

*Cabergolina como Alternativa no
Tratamento Clínico de Prolactinomas.
Experiência na Intolerância/Resistência à
Bromocriptina*

artigo original

RESUMO

Cabergolina (CAB, Pharmacia) é um agonista dopaminérgico derivado do ergot com longa ação após administração oral, que já tem demonstrado ser de utilidade para o tratamento da hiperprolactinemia. Quarenta e cinco pacientes (36 mulheres, 9 homens) com prolactinomas (27 micro, 18 macro), intolerantes e/ou resistentes à bromocriptina (BRC) foram tratados com dose semanal de CAB de 0,25 a 7mg (mediana: 1mg) dividida de 1 a 7 administrações. O tratamento, em compassionate basis, variou de 1 a 38 meses (mediana: 12 meses). Entre os 38 pacientes com intolerância persistente à BRC (sintomas digestivos, n=27; hipotensão postural, n=13; congestão nasal, n=5; manifestações psiquiátricas, n=4; retenção urinária, n=1), somente 5 permaneceram intolerantes à CAB (sintomas digestivos, n=2; hipotensão postural, n=2; congestão nasal, n=1). Todos aqueles que toleraram bem a BRC também o fizeram com CAB. Onze casos alcançaram normalização da prolactina durante o uso de BRC. Estes pacientes e outros 19 também resolveram a hiperprolactinemia com CAB. Entretanto, somente 3 dos 7 pacientes resistentes (dose diária de BRC de 10 a 25mg) tiveram a prolactina sérica normalizada durante o uso de CAB. Redução tumoral foi documentada por ressonância magnética ou tomografia computadorizada em 7 macroprolactinomas durante o tratamento com CAB. Assim, devido à sua excelente eficácia, tolerabilidade e comodidade posológica, a CAB apresenta-se como importante alternativa no tratamento clínico dos prolactinomas. (Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/2: 139-43)

Unitermos: Prolactinomas; Prolactina; Drogas dopaminérgicas; Tumores hipofisários; Bromocriptina; Cabergolina.

ABSTRACT

Cabergoline (CAB, Pharmacia) is a long-acting ergoline dopaminergic agonist for oral administration, already described as a useful drug for hyperprolactinemia therapy. Forty-five patients (36 women, 9 men) with prolactinomas (27 micro, 18 macro) with persistent intolerance and/or resistance to bromocriptine (BRC) were treated with a weekly CAB dose of 0.25-7.0mg (median: 1mg) divided in one to seven administrations along the week. The treatment, in compassionate basis, lasted from 1 to 38 months (median: 12 mo). Among the 38 BRC intolerant patients (digestive symptoms, n=27; orthostatic hypotension, n=13; nasal stuffiness, n=5; psychiatric manifestations, n=4; urinary retention, n=1) only 5 remained persistently intolerant to CAB (digestive symptoms, n=2; arterial hypotension, n=2; nasal stuffiness, n=1). All BRC tolerant patients accepted CAB well. Eleven cases had serum prolactin levels normalized with BRC. These patients and other 19 also reached normal prolactin levels with CAB. However, only 3 out of the 7 BRC resistant patients (daily dose: 10-25mg) had their serum prolactin levels normalized with CAB. Tumor shrinkage was documented by magnetic resonance imaging or computed tomography scanning in 7 macroprolactinoma patients during CAB treatment. Thus, due to its excellent efficacy, tolerability and low frequency administration,

*Nina R.C. Musolino
Malebranche B. Cunha Neto
Marcello D. Bronstein*

*Unidade de Neuroendocrinologia,
Divisão de Neurocirurgia Funcional
do Instituto de Psiquiatria,
Hospital das Clínicas, Faculdade de
Medicina da Universidade de
São Paulo, São Paulo, SP.*

*Recebido em 27/09/1999
Revisado em 01/02/2000
Aceito em 05/02/2000*

CAB can be very useful for medical management of prolactinomas. (Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/2: 139-43)

Keywords: Prolactinoma; Prolactin; Dopaminergic drugs; Pituitary tumors; Bromocriptine; Cabergoline.

O EMPREGO DE AGONISTAS dopaminérgicos no tratamento primário dos prolactinomas já é consagrado. Dentre as drogas dopaminérgicas, a bromocriptina (BRC) é a medicação mais utilizada em todo o mundo e o acompanhamento de pacientes a longo prazo com esta medicação tem comprovado sua eficácia tanto na reversão das alterações gonadais ligadas à hiperprolactinemia como na redução dos adenomas hipofisários (1). Mesmo o tratamento de gestantes portadoras de prolactinomas com a BRC já é aceito como seguro e efetivo na maioria dos casos (2-4). No entanto, cerca de 5 a 18% dos pacientes são considerados resistentes à BRC, ou porque não apresentam

redução tumoral ou porque não atingem a reversão das alterações hormonais dependentes da hiperprolactinemia (5). Além disso, a intolerância persistente à BRC leva à interrupção do tratamento em outros 10% dos pacientes, aproximadamente (1). Novos agonistas dopaminérgicos têm sido desenvolvidos nos últimos anos, dentre eles, a cabergolina (CAB), administrada por via oral e com longa ação, tem mostrado melhor tolerância e eficácia quando comparada à BRC (6).

Avaliamos neste estudo a resposta ao tratamento com CAB em 45 pacientes considerados intolerantes ou resistentes à BRC.

PACIENTES E MÉTODOS

Quarenta e cinco pacientes, 36 mulheres (16 a 56 anos, mediana=30) e 9 homens (25 a 52 anos, mediana=40), portadores de microprolactinomas (MIC) (n=27, tabela 1) ou macroprolactinomas (MAC) (n=18, tabela 2), previamente tratados com BRC receberam CAB em regime de *compassionate basis*. Em 38 deles o motivo da

Tabela 1 - Dados dos pacientes com microprolactinomas.

Pacientes	BROMOCRIPTINA					CABERGOLINA				
	sexo	idade anos	PRL basal ng/ml	Dose/d mg	PRL ng/ml	Uso-tempo meses	PRL basal ng/ml	Dose/sem mg	PRL ng/ml	Uso-tempo meses
1	F	25	82	0,6		1	53	0,5	11	24
2	F	32	41	2,5		12	41	1	6	12
3	F	42	82	2,5		1	72	0,5	2	24
4	F	20	44	2,5	54	8	59	0,5	31	3
5	F	27	133	2,5		12	39	0,5	12	4
6	F	31	130	2,5	64	17	60	1	8	4
7	F	36	114	2,5		1	114	0,5	7	1
8	F	36	70	2,5		1	71	0,5	20	2
9	F	40	96	2,5	11	1	96	1,5	9	8
10 ^c	F	34	54	3,7	17	14	64	0,25	4	38
11 ^c	F	30	30	5	6	12	38	1	6	5
12	F	22	69	5	9	84	39	1	16	12
13	F	41	75	5	7	84		1	3	2
14	F	16	105	5		1	110	0,25	3	12
15	M	37	40	5		1	40	0,5	6	1
16	F	22	310	5	1	1	173	1	14	15
17	F	37	85	5		1	87	1	12	12
18	F	43	186	7,5	152	12	186	1	9	4
19	F	22	130	10	37	24	105	0,5	61	1
20 ^c	F	24	60	10	41	96	41	1	6	12
21	F	29	226	10	11	6	81	1,5	5	1
22 [#]	F	28	104	12,5	64	9	94	1,5	28	5
23 ^c	M	48	408	15	340	12	686	7	220	1
24 [#]	F	18	519	15	90	6	120	1,5	58	1
25 [*]	F	27	151	15	48	10	149	1	77	1
26 ^{*c}	F	27	162	20	114	120	75	1,5	17	13
27 [*]	F	38	93	25	30	12	107	1,5	53	2

* sem intolerância à BRC

com intolerância à CAB

^c cirurgia prévia

Tabela 2 - Dados dos pacientes com macroprolactinomas.

Pacientes	BROMOCRIPTINA						CABERGOLINA			
	sexo	idade anos	PRL basal ng/ml	Dose/d mg	PRL ng/ml	Uso-tempo meses	PRL basal ng/ml	Dose/sem mg	PRL ng/ml	Uso-tempo meses
28*	F	34	132	2,5	4	70	49	0,5	2	2
29	F	39	768	2,5	370	2	1580	1,5	108	19
30	M	52	360	2,5		1	368	1,5	2	21
31	F	26	560	3,75		11	667	1	14	2
32*	F	25	148	5	20	2	95	1,5	17	3
33	M	27	204	5	176	11	185	1,5	50	1
34*	F	36	217	5	200	3	199	0,5	12	14
35	F	26	470	5	301	6	332	1,5	12	8
36	F	29	174	7,5	19	12	83	1	12	12
37	M	49	354	7,5		1	551	0,5	159	4
38	F	17	1616	10	159	6	207	3,5	20	15
39 ^c	F	56	353	10	19	1	769	1,5	27	12
40 ^c	F	22	168	15	43	48	212	1,5	92	2
41 ^c	M	38	517	20	1860	20	517	1,5	67	1
42*	M	49	1720	10	248	3		3,5	9	27
43*	M	38	450	15	138	5	435	3,5	19	17
44*	F	29	201	22,5	115	27	106	1,5	50	1
45 ^c	M	25	1469	LAR 50	233	7	737	1,5	370	1

* sem intolerância à BRC

* com intolerância à CAB

^c cirurgia prévia

Tabela 3 - Efeitos colaterais apresentados durante o tratamento com bromocriptina e cabergolina.

Efeitos colaterais	Com bromocriptina (n = 38)*	Com cabergolina (n = 5)
Sintomas digestivos	27	2
Hipotensão postural	13	2
Congestão nasal	5	1
Manifestações psiquiátricas	4	0
Retenção urinária	1	0

* alguns pacientes apresentaram mais de uma queixa de efeitos colaterais.

interrupção do tratamento com BRC foi intolerância persistente a doses diárias de 0,6 a 20mg (mediana=5mg, tabela 3). Houve normalização da prolactina (PRL) em 11 de 26 pacientes deste grupo que tiveram

a PRL dosada durante o uso da BRC (tabelas 1, 2 e 4). Os demais pacientes suspenderam a medicação antes da realização da dosagem devido à intolerância severa. Em 6 pacientes, a PRL sérica não normalizou apesar da boa tolerância à doses de 10 a 25mg ao dia (mediana=17,5mg) de BRC. Também não alcançou normalização da PRL sérica o único paciente que recebeu BRC injetável, 50mg a cada 28 dias, com boa tolerância.

A CAB foi utilizada, por via oral, na dose de 0,25 a 7mg/semana, dividida em 1 a 7 administrações. A dose dependeu da tolerância, resposta clínica e laboratorial, além da disponibilidade da medicação.

As dosagens de PRL foram realizadas através de método imunofluorimétrico utilizando kit Delfia Wallac Oy, com valores de referência para mulheres de 2,2 a 18,1ng/ml e para homens de 2,0 a 16,1ng/ml.

Tabela 4 - Distribuição dos 45 pacientes conforme a tolerância e normalização da prolactina sérica durante o tratamento com bromocriptina (BRC) e cabergolina (CAB).

		bromocriptina oral: 0,6 a 25mg/d (n = 44) LAR: 50mg/m (n = 1)	cabergolina 0,25 a 7mg/sem
Boa tolerância	SIM	7*	40
	NÃO	38	5
Normalização da PRL**	SIM	11	30
	NÃO	22	15

* todos pacientes tolerantes à BRC aceitaram bem a CAB

** em 12 pacientes, a BRC foi suspensa por intolerância antes da dosagem da PRL sérica

RESULTADOS

Ocorreu normalização dos níveis séricos de PRL em 30 (67%) pacientes durante o tratamento com CAB (tabelas 1, 2 e 4). A dose utilizada nesses casos variou de 0,25 a 3,5mg/semana (mediana=1mg), dividida de 1 a 7 administrações. O tempo do tratamento variou de 1 a 38 meses (mediana=12 meses), e foi superior a 3 meses em 22 destes pacientes. Redução tumoral foi observada em todos 7 pacientes com MAC que realizaram ressonância magnética durante o período de tratamento.

Gestação ocorreu em 5 pacientes (2 com MAC). A CAB foi suspensa em todas as pacientes assim que diagnosticada a gravidez. Não houve nenhum sintoma relacionado a crescimento tumoral. Todos recém-nascidos foram saudáveis, embora parto prematuro tenha ocorrido em duas pacientes.

Efeitos colaterais persistentes ocorreram apenas em 5 dos 38 casos previamente intolerantes à BRC (tabelas 1, 2 e 3). Estes efeitos indesejáveis foram: enjôo e vômitos em 2, hipotensão postural em 2 e congestão nasal em 1 paciente.

Todos 7 pacientes tolerantes à BRC também aceitaram bem a CAB na dose semanal de 1 a 3,5mg. Destes, três obtiveram normalização da PRL durante o tratamento com CAB na dose de 1,5 a 3,5mg/semana. Nestes pacientes, a dose diária de BRC havia sido de 10 a 20mg, sem normalização laboratorial. Nos outros 4 casos a PRL manteve-se elevada durante o uso de 1 a 1,5mg/semana de CAB. Não sendo a dose aumentada devido a não disponibilidade da medicação.

DISCUSSÃO

No grupo de pacientes intolerantes à BRC pudemos observar significativa redução dos efeitos colaterais com a CAB. Este resultado está de acordo com a literatura (6-8).

Para analisar o seu efeito em pacientes considerados resistentes à BRC, devemos em primeiro lugar tentar definir o que é resistência. A literatura é controversa, mas a maioria dos autores considera a dose de 15mg/dia como a dose limite para o diagnóstico de resistência quando a PRL não normaliza e/ou não há redução tumoral (5). Além disso, os mecanismos que levam à resistência também não são claros. O que já está bem estabelecido é que há redução na densidade dos receptores dopaminérgicos D_2 (5). Na nossa opinião como na de alguns autores (7) a resistência, em termos práticos, pode ser considerada quando os objetivos do tratamento não são alcançados com a maior dose tolerada pelo paciente. Desse modo, o

tratamento por CAB pode atingir resultados satisfatórios em alguns pacientes que necessitem de doses altas do agonista dopaminérgico mas não tolerem o uso da dose necessária de BRC. Além disso, obtivemos normalização da PRL com CAB e não com BRC em 3 pacientes que toleraram previamente 10, 15 e 20mg diárias de BRC. Colao e cols. (9) mostraram normalização da PRL durante tratamento com CAB em 23 de 27 pacientes parcialmente resistentes à dose de 15mg de BRC. A dose de CAB utilizada por esses autores variou de 0,5 a 3mg por semana. Essa diferença de resposta pode ser explicada pela maior afinidade e maior tempo de ligação da CAB aos receptores D_2 (10). Além disso, sua meia-vida prolongada e maior tolerabilidade podem ser, ao menos em parte, responsáveis por seu maior efeito.

Quanto ao uso de CAB na gestação, apresentamos 5 pacientes que engravidaram durante o uso da medicação sem teratogênese. A literatura já conta com mais de 260 gestações (8,11,12) que ocorreram em pacientes em uso de CAB. No entanto, não há, até o momento, segurança comprovada do seu uso durante a gravidez. Devido à sua meia-vida longa, mesmo com sua suspensão precoce haverá manutenção de seu efeito ainda por maior tempo do que quando a BRC é suspensa. No entanto, o uso da BRC já é bem aceito, mesmo quando mantida por toda a gravidez, sem evidências de complicações (13). É possível que tenhamos o mesmo resultado após alguns anos de experiência com a CAB. Mas, até o momento, devemos utilizar, preferencialmente, a BRC em pacientes que desejem engravidar.

Em conclusão, devido à sua excelente tolerabilidade e comodidade posológica, a CAB apresenta-se como importante alternativa no tratamento clínico dos prolactinomas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Pharmacia & Upjohn pelo fornecimento da cabergolina (Dostinex®) para o teste e tratamento inicial dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Bronstein MD. Hiperprolactinemia. In: Wajchenberg BL, editor. **Tratado de Endocrinologia Clínica**. São Paulo: Roca, 1992:135-64.
2. Bronstein MD, Musolino NR, Cardim CS, Marino Jr R. Hiperprolactinemia e gravidez: evolução de 52 gestações. **Rev Bras Ginecol Obst** 1988;10:175-8.
3. Weil C. The safety of bromocriptine in hyperprolactinaemic female infertility: a literature review. **Curr Med Res Opin** 1986;10:172-95.

4. Molitch ME. Pituitary diseases in pregnancy. **Semin Perinatol** 1998;22:457-70.
5. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;69:500-9.
6. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinaemic amenorrhoea. **N Engl J Med** 1994;331:904-9.
7. Ferrari C, Paracchi A, Mattei AM, et al. Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. **Acta Endocrinol** 1992;126:489-94.
8. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: A study in 455 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:2518-22.
9. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:876-83.
10. Biller BMK, Molitch ME, Vance ML, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenoma with once-weekly dopamine agonist cabergoline. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2338-43.
11. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. **Reprod Toxicol** 1996;10:333-7.
12. Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. **Drugs** 1995;49:255-79.
13. De Wit W, Coelingh Bennink HJ, Gerards LJ. Prophylactic bromocriptine treatment during pregnancy in women with macroprolactinomas: report of 13 pregnancies. **Br J Obstet Gynaecol** 1984;91:1059-69.

Endereço para correspondência:

Marcello Delano Bronstein
Av. Nove de Julho, 3858
01406-100 São Paulo, SP