	Dose de BRC/CAB administrada; duração da terapia; Presença de adenoma em RM; níveis de PRL; número de nascimentos; número de abortos; remissão tumoral	Não se constataram nados mortos nem intercorrências durante as gestações. A taxa de partos pré-termo (13,6%) não varia em relação à população geral (12,7%). Os RN apresentaram peso normal à nascença e observou-se uma malformação congénita. O doseamento de PRL pós-parto revelou valores acima dos obtidos antes da gestação sob tratamento, onde apenas 4 apresentavam valores normalizados e 17 exibiam hiperprolactinemia persistente. 3 mulheres atingiram valores normais de PRL e 22 mulheres reiniciaram terapia, consistindo em 12% a taxa de remissão de hiperprolactinemia.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação).

Autor (ano)	País	Terapia	Amostras	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
O'Sullivan <i>et al.</i> (2019) (30)	Nova Zelândia	Bromocriptina; Cabergolina	47 mulheres, 57 gestações	Dose de BRC/CAB administrada; duração da terapia; níveis de PRL; sintomas expansão tumoral; número de abortos; redução tumoral; complicações neonatais.	Em comparação à população geral, a taxa de abortos encontrou-se dentro dos parâmetros da normalidade. Sucederam-se cinco partos pré-termo e seis gestações com complicações neonatais. Antes da concepção, em mulheres com hiperprolactinemia sob terapêutica verificou-se uma redução de 77% dos níveis de PRL. As mulheres interromperam terapêutica 4.5 semanas antes da concepção. Foi necessário reinstaurar tratamento em algumas devido a sintomas relacionados com o tumor. A utilização de agonistas dopaminérgicos durante as primeiras 5 semanas de gestação não aparenta encontrar-se associada a um risco acrescido de efeitos adversos para o feto e para a mãe, em comparação com a população geral.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação).

Autor (ano)	País	Terapia	Amostras	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
Sant'Anna <i>et al.</i> (2020) (31)	Brasil	Cabergolina; Bromocriptina	194 mulheres, 233 gestações	Dose de CAB/BRC administrada; Duração da terapia; níveis de PRL; sintomas compressivos; adesão terapêutica na gravidez; número de abortos; malformações congénitas; redução tumoral	231 gestações ocorreram sob terapia com CAB aquando da conceção. Foi necessário reintroduzir tratamento em 22 casos. Nas gestações em que houve administração de CAB durante a mesma, verificaram-se dois partos pré-termo com baixo peso à nascença, sem associação com a manutenção da terapêutica ($p = 0,173$). Ocorreram comorbilidades no período gestacional em 37 casos e foram apontadas sete malformações congénitas, estas sem exposição a CAB após o primeiro trimestre. A taxa de abortos apresentada foi de 11% e observou-se uma diferença significativa em relação a mulheres que interromperam a CAB quando a gravidez foi confirmada (7,5%) e mulheres que prolongaram a terapêutica (38%) ($p < 0.001$). Após o parto, observou-se uma taxa de remissão de 10% e ainda, 42% das mulheres apresentaram valores diminuídos de PRL e 46% apresentaram redução tumoral.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação).

Autor (ano)	País	Terapia	Amostras	Parâmetros avaliados	Principais conclusões/limitações
<i>Tanrikulu et al.</i> (2021) (32)	Turquia	Cabergolina; Bromocriptina	21 mulheres, 34 gestações	Dose de BRC/CAB administrada; duração da terapia; níveis de PRL; avaliação imagiológica por RM; número de partos; número de abortos; redução/remissão tumoral	Não foram observadas intercorrências durante o período gestacional nem malformações fetais. Em relação à dosagem empregue de agonistas dopaminérgicos, não se verifica uma diferença significativa em relação aos nados vivos e à ocorrência de abortos no momento da concepção ($p > 0,05$). No pós-parto, verificou-se uma remissão tumoral de 9,5% e, na última examinação realizada sete anos após a última gravidez, constatou-se que a remissão foi atingida em 7 pacientes (33,3%), onde se observou uma PRL de valor médio 18 ng/mL e ainda uma redução ou ausência de adenoma a nível imagiológico.

4. Discussão

A glândula hipofisária aumenta de tamanho durante a gravidez, como consequência das variações hormonais desencadeadas pela mesma. As mulheres com apresentação clínica de prolactinomas necessitam de um acompanhamento mais restrito durante a gestação, uma vez que a hipófise sofre um aumento por causas fisiológicas que ocorrem na gravidez.

É aconselhada a interrupção da terapêutica com agonistas dopaminérgicos assim que se confirma a gravidez, uma vez que existe a possibilidade de teratogênese, sendo apenas utilizada em situações clínicas particulares (5).

O objetivo desta dissertação foi rever o impacto da abordagem farmacológica dos prolactinomas a nível fetal e materno.

Neste sentido, são vários os estudos que demonstram quais os desfechos clínicos em mulheres grávidas com prolactinomas, tendo em vista complicações que possam ocorrer desde o período fetal, durante o parto e ainda no desenvolvimento da criança, onde se pode concluir que, de forma geral, não existem malefícios para os filhos de mães sob tratamento farmacológico durante a pré-conceção e o primeiro trimestre (17,18,22–24,29,30).

Tendo em vista a exposição fetal aos agonistas dopaminérgicos e possíveis complicações fetais, a utilização destes numa fase pré-concepcional e durante a gravidez não se apresenta como risco para malformações fetais ou abortos, em comparação com a população geral (17,18,22–25,30). Um estudo realizado na Finlândia que procurou comparar grávidas sob terapia com BRC, onde o tratamento foi interrompido após confirmação da gravidez, e grávidas sem terapia, envolveu 64 mulheres e 103 gestações, 78 destas sob tratamento com BRC. Observou-se uma taxa de abortos de 17%. Em relação aos recém-nascidos, apenas se desenvolveram malformações fetais em 3 casos, todas em fetos do grupo em que as mães realizaram tratamento prévio com BRC, contudo os autores referem que as idades maternas eram também um fator de risco, e em 2 destes se realizaram interrupções da gravidez, sendo que a utilização de BRC numa fase pré-concepcional não provocou intercorrências a nível fetal, em comparação com outros autores (17). Colao *et al.* (23) analisou a utilização de CAB numa fase pré-concepcional e durante a gestação, de modo a entender se a sua administração aumenta o risco de aborto ou malformações fetais, onde se observou que na amostra em estudo, a incidência de abortos espontâneos (9,1%) encontrava-se abaixo da média da população geral (11-15%). Adicionalmente, ocorreram 27 malformações fetais em 258

partos, não apresentando qualquer diferença em relação à estimativa global (6%) de malformações *major*. Além disso, não existiu um risco acrescido de baixo peso à nascença em bebês cujas mães foram submetidas a tratamento com CAB antes ou durante a gravidez. O'Sullivan *et al.* (30) avaliou a segurança da utilização dos agonistas dopaminérgicos na gravidez, através de dois grupos de estudo com 47 mulheres e 57 gestações, 16 alcançadas no decurso da terapêutica com BRC e 41 com a utilização de CAB, onde se verificou que em comparação com a população normal, não existiu qualquer anomalia. A exposição média observada do feto a agonistas dopaminérgicos foi de 6,5 semanas nas gestações, com complicações neonatais, enquanto nas gestações sem complicações, a exposição média registada foi de 4 semanas. Os autores não consideraram que a exposição a agonistas dopaminérgicos durante as primeiras semanas de gestação se encontrasse associada a um risco acrescido de efeitos adversos para o feto, bem como para a mãe, uma vez que os dados obtidos se encontravam dentro dos parâmetros normais em comparação com a população geral. Assim, a exposição fetal a estes fármacos num período inicial da gestação, aparenta ser segura, sem correlacionar um maior risco de malformações fetais ou outro tipo de intercorrências bem como complicações tanto para o feto como para a mulher.

