

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL DE SÃO PAULO

CAMILA DOURADO SODÁRIO MARROCHIO

**AVALIAÇÃO DO RISCO DE VALVULOPATIAS CARDÍACAS POR
CABERGOLINA NO TRATAMENTO DE PROLACTINOMAS**

H S P M
Biblioteca

São Paulo
2014

CAMILA DOURADO SODÁRIO MARROCHIO

**AVALIAÇÃO DO RISCO DE VALVULOPATIAS CARDÍACAS POR
CABERGOLINA NO TRATAMENTO DE PROLACTINOMAS**

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

Área: *Endocrinologia*

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Yone Veiga
Iguchi Perez

**São Paulo
2014**

FICHA CATALOGRÁFICA

Marrochio, Camila Dourado Sodário

Avaliação do risco de valvulopatias cardíacas por cabergolina no tratamento de prolactinomas

Camila Dourado Sodário Marrochio, São Paulo, 2014

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

1. Prolactinomas, Agonistas dopaminérgicos, Cabergolina, Bromocriptina, Valvulopatias cardíacas

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

Classificação: (043) M 349a 2014 Nº Tombo: 3.26L
--

São Paulo, 20/11/2014.

Assinatura do Autor: *Camila Dourado Sodário Marrochio*

E-mail: camilasodario@hotmail.com

CAMILA DOURADO SODÁRIO MARROCHIO

**AVALIAÇÃO DO RISCO DE VALVULOPATIAS CARDÍACAS POR
CABERGOLINA NO TRATAMENTO DE PROLACTINOMAS**

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

Área: Endocrinologia

Orientadora: Dra. Daniela Yone Veiga Iguchi Perez

Avaliador 1

Avaliador 2

Avaliador 3

Dedico este trabalho ao meu marido
Eduardo Marrochio que compreende e
apoia minhas decisões profissionais.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde, força e esperança para lutar e não desistir.

Agradeço ao apoio e ajuda da equipe e dos amigos da endocrinologia do HSPM.

Agradeço a minha orientadora pela colaboração com a idéia do tema e dedicação nas correções do trabalho.

Agradeço a Dra. Regina Adler pela permissão do uso dos dados do serviço de cardiologia do HSPM.

Agradeço a Dra. Maria Gorett Matioli pelo uso dos dados de seu arquivo do setor de ecocardiografia do HSPM.

Agradeço aos pacientes pela compreensão e permissão do uso de seus dados em meu trabalho.

Agradeço aos meus pais e irmãos pelo incentivo na minha profissão.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Objetivos	3
3. Materiais e Métodos	3
4. Análise estatística	4
5. Resultados	4
6. Discussão	8
7. Conclusão	10
8. Referências bibliográficas	11

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Gráfico 1. Análise estatística – Gênero

Gráfico 2. Análise estatística - Tamanho do tumor

Gráfico 3. Resultados – Lesões valvulares cardíacas

Gráfico 4. Relação dose de CAB x lesão

Gráfico 5. Relação tempo de tratamento com CAB x lesão

Tabela 1. Posologia e tempo de tratamento com cabergolina

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Agonista dopaminérgico
BC	Bromocriptina
CAB	Cabergolina
HSPM	Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo
PRL	Prolactina

RESUMO

Introdução: Os prolactinomas são os adenomas hipofisários mais comuns, representando 60% dos casos. Tratam-se de tumores geralmente benignos da hipófise, secretores de prolactina (PRL), que ocorrem sobretudo em mulheres com menos de 50 anos. O tratamento medicamentoso dos prolactinomas com agonistas dopaminérgicos (AD) é muito eficaz e bem tolerado, levando à redução dos níveis séricos de PRL e até mesmo diminuição do tamanho do tumor, até mesmo com o seu desaparecimento em alguns casos. Atualmente, os AD utilizados para o tratamento de prolactinomas são representados pela bromocriptina (BC) e pela cabergolina (CAB), sendo este último o mais utilizado devido à maior tolerância e eficácia. O uso desta classe de medicação na doença de Parkinson ocasionou lesões valvulares cardíacas fibróticas, embora a dose utilizada seja muito maior na doença de Parkinson do que para o tratamento de prolactinomas. Dessa maneira, avaliaremos neste trabalho o risco de valvulopatias cardíacas com doses habitualmente usadas de CAB, de acordo com a posologia mais usual e eficaz para o tratamento dos prolactinomas.

