

Eficácia da Cabergolina no Tratamento da Acromegalia

artigo original

RESUMO

Avaliamos o efeito da cabergolina (1 a 1,5mg duas vezes por semana, por 2 a 4 meses) em 9 pacientes acromegálicos em um estudo prospectivo, não randomizado. Normalização dos níveis de GH e IGF-1 ocorreu em 3 dos 9 pacientes avaliados (33%), em 3 dos 5 pacientes (60%) com tumores co-secretoras de GH e prolactina, mas em nenhum daqueles sem hiperprolactinemia associada. As melhores respostas terapêuticas aconteceram nos pacientes cujos níveis pré-tratamento de GH e IGF-1 eram <20ng/mL e <750ng/mL, respectivamente. Nossos achados sugerem que a cabergolina representa uma eficaz opção terapêutica para acromegálicos com adenomas co-secretoras de GH e prolactina, sobretudo na presença de moderada elevação dos níveis séricos de GH e IGF-1. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3: 269-274**)

Descritores: Acromegalia; Cabergolina; GH; Prolactina

ABSTRACT

Efficacy of Cabergoline in the Treatment of Acromegaly.

We evaluated in a prospective non-randomized study the effect of cabergoline administration (1-1.5mg twice weekly, for 2-4 months) on GH and IGF-1 levels in 9 acromegalic patients. Normalization of GH and IGF-1 levels occurred in 3 out of the 9 patients (33%) who were evaluated, in 3 out of 5 patients (60%) with GH/prolactin-cosecreting pituitary adenomas but in none without associated hyperprolactinemia. The best responses were observed in patients with pre-treatment GH and IGF-1 levels below 20ng/mL and 750ng/mL, respectively. Our results suggest that cabergoline may be an effective therapy for acromegalic patients with cosecreting GH/prolactin adenomas, particularly for those with moderately elevated plasma IGF-1 and GH levels. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3: 269-274**)

Keywords: Acromegaly; Cabergoline; GH; Prolactin

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS SECRETORES do hormônio do crescimento (GH) representam a causa mais comum da acromegalia (1). Classicamente, a adenomectomia transesfenoidal tem sido considerada a opção de escolha para o tratamento dessa doença (2,3). Entretanto, a taxa global do sucesso cirúrgico é inferior a 50% (4). Em 5 séries recentes, normalização dos valores do GH foi relatada em 23 a 53% dos pacientes com macroadenomas (>1cm) - presentes em pelo menos 70-80% dos acromegálicos (2) - e em 40 a 91% daqueles com microadenomas (5-9).

A baixa taxa de sucesso cirúrgico tem propiciado um interesse crescente pela terapia farmacológica para a acromegalia. Três principais classes de drogas podem ser úteis: análogos da somatostatina (SRIFa), agonistas dopaminérgicos (DA) e antagonistas do receptor do GH (10). Os SRIFa têm sido considerados os fármacos mais eficazes na normalização dos níveis de GH, mas seu efeito sobre a redução tumoral habitualmente é pouco

*Lucio Vilar
Luciana Naves
Maria da Conceição Freitas
Sebastião Oliveira Jr.
Ruy Lyra*

Disciplina de Endocrinologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (LV,SO,RL), Recife, PE, Disciplina de Endocrinologia, Universidade de Brasília (LN), Brasília, DF e Unidade de Endocrinologia (MCF), Hospital Getúlio Vargas, Recife, PE.

*Recebido em 19/09/01
Revisado em 20/02/02 e 12/04/02
Aceito em 18/04/02*

expressivo (2,3,10-12). São geralmente empregados nos casos não-responsivos à cirurgia (10,11), mas sua eficácia como terapia primária da acromegalia já foi demonstrada (13,14). Entre os DA, a bromocriptina foi o primeiro a ser utilizado, mas os resultados revelaram-se, em geral, insatisfatórios (15,16). Resultados melhores foram mais recentemente relatados com a cabergolina (17-21) e a quinagolida (17,22), em um limitado número de pacientes. Finalmente, uma promissora alternativa medicamentosa para a acromegalia é o Pegvisomant, antagonista seletivo do receptor do GH, que tem se mostrado altamente eficaz na normalização do IGF-1 mas não inibe a secreção do GH nem induz redução do volume tumoral (10,23,24).

Cabergolina (CAB) é um agonista dopaminérgico de ação prolongada, com alta afinidade pelos receptores dopaminérgicos D₂ (25). No tratamento da hiperprolactinemia, quando comparada à BCR e a outros agonistas dopaminérgicos, mostrou-se superior em termos de eficácia e tolerabilidade (10,26-30). Seu papel no manuseio da acromegalia ainda está, contudo, para ser melhor estabelecido. No presente estudo, avaliamos a eficácia da CAB sobre os níveis circulantes de GH e IGF-1 em 9 pacientes portadores de acromegalia ativa, dos quais 6 haviam sido submetidos à cirurgia e 3 não tinham tratamento prévio.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Nove pacientes com acromegalia ativa, 5 homens e 4 mulheres, com idade média de 45,1 anos (variação de 40 a 52 anos), foram envolvidos neste estudo prospectivo, não randomizado. Os pacientes assinaram um termo de consentimento para o protocolo. O diagnósti-

co de acromegalia foi estabelecido pela demonstração da não supressão dos níveis séricos do GH abaixo de 1ng/mL após uma sobrecarga oral com 75g de glicose, bem como pela presença de níveis séricos elevados de IGF-1 (>360ng/mL).

Entre os pacientes avaliados, três não haviam sido tratados previamente (dois macroadenomas e um microadenoma) enquanto seis já haviam se submetido, sem sucesso, à cirurgia e radioterapia. Estes últimos apresentavam resíduos tumorais intra-selares à ressonância magnética. Co-secreção de GH e prolactina (PRL) foi confirmada pela imuno-histoquímica em 5 dos 6 pacientes operados. As características clínico-laboratoriais dos pacientes analisados estão resumidas na tabela 1.

Desenho do estudo

Os pacientes foram submetidos a dosagens séricas de GH, IGF-1 e PRL antes do início do tratamento com CAB e reavaliados mensalmente. Os critérios utilizados para determinar a eficácia da CAB foram baseados nos critérios de cura para acromegalia sugeridos por um recente consenso, ou seja, normalização do IGF-1 e obtenção de valores do GH <1ng/mL após supressão com 75g de glicose (31).

A CAB foi iniciada na dose de 0,5mg duas vezes por semana, administrada à noite. Esta dose foi reajustada mensalmente até se obter uma resposta terapêutica adequada ou se atingir a dose máxima pré-estabelecida de 3mg semanais.

Ensaios

O IGF-1 foi dosado pelo ensaio imunorradiométrico pós-extração. Na faixa etária de nossos pacientes (40 a 52 anos), valores de 90 a 360ng/mL são considerados normais para o ensaio utilizado. Os coeficientes de variação

Tabela 1. Características clínico-laboratoriais dos 9 pacientes estudados.

Pacientes	Sexo	Idade anos	GH inicial	IGF-1 inicial	PRL ng/ml	RM	Tratamento prévio
1	M	52	15	740	77	RTI	Cir. + Radio
2	M	45	31	835	16	RTI	Cir. + Radio
3	F	51	19	740	85	RTI	Cir. + Radio
4	F	47	22	760	111	RTI	Cir. + Radio
5	M	44	12	530	78	RTI	Cir. + Radio
6	M	43	35	790	153	RTI	Cir. + Radio
7	F	40	18	630	27	Macro	Não
8	M	43	35	847	16	Macro	Não
9	F	41	16	555	17	Micro	Não

PRL: prolactina; RM: ressonância magnética; RTI: resíduo tumoral intra-selar; macro: macroadenoma; micro: microadenoma; Cir: cirurgia; Radio: radioterapia

intra-ensaio são 3,4% para amostra com valor de 9,4ng/mL, 3,0% para 55,4ng/mL e 1,5% para 263,6 ng/mL, respectivamente. Os coeficientes de variação interensaio são os seguintes: 8,2% para amostra com valor de 10,4ng/mL, 1,5% para 53,8ng/mL e 3,7% para 255,9ng/mL, respectivamente. O GH sérico foi medido utilizando-se um ensaio fluoroimunométrico, com valor de referência de 0,01 a 4,4ng/mL. Os coeficientes de variação intra-ensaio/interensaio são, respectivamente, 5,1%/2,5% para amostra com valor médio de 0,16ng/mL, 2,7%/2,1% para 1,95ng/mL e 2,2%/2,4% para 8,1ng/mL. A PRL sérica foi dosada através de quimioluminescência (valores de referência de 2,1 a 17,7ng/mL para homens e 2,8 a 29,2ng/mL para mulheres). Os coeficientes de variação intra-ensaio/interensaio são, respectivamente, 3,3%/4,7% para amostra com valor médio de 2,7ng/mL, 2,3%/1,4% para 6,9ng/mL, 2,8%/1,8% para 10,4ng/mL, 2,7%/1,8%

para 23,7ng/mL, 2,9%/3,0% para 57,3ng/mL e 3,8%/4,1% para 116,8ng/mL.

RESULTADOS

Eficácia da CAB

Na análise de nossos resultados, os pacientes foram divididos em dois grupos: tumores secretores de ambos GH e PRL (grupo I) e tumores secretores apenas de GH (grupo II). A resposta global dos pacientes ao tratamento com a CAB está resumida na tabela 2. Normalização do IGF-1 (valores ≤ 360 ng/mL) e do GH (níveis < 1 ng/mL após supressão com 75g de glicose) foi observada em 3 dos 9 pacientes (33%). Nos grupos I e II, este percentual foi de 60% e 0%, respectivamente. Os melhores resultados aconteceram nos pacientes com níveis pré-tratamento de GH e IGF-1 < 20 ng/mL e < 750 ng/mL, respectivamente (tabelas 2 e 3).

Tabela 2. Resposta terapêutica à Cabergolina de acordo os níveis séricos pré-tratamento do GH.

	Resposta do IGF-1			Resposta do GH pós-supressão (75g de glicose)		
	≤ 360	361-500	> 500	< 1	1-5	> 5
	ng/mL n (%)	ng/mL n (%)	ng/mL n (%)	ng/mL n (%)	ng/mL n (%)	ng/mL n (%)
Todos os adenomas						
Todos (n= 9)	3 (33)	3 (33)	3 (33)	3 (33)	2 (22)	4 (44)
GH < 20 ng/mL (n= 5)	3 (60)	2 (40)	0 (0)	3 (60)	1 (20)	1 (20)
GH > 20 ng/mL (n= 4)	0 (0)	1 (25)	3 (75)	0 (0)	1 (25)	3 (75)
Grupo I (adenomas secretores de GH e PRL)						
Todos (n= 5)	3 (60)	1 (20)	1 (20)	3 (60)	1 (20)	1 (20)
GH < 20 ng/mL (n= 3)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)
GH > 20 ng/mL (n= 2)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	1 (50)
Grupo II (adenomas secretores de GH)						
Todos (n= 4) 0	(0) 2	(50)	2 (50)	0 (0)	2 (60)	2 (40)
GH < 20 ng/mL (n= 2)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)
GH > 20 ng/mL (n= 2)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)

Tabela 3. Eficácia da cabergolina (CAB) sobre os níveis séricos do GH, IGF-1 e prolactina (PRL) nos 9 pacientes analisados.

Pacientes	GH ng/mL		IGF-1 ng/mL		PRL ng/mL		CAB: dose máxima mg/sem	Duração do tratamento meses
	inicial	final*	inicial	final	inicial	final		
1	15	0,9	740	350	77	15	2	2
2	31	14	835	780	16	13	3	3
3	19	0,8	740	360	85	12	3	3
4	22	4,8	760	490	111	24	3	3
5	12	0,8	530	328	78	17	3	4
6	35	4,5	790	630	153	36	3	4
7	18	4,9	630	425	27	9	3	3
8	35	16,3	847	790	16	12	3	3
9	16	6,6	555	436	17	11	3	4

Valores de referência: GH: 0,01-4,4ng/mL; IGF-1: 90-360ng/mL; PRL: 2,1-17,7ng/mL (homens) e 2,8-29,2ng/mL (mulheres)
*pós-supressão com 75g de glicose

Tolerabilidade da CAB

A CAB foi bem tolerada. Efeitos colaterais transitórios foram relatados por 5 pacientes: náuseas por 4, tonturas por 3, cefaléia por 2 e câimbras por 1. Nenhum paciente necessitou interrupção do tratamento.

DISCUSSÃO

A primeira droga usada no tratamento da acromegalia foi o agonista dopaminérgico bromocriptina (BCR), com resultados desapontadores (15,16). Em uma coletânea de 28 séries incluindo cerca de 500 pacientes com acromegalia, a BCR reduziu os níveis séricos do GH para menos de 10ng/mL em 50% dos casos e para menos de 5ng/mL em apenas 10-20% deles, enquanto normalização do IGF-1 apenas aconteceu em 10% dos pacientes tratados (16,32). Também produziu melhora sintomática em até 70% dos pacientes mas redução tumoral, geralmente discreta, limitou-se a 10-15% dos casos (16,32).

Mais recentemente, passamos a dispor de dados sobre a eficácia da cabergolina (CAB) e quinagolida (CV) em acromegálicos. Chiodini e cols. (33) inicialmente mostraram que a administração de CV causava uma supressão mais prolongada nos níveis do GH, em comparação à BCR. Posteriormente, Lombardi e cols. (22) relataram que a CV, sozinha ou associada com a octreotida, possibilitou normalização dos níveis de GH e IGF-1 em 5 acromegálicos resistentes a outros tratamentos. Os melhores resultados foram, contudo, relatados por Colao e cols. (17), com normalização do GH e IGF-1 ocorrendo em 7 dos 16 (43,8%) pacientes tratados com CV. Em 5 estudos, a CAB foi administrada a um pouco mais de uma centena de pacientes, com resultados não uniformes (17-21). No maior desses estudos, 64 pacientes foram tratados por até 40 meses e o uso da CAB (na dose máxima semanal de 3,5mg) resultou em níveis de GH <2µg/L em 46% dos casos e normalização do IGF-1 (<300µg/L) em 39% (18). CAB foi muito bem tolerada por todos os pacientes e somente dois deles (3%) interromperam o tratamento devido a náuseas (18). Em um outro estudo, CAB foi administrada a 18 acromegálicos dos quais 10 haviam previamente se mostrado responsivos a agonistas dopaminérgicos (DA) e 8 resistentes aos análogos somatostatínicos (19). Apenas 2 pacientes tinham hiperprolactinemia marcante e os valores médios de GH e IGF-1 eram, respectivamente, de 6,6µg/L e 720µg/L (19). Ao final, níveis de GH <2µg/L e normalização do IGF-1 foram observados em 5 pacientes (27%). Nos pacientes sensíveis aos DA, a redução do IGF-1 obtida com CAB superou a

induzida pela BCR (47% x 31%) (19). No estudo de Jackson e cols. (20), 7 de 10 pacientes com acromegalia ativa tiveram uma queda nos níveis de GH e IGF-1 ≤33% e 67%, respectivamente, em relação aos valores basais mas somente em 2 foi obtida remissão bioquímica. Finalmente, normalização do IGF-1 ocorreu nos 3 pacientes tratados por Muratori e cols. (21) - 2 deles com hiperprolactinemia associada -, mas em nenhum dos 11 da série de Colao e cols. (17). Entretanto, neste último estudo, a dose máxima utilizada foi de 2mg semanais e nenhum paciente tinha hiperprolactinemia significativa (máximo de 25µg/L) (17).

Na nossa casuística, normalização dos níveis do GH e IGF-1 aconteceu em 3 dos 9 pacientes analisados (33%), todos com hiperprolactinemia associada e níveis pré-tratamento de IGF-1 e GH menores que 750ng/mL e 20ng/mL, respectivamente. Quando considerados apenas os pacientes com tumores co-secretores de GH e PRL, a normalização hormonal ocorreu em 3 dos 5 casos (60%). Nossos resultados estão de acordo com aqueles relatados por Abs e cols. (18). Esses autores constataram que, na presença de co-secreção de PRL e GH, normalização do IGF-1 e valores de GH <2µg/L aconteceram, respectivamente, em 50% e 56% dos casos. Quando o valor inicial do IGF-1 era <750mg/L, ambos os percentuais foram de 80% (18). Em contrapartida, nos pacientes normoprolactinêmicos com níveis de IGF-1 >750µg/L, normalização do GH e IGF-1 aconteceu apenas em 28% e 22% dos casos, respectivamente (18). Como 6 dos nossos pacientes tinham se submetido previamente à cirurgia e radioterapia, apresentando resíduos tumorais intra-selares, optamos por não analisar a eficácia da CAB sobre a redução tumoral. No estudo de Abs e cols. (18), diminuição das dimensões tumorais ocorreu em 13 de 21 pacientes (61%) e excedeu 50% em 5 adenomas co-secretores de GH e PRL.

A análise de nossos resultados, juntamente com aqueles dos 5 estudos anteriormente mencionados, revela que a terapia com CAB possibilitou normalização do GH e IGF-1 em, respectivamente, 34% e 30% dos acromegálicos (tabela 4). Também se torna evidente que a CAB se mostra particularmente atraente para pacientes com tumores co-secretores de GH e PRL - presentes em cerca de um terço dos acromegálicos (34) - e níveis de GH e IGF-1 moderadamente elevados. Nesta situação, a CAB tem sua maior eficácia (com resposta favorável em até 80% dos casos), comparável à obtida com os análogos somatostatínicos (SRFIA). Por exemplo, a administração intramuscular do octreotida LAR (20-40mg, a cada 28-42 dias) em 123 acromegálicos permitiu níveis médios de GH <5ng/ml em

Tabela 4. Eficácia da cabergolina em pacientes acromegálicos.

Autor (Ref.)	N	Dose	Normalização do GH (%)	Normalização do IGF-1 (%)
Colao et al. (17)	11	1mg 2x sem	0	0
Abs et al. (18)	64	1-7,5mg/sem*	46	39
Cozzi et al. (19)	18	0,5mg 2x sem a 0,5mg/dia	27	
Jackson et al. (20)	10	1mg 2x sem a 0,5mg/dia	20	20
Muratori et al. (21)	3	1- 3mg/sem	100	100
Vilar et al.	9	2-3mg/sem	33	33
Total	115		34	30

*Em 56 pacientes a dose máxima utilizada foi de 1-1,75mg/semana

93% (variação de 86-100%), GH <2ng/ml em 56% (variação de 54-64%), normalização de IGF-1 em 66% (variação de 64-88%), e redução tumoral >20% em 65% (variação de 29 a 72%) (10,35-38). Em comparação aos SRFIa, a CAB apresenta a vantagem de poder ser administrada por via oral, duas vezes por semana, a um custo significativamente menor. Um outra indicação para o emprego da CAB seriam os acromegálicos pouco responsivos aos SRFIa. Por exemplo, no estudo de Marzullo e cols. (39) a combinação CAB + lanreotida permitiu normalização dos níveis de GH e IGF-1 em, respectivamente, 40% e 50% de 10 pacientes sem resposta terapêutica satisfatória ao uso de octreotida, octreotida e quinagolida, e lanreotida.

REFERÊNCIAS

- Melmed S. Acromegaly. **N Engl J Med** 1990;322:966-77.
- Herman-Bonert V, Melmed S. Diagnóstico e tratamento da acromegalia. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E, et al, eds. **Endocrinologia Clínica**, 2ª Edição. Rio de Janeiro: Medsi, 2001;45-67.
- Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2646-52.
- Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder R. Surgical management of acromegaly. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1992;21:669-92.
- Laws ER Jr, Thapar K. Pituitary surgery. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1999;28:119-31.
- Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medbak S, et al. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cures. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1996;407-14.
- Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RC, Adams CB, Wass JA, et al. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1999;50:561-7.
- Post KD, Biller BJ, Adelman LS, Molitch ME, Wolpert SM, Reichlin S. Selective transsphenoidal adenomectomy in women with galactorrhea-amenorrhea. **JAMA** 1979;242:158-62.
- Jenkins D, O'Brien I, Johnson A, Shakespear R, Sheppard MC, Stewart PM. The Birmingham pituitary database: auditing the outcome of the treatment of acromegaly. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1995;43:517-22.
- Vilar L, Naves L, Freitas MC, Oliveira S, Leite V, Canadas V, et al. Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários - Parte I: Prolactinoma e adenomas secretores de GH. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2000;44:367-81.
- Newman CB. Medical therapy for acromegaly. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1999;28:171-90.
- Caron Ph, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide autogel) in the management of acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:99-104.
- Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3034-40.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, et al. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:2779-86.
- Scanlon MF. Dopamine agonists in the treatment of acromegaly. In: Wass JAH, editor. **Treating Acromegaly**. J Endocrinol Ltd: Bristol. 1994;139-45.
- Jaffe CA, Barkan AL. Acromegaly: recognition and treatment. **Drugs** 1994;47:425-45.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:518-23.
- Abs R, Verhelst J, Maiter AD, van Acker R, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study of 64 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:374-8.
- Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, Dallabonzana D, Orlandi P, Da Re N, et al. Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? **Eur J Endocrinol** 1998;139:516-21.

20. Jackson SNJ, Fowler J, Howlett TA. Cabergoline treatment of acromegaly: a preliminary dose finding study. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1997;46:745-9.
21. Muratori M, Arosio M, Gambino G, Romano C, Biella O, Faglia G. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. **J Endocrinol Invest** 1997;20:537-46.
22. Lombardi G, Colao A, Ferone D, Sarnacchiaro F, Marzullo P, Di Sarno A, et al. CV 205-502 treatment in therapy-resistant acromegalic patients. **Eur J Endocrinol** 1995;132:559-64.
23. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. **N Engl J Med** 2000;342:1171-7.
24. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. **Lancet** 2001;358:1754-9.
25. 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.
26. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:2518-22.
27. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:2247-52.
28. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline comparative study group. **N Engl J Med** 1994;331:904-9.
29. Vilar L, Freitas MC, Leite V, Canadas V. Cabergolina em pacientes com prolactinomas resistentes ou intolerantes à bromocriptina. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43 (Supl.2):S421.
30. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:876-83.
31. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure in Acromegaly: a consensus statement. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:526-9.
32. Colao A, Di Sarno A, Marzullo P, Di Somma C, Cerbone G, Landi ML, et al. New medical approaches in pituitary adenomas. **Horm Res** 2000;53 (Suppl. 3):76-87.
33. Chiodini PG, Attanasio R, Cozzi R, Dallabonzana D, Oppizzi G, Orlandi P, et al. CV 205-502 in acromegaly. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1993;128:389-93.
34. Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary tumors. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1987;16:529-51.
35. Chanson Ph. Traitement des adénomes hypophysaires. **Presse Med** 1998;27:2077-97.
36. Stewart PM, Kane KF, Stewart SE, Lancranjan I, Sheppard MC. Depot long-acting somatostatin analog (Sandostatin LAR) is an effective treatment for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:3267-72.
37. Lancranjan I, Bruns C, Grass P, Jaquet P, Jervell J, Kendall-Taylor P, et al. Sandostatin LAR: a promising therapeutic tool in the management of acromegalic patients. **Metabolism** 1996;45:67-71.
38. Fløgstad AK, Halse J, Bakke S, Lancranjan I, Marbach P, Bruns C, et al. Sandostatin LAR in acromegalic patients: long-term treatment for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:23-8.
39. Marzullo P, Ferone D, Di Somma C, Filippella M, Lombardi G, Colao A. Efficacy of combined treatment with lanreotide and cabergoline in selected therapy-resistant acromegalic patients. **Pituitary** 1999;1:115-20.

Endereço para correspondência:

Lucio Vilar
Rua Clóvis Silveira Barros, 84/1202
50050-270 Recife, PE
e.mail: lvilar@elogica.com.br