Contudo, existiram dois estudos que demonstraram que a utilização de agonistas dopaminérgicos no decorrer da gravidez pode aumentar o risco de aborto (26,31). Ambos verificaram que as amostras em estudo apresentavam uma taxa superior de abortos espontâneos comparativamente à população geral, com uma diferença estatisticamente significativa. Sant'Anna *et al.* (31) reportou que a amostra que continuou a terapêutica durante a gestação, em relação ao grupo que interrompeu a terapêutica quando confirmada a gravidez, apresentou uma taxa de abortos muito superior à da população geral e relativamente ao grupo que interrompeu o tratamento ($p < 0.001$). Hurault-Delarue *et al.* (26) sugeriu que existe uma relação entre a utilização de agonistas dopaminérgicos e o aumento do risco de aborto e parto pré-termo, uma vez que o número de abortos reportados foi maior no grupo de exposição do que no grupo de controlo deste estudo ($p=0,0003$). Apesar destes achados terem alguma relevância, são amostras demasiado pequenas para se poder considerar que a utilização destes fármacos no decorrer da gravidez esteja relacionada com uma maior incidência de abortos espontâneos.

No que concerne ao acompanhamento do prolactinoma na grávida, alguns estudos relataram a presença de sintomas compressivos, isto é, cefaleias e distúrbios da visão (19,28,31). Morange *et al.* (19) avaliou a adesão à terapêutica com quinagolida em mulheres resistentes a BRC, com interrupção da mesma quando se confirmasse gravidez, ocorrendo nove gestações dentro de um grupo de 20 mulheres. Duas mulheres necessitaram de reinstaurar terapêutica após experienciarem sintomas compressivos durante o primeiro

trimestre, prosseguindo com a mesma até termo, sem outras intercorrências. Lambert *et al.* (28) verificou a incidência, gestão e *outcomes* das gestações de mulheres com adenomas na hipófise, sendo aplicada terapêutica com CAB em 32 mulheres, BRC em 10 e quinagolida em quatro mulheres. Durante a gravidez, observou-se expansão tumoral em 10 mulheres, sendo necessária a intervenção em duas mulheres com parto por cesariana devido a sintomas compressivos por aumento da pressão intracraniana, um caso por diminuição da acuidade visual, diabetes insípida, pré-eclâmpsia e outro ainda por apoplexia hipofisária. Um estudo realizado no Brasil com o intuito de perceber a segurança e eficácia da utilização de CAB na gravidez, analisou uma amostra de 194 mulheres, onde se sucederam 196 com interrupção da terapia e 25 gestações sob terapia até termo. Constataram-se sintomas compressivos de crescimento tumoral em 25 gestações, com apresentação clínica de cefaleias e defeitos da visão. Verificou-se a necessidade de reintroduzir tratamento em 22 casos, a uma idade gestacional média de 20 semanas, onde se utilizou BRC em 8 casos, terapêutica esta alterada posteriormente em 5 casos para CAB por intolerância, e ainda se administrou CAB em 14 pacientes (31). Posto isto, os autores verificaram que a aplicação do tratamento médico nas gestações até termo auxilia no controlo dos sintomas compressivos, que podem ser sugestivos de expansão tumoral, permitindo um maior controlo sobre o adenoma.

Um outro objetivo traçado para esta monografia, era a verificação de remissão tumoral ou a redução do mesmo. Nos estudos em que se utilizou como terapêutica de primeira linha a CAB, foi interrompida a terapêutica na maioria dos casos (25,31,32) e, na avaliação efetuada no pós-parto, foi demonstrada uma taxa de remissão tumoral na maior parte dos prolactinomas e ainda em mais de 90% das mulheres que apresentavam hiperprolactinemia idiopática (25,27,31,32). Um estudo produzido em Itália, que analisou a recorrência de hiperprolactinemia após a gravidez, a segurança da utilização de CAB no início da gestação e a influência dos níveis de PRL e do tumor na amamentação, comprovou que, dentro do grupo avaliado, com a terapêutica de CAB instituída, os níveis de PRL mantiveram-se dentro de parâmetros normais após a gravidez bem como em mulheres a amamentar. Neste estudo, foi efetuada a descontinuação de CAB até às seis semanas de gestação e relatou-se, ainda, remissão completa em 12 e 60 meses após o parto em 66% das pacientes com microprolactinomas, 70% das pacientes com macroprolactinoma e ainda em 100% das que tinham hiperprolactinemia idiopática (25). Rastogi *et al.* (27) procurou analisar a diferença tanto na remissão tumoral como nos níveis de PRL em mulheres com macroprolactinoma durante a gestação, com a criação de dois grupos de estudo, um a administrar CAB durante a gravidez e outro que descontinuou a toma na gravidez. Verificou-se uma redução tumoral em 62,4% dos casos do grupo a administrar CAB durante a gravidez e em 79,1% do grupo

sem tratamento. Nesta amostra, observou-se uma redução ou até ausência de tumor em 95,8% dos casos após a gravidez, no entanto esta redução comprovou-se ser maior na amostra em estudo que não foi exposta a CAB durante a gravidez, isto é, a que suspendeu a mesma no momento em que a gestação foi confirmada. Sant'Anna *et al.* (31) pretendeu obter mais informação sobre a segurança e eficácia do uso de CAB na gestação. Foi empregue o fármaco CAB em 231 casos e a terapêutica foi interrompida no período médio de seis semanas de gravidez em 196 casos, e 25 continuaram o tratamento até termo. Em relação à amostra, com avaliação dos níveis de PRL no pós-parto, bem como observação do tumor e verificou-se uma taxa de remissão de 10%. Comparativamente aos valores pré-concepcionais, 42% das mulheres apresentaram valores diminuídos de PRL e 46% apresentaram redução tumoral. Num estudo elaborado na Turquia, com utilização de BRC e CAB na pré-conceção e em situações especiais durante o período gestacional, constatou-se no pós-parto uma remissão tumoral de 9,5% e, na última examinação realizada sete anos após a última gravidez, constatou-se que a remissão foi atingida em 7 pacientes (33,3%), onde se observou uma PRL de valor médio 18 ng/mL e ainda uma redução ou ausência a nível imagiológico de adenoma (32).

A amamentação por si só é uma causa fisiológica de um possível aumento dos níveis de PRL, constatado nas primeiras semanas após o parto, no entanto os níveis não permanecem aumentados durante longos períodos. Dado que, atualmente, é aconselhada a interrupção da terapêutica farmacológica quando se confirma a gravidez, sucedem-se, no pós-parto, casos de recorrência de hiperprolactinemia (27,29). Rastogi *et al.* (27) reportou na sua amostra que mais de metade das mulheres, na avaliação pós-parto e após cessação da amamentação, apresentavam recorrência de hiperprolactinemia apesar de se confirmar uma diminuição do tamanho do tumor. Araújo *et al.* (29) investigou a remissão de hiperprolactinemia após a gravidez em mulheres com prolactinoma e, no seu grupo de estudo, comprovou-se que 81% mulheres exibiam hiperprolactinemia persistente. Após a gestação e sem qualquer recorrência a tratamento médico, 3 mulheres (12%) atingiram valores normais de PRL e 22 mulheres (88%) necessitaram de reiniciar terapia. Com estes estudos, pode-se verificar que a gestação efetivamente influencia a recorrência de hiperprolactinemia, principalmente em mulheres já predispostas a desenvolver este desequilíbrio, apesar desta ter sido previamente tratada com agonistas dopaminérgicos e, em certos casos, ter ocorrido uma normalização dos valores de PRL.

Em relação à utilização de fármacos durante a gravidez, a literatura existente é escassa, visto que é aconselhado pelas mais recentes *guidelines* a interrupção da terapêutica aquando da confirmação da gestação, salvo exceções (5). A ESE (5) preconiza a utilização dos agonistas dopaminérgicos para auxiliar a restaurar a fertilidade, aconselhando atualmente a

cabergolina devido à sua maior eficácia na normalização dos níveis de PRL e uma vez que é mais tolerada que a bromocriptina. Todavia, em certas situações é necessário empregar os agonistas dopaminérgicos no decorrer da gestação sem se verificarem intercorrências de relevo (27,28,30,31). No estudo realizado por Rastogi *et al.* (27), concluiu-se que não existiu uma associação entre malformações fetais ou resultados adversos durante a gravidez e a utilização de CAB no decorrer da mesma. No entanto os autores também referem que não se justifica a utilização da mesma na amostra em estudo para auxiliar na redução dos valores elevados de PRL. Tanto Lambert *et al.* (28) como Sant'Anna *et al.* (31) observaram que a reintrodução da terapêutica durante a gravidez, em mulheres com macroprolactinomas que apresentam queixas de expansão tumoral, não apresenta malefícios a nível fetal, à exceção de um possível risco acrescido de abortos espontâneos, reportado por Sant'Anna *et al.* (31). O estudo realizado por Bajwa *et al.* (33) acompanhou um caso de uma mulher diagnosticada com um macroadenoma secretor de PRL. À apresentação clínica, encontrava-se com irregularidades menstruais, visão turva e infertilidade há um ano. Iniciou o tratamento com CAB num período de seis meses, com uma dose de 0,5 mg, a administrar duas vezes por semana, havendo necessidade de aumentar a mesma para 1,5mg, por sintomatologia persistente, apresentando posteriormente uma melhor adesão ao ajuste da terapêutica. Verificou-se o diagnóstico de gravidez duas semanas após esta adaptação da terapêutica, sendo a mesma acompanhada até ao fim, com prolongamento do tratamento até uma semana antes da data prevista do parto. O parto decorreu às 36 semanas de gestação e sem intercorrências e o tratamento com CAB foi interrompido. Com esta análise, os autores afirmaram que é possível realizar terapia com CAB em macroadenomas sem aparentes riscos de malformações fetais ou efeitos nefastos a nível materno, desde que ocorra um acompanhamento regular no período gestacional. Em adição, recomendaram que neste tipo de adenomas seja feito um ajuste da terapêutica no decorrer da gravidez, ao invés de interromper a mesma. Shahzad *et al.* (34) também investigou uma mulher, com diagnóstico de macroadenoma, intolerante a BRC. Iniciou a toma de CAB, com ajustes de dosagem até 0,5mg, administrada duas vezes por semana. Observou-se a restauração da fertilidade e, posteriormente, uma gravidez. Foi aconselhada a toma de CAB até ao fim da gestação, a uma dose de 0,5mg/semana, com necessidade de reduzir a mesma às 25 semanas para 0,25mg/semana, por queixas de cefaleias. A gravidez prosseguiu sem intercorrências relacionadas com a administração de CAB ou com o adenoma. O parto ocorreu após as 37 semanas de gestação, por indução devido a colestase obstétrica. A terapêutica foi interrompida após o parto, de modo à puérpera poder amamentar. Os autores deste estudo reconheceram que a utilização de CAB no decorrer da gestação é benéfica, de forma a assegurar que não ocorre expansão tumoral durante esse período, mesmo com a redução das doses utilizadas. Adicionalmente, assim tornou-se mais possível assegurar que o

tratamento pudesse ser interrompido após o parto, de modo a não haver impedimentos na amamentação, sem risco de ocorrer um aumento do tumor.

Os estudos apresentados contêm várias limitações. Em certos estudos, não são referidos fatores não relacionados com o prolactinoma, como por exemplo os antecedentes pessoais, a história materna e medicações prévias, visto que estes podem influenciar os desfechos materno-fetais (26,31). A maioria dos estudos apresenta uma amostra pequena, o que provoca em grande parte limitações no que concerne à demonstração de resultados e, por sua vez, a obtenção de conclusões. Além disso, o facto destes estudos serem, na sua plenitude, estudos retrospectivos, fazem com que exista um viés nas informações obtidas (22,26,29–32).

5. Conclusão

Da revisão de literatura realizada, pode-se constatar que o tratamento farmacológico dos prolactinomas não manifesta quaisquer efeitos adversos, tanto a nível materno, como fetal, quando utilizado na pré-conceção e nas primeiras semanas de gestação. Todavia, é possível verificar que os dados relativos à segurança e eficácia do tratamento farmacológico dos prolactinomas no decorrer do resto da gravidez, isto é, até ao momento do parto, são escassos, pois os estudos efetuados até ao momento apresentam amostras demasiado pequenas, que permitam comprovar a sua segurança, assim como são, na sua maioria, estudos retrospectivos. Nas mais recentes *guidelines* (5), publicadas no ano de 2021, é aconselhada a interrupção da terapêutica aquando do diagnóstico da gestação, devido à possibilidade de teratogénese. Contudo, a maioria dos estudos realizados demonstram complicações semelhantes à população geral.

Assim, é essencial a realização de estudos prospetivos neste tema, com amostras maiores de pacientes, de forma a existir um consenso clínico internacional sobre a utilização de agonistas dopaminérgicos no decorrer da gravidez, e posteriormente existir a possibilidade de ser efetuado um aconselhamento mais rigoroso e que vá de acordo com a literatura, dos riscos e benefícios do tratamento da mulher portadora de prolactinoma que deseja engravidar.

6. Referências Bibliográficas

1. Banskota S, Adamson DC. Pituitary Adenomas: From Diagnosis to Therapeutics. *Biomedicines* [Internet]. 2021 Apr 30;9(5):494. Available from: doi.org/10.3390/biomedicines9050494
2. Jameson J., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Longo D., Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. Vols. I, II. McGraw-Hill Education; 2018. 2649–2684 p.
3. Laway B, Mir S. Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2013;17(6):996–1004. Available from: doi.org/10.4103/2230-8210.122608
4. Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pregnancy and pituitary disorders. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 2010 Mar 1;162(3):453–75. Available from: doi.org/10.1530/EJE-09-0923
5. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, Biller BMK, Buchfelder M, Chanson P, et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 2021 Sep 1;185(3):G1–33. Available from: doi.org/10.1530/EJE-21-0462
6. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [Internet]. 2014 Mar;58(2):118–23. Available from: doi.org/10.1590/0004-2730000002961
7. Wildemberg LE, Fialho C, Gadelha MR. Prolactinomas. *La Presse Médicale* [Internet]. 2021 Dec 1;50(4):104080. Available from: doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104080
8. Teixeira M, Souteiro P, Carvalho D. Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal. *Pituitary* [Internet]. 2017 Aug 18;20(4):464–70. Available from: doi.org/10.1007/s11102-017-0806-x
9. Cherian K, Kapoor N, Paul T, Asha H. Functioning endocrine tumors in pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2021 Jul 1;25(4):299. Available from: doi.org/10.4103/ijem.ijem_310_21
10. Huang W, Molitch ME. Pituitary Tumors in Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [Internet]. 2019 Sep 1;48(3):569–81. Available from: doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.004

11. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *Journal of Clinical Neuroscience* [Internet]. 2015 Oct 1;22(10):1568–74. Available from: doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.059
12. Ogilvie CM, Milsom SR. Dopamine agonists in the treatment of prolactinoma: Are they still first choice? *Internal Medicine Journal* [Internet]. 2011 Feb;41(2):156–61. Available from: doi.org/10.1111/j.1445-5994.2010.02410.x
13. Souteiro P, Karavitaki N. Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment? *Pituitary* [Internet]. 2020 Feb 1;23(1):27–37. Available from: doi.org/10.1007/s11102-019-00987-3
14. Hayhurst C, Taylor PN, Lansdown AJ, Palaniappan N, Rees DA, Davies JS. Current perspectives on recurrent pituitary adenoma: The role and timing of surgery vs adjuvant treatment. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 2020 Feb 1;92(2):89–97. Available from: doi.org/10.1111/cen.14127
15. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. *Pituitary* [Internet]. 2020 Feb 2;23(1):65–9. Available from: doi.org/10.1007/s11102-019-01010-5
16. Chrisoulidou A, Boudina M, Karavitaki N, Bill E, Wass J. Pituitary disorders in pregnancy. *Hormones* [Internet]. 2015 Jan 1;14(1):70–80. Available from: doi.org/10.1007/BF03401382
17. Rossi AM, Vilska S, Heinonen PK. Outcome of pregnancies in women with treated or untreated hyperprolactinemia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 1995 Dec;63(2):143–6. Available from: [doi.org/10.1016/0301-2115\(95\)02257-0](https://doi.org/10.1016/0301-2115(95)02257-0)
18. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reproductive Toxicology* [Internet]. 1996 Jul;10(4):333–7. Available from: [doi.org/10.1016/0890-6238\(96\)00063-9](https://doi.org/10.1016/0890-6238(96)00063-9)
19. Morange I, Barlier A, Pellegrini I, Brue T, Enjalbert A, Jaquet P. Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 1996 Oct;135(4):413–20. Available from: doi.org/10.1530/eje.o.1350413
20. Ciccarelli E, Grottoli S, Razzore P, Gaia D, Bertagna A, Cirillo S, et al. Long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivate, in idiopathic or tumorous hyperprolactinaemia and outcome of drug-induced pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 1997 Oct 2;20(9):547–51. Available from: doi.org/10.1007/BF03348017
21. 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. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 1999 May 11;22(5):354–9. Available from: doi.org/10.1007/BF03343573
22. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reproductive Toxicology* [Internet]. 2002 Nov;16(6):791–3. Available from: doi.org/10.1016/S0890-6238(02)00055-2
23. 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. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 2008 Jan;68(1):66–71. Available from: doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03000.x
24. Ono M, Miki N, Amano K, Kawamata T, Seki T, Makino R, et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2010;95(6):2672–9. Available from: doi.org/10.1210/jc.2009-2605
25. Auriemma RS, Perone Y, di Sarno A, Grasso LFS, Guerra E, Gasperi M, et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2013 Jan;98(1):372–9. Available from: doi.org/10.1210/jc.2012-3039
26. 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. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2014;290(2):263–70. Available from: doi.org/10.1007/s00404-014-3210-z
27. Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. Pregnancy and tumor outcomes in infertile women with macroprolactinoma on cabergoline therapy. *Gynecological Endocrinology* [Internet]. 2017 Apr 3;33(4):270–3. Available from: doi.org/10.1080/09513590.2016.1254177
28. Lambert K, Rees K, Seed PT, Dhanjal MK, Knight M, McCance DR, et al. Macroprolactinomas and Nonfunctioning Pituitary Adenomas and Pregnancy Outcomes. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2017 Jan 1;129(1):185–94. Available from: doi.org/10.1097/AOG.0000000000001747
29. Araujo B, Belo S, Carvalho D. Pregnancy and Tumor Outcomes in Women with Prolactinoma. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* [Internet]. 2017 Nov 1;125(10):642–8. Available from: doi.org/10.1055/s-0043-112861

30. O'Sullivan SM, Farrant MT, Ogilvie CM, Gunn AJ, Milsom SR. An observational study of pregnancy and post-partum outcomes in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* [Internet]. 2020 Jun 1;60(3):405–11. Available from: doi.org/10.1111/ajo.13070
31. Sant' Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR, Marques C, Castro M, Elias PCL, et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary* [Internet]. 2020 Apr 1;23(2):120–8. Available from: doi.org/10.1007/s11102-019-01008-z
32. Tanrikulu S, Yarman S. Outcomes of patients with macroprolactinoma desiring pregnancy: Follow-up to 23 years from a single center. *Hormone and Metabolic Research* [Internet]. 2021 Jun 1;53(6):371–6. Available from: doi.org/10.1055/a-1468-4608
33. Bajwa S, Bajwa SS, Mohan P, Singh A. Management of prolactinoma with cabergoline treatment in a pregnant woman during her entire pregnancy. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2011;15(7):S267–70. Available from: doi.org/10.4103/2230-8210.84883
34. Shahzad H, Sheikh A, Sheikh L. Cabergoline therapy for Macroprolactinoma during pregnancy: A case report. *BMC Research Notes* [Internet]. 2012 Dec 31;5(1):606. Available from: doi.org/10.1186/1756-0500-5-606