Objetivos: Avaliar o risco de lesão em válvulas cardíacas nos pacientes com prolactinomas e que fizeram o tratamento com CAB.

Métodos: Estudo tipo caso-controle com análise comparativa de 20 casos do ambulatório de neuroendocrinologia da clínica de endocrinologia do Hospital do Servidor Público de São Paulo (HSPM) e 20 controles do ambulatório de ecocardiografia do HSPM, sendo avaliados os ecocardiogramas de ambos os grupos e analisados a morfologia e funcionalidade das válvulas cardíacas. Os casos selecionados, obrigatoriamente, usaram cabergolina por pelo menos 6 meses e os controles não poderiam ter usado nenhum tipo de agonista dopaminérgico ou terem doença valvular previamente definida.

Resultados: Em relação aos 20 ecocardiogramas dos casos, 6 estavam alterados, apresentando refluxos mitral e/ou tricúspide leves.

Dos 20 ecocardiogramas dos controles, 12 apresentaram alterações, destes 1 com calcificação mitral e os demais com refluxos mitral e/ou tricúspides leves.

Não houve correlação de causa-efeito entre a dose semanal e o tempo de tratamento com a cabergolina e a presença de valvulopatias cardíacas.

Conclusão: Assim como descrito na literatura, nosso trabalho não mostrou aumento da incidência de valvulopatia cardíaca em pacientes com prolactinomas tratados sob regimes habituais de CAB quando comparado com controles. De qualquer forma, devemos usar a menor dose eficaz de cabergolina e solicitar ecocardiogramas se tratamentos longos e/ou com doses elevadas para farmacovigilância, como proposto pela agência européia de medicações.

Palavras-chave: Prolactinomas, cabergolina, valvulopatias cardíacas.

ABSTRACT

Introduction: Prolactinomas are the most common pituitary adenomas (60%). They are generally pituitary benign tumors that secrete prolactin, which occur mainly in women under 50 years. Prolactinomas medical therapy with dopamine agonists is very effective and well tolerated, leading to reduced serum prolactin levels and to decreased tumor size. Dopaminergic agonists currently used for the treatment of prolactinomas are represented by the bromocriptine and cabergoline, the latter being the most widely used due to better tolerability and efficacy. The use of these drugs class in Parkinson's disease has caused heart valve fibrotic lesions, although the dose is much higher in Parkinson's disease than in prolactinomas. Thus, this study will assess the risk of cardiac valvulopathy with the regime normally used, according to the dosage recommended for the prolactinomas treatment.

Background: To evaluate the risk of valvular lesions in patients with prolactinoma that treated with cabergoline.

Methods: Case-control study that analysed 20 cases from the neuroendocrinology outpatient unit of endocrinology clinic of HSPM and 20 controls from the echocardiography outpatient unit of HSPM and echocardiograms of both groups were evaluated and analyzed for heart valve morphologies. The cases must have been used cabergoline for at least 6 months and the controls could not have used any dopamine agonist or have known valvule disease.

Results: Regarding the 20 echocardiograms of the cases, 6 were abnormal, presenting mitral and/or tricuspid mild reflux.

Considering the echocardiograms of the 20 controls, 12 were altered: 1 with mitral calcification and the others with mitral and/or tricuspid mild reflux.

There was no correlation of cause and effect between the weekly dose and the duration of treatment with cabergoline and the presence of cardiac valvulopathy.

Conclusion: According to literature, our study did not show increase of cardiac valvular disease in patients with prolactinomas treated with doses regularly prescribed of CAB when comparing to controls. Anyway, we should use the lowest effective dose of cabergoline and request echocardiograms for long treatments and/or high doses for pharmacovigilance as proposed by the european medicines agency.

Keywords: Prolactinomas, cabergoline, cardiac valvulopathy.

1. INTRODUÇÃO

Prolactinomas são tumores da hipófise, em sua maioria benignos, e que produzem prolactina (PRL), elevando a concentração sérica deste hormônio¹.

Os tumores de hipófise secretores de prolactina representam o subtipo mais frequente dos adenomas hipofisários (60%)². Eles podem ocorrer em homens e mulheres, mas são comumente diagnosticados em mulheres com menos de 50 anos¹. São classificados de acordo com o tamanho do tumor em microprolactinomas, os que têm menos de 10 mm e macroprolactinomas, os que têm 10 mm ou mais³.

Na maioria das vezes, os prolactinomas podem ser tratados, com sucesso, apenas com medicações¹. Estas diminuem o nível sérico de PRL e reduzem o tamanho do tumor, podendo até levar ao desaparecimento da lesão hipofisária em alguns casos¹.

Sabe-se que existem receptores funcionais dopaminérgicos do tipo D2 nos prolactinomas humanos⁴. Este achado permitiu que os agonistas dopaminérgicos (AD) tornassem-se a principal opção para o tratamento destes tumores⁴.

Entre os AD existentes, os mais largamente utilizados no tratamento dos prolactinomas são a bromocriptina (BC) e a cabergolina (CAB)⁵. Estes AD inibem a expressão do gene da PRL e o metabolismo dos lactotrófos, levando à redução da síntese e liberação da PRL e também induzem a redução tumoral⁵.

A cabergolina é um AD de longa ação, que é muito efetiva e bem tolerada em pacientes com hiperprolactinemia patológica⁶.

O tratamento neurocirúrgico dos prolactinomas é menos efetivo do que a terapia medicamentosa e a recorrência da hiperprolactinemia é frequente com este tipo de tratamento⁷.

Muitos estudos têm demonstrado um aumento significativo do risco de fibrose valvular cardíaca em pacientes com doença de Parkinson tratados com agonistas dopaminérgicos⁸. A CAB em baixas doses, diferentemente da elevada posologia empregada na doença de Parkinson, é amplamente usada em pacientes com prolactinomas, embora sua segurança nesta última doença em relação à valvulopatias cardíacas seja pouco conhecida⁹.

Na última década, pesquisas extensas têm apontado o papel crucial dos receptores 2-beta-5-hidroxitriptamina (5HT2B) na patogênese da doença valvular cardíaca fibrótica¹⁰.

A fisiopatologia é semelhante à encontrada na síndrome carcinóide e na valvulopatia decorrente do uso de drogas anoréticas como a fenfluramina e a dexfenfluramina, ambas as situações podem promover lesão valvular cardíaca devido ao excesso de serotonina¹¹. Os AD mostraram ter uma afinidade variável para o receptor de serotonina 5HT2B, este encontrado nas válvulas cardíacas¹².

Os efeitos dos AD no desenvolvimento de doença valvular cardíaca foram atribuídos à ativação dos receptores serotoninérgicos 5HT2B os quais induzem vias moleculares, causando diferenciação e proliferação miofibroblástica e também produção de matriz extracelular. O efeito final dessas alterações são reações fibróticas nas válvulas cardíacas, levando à incompetência ou estenose valvar¹³.

Como os AD representam os agentes de primeira linha para o manejo de prolactinomas, o risco de doença valvular cardíaca fibrótica em pacientes tratados com CAB por longo período têm sido considerado um dos “tópicos quentes” das pesquisas na endocrinologia⁸.

Em contraste, informações baseadas em evidências sobre a possibilidade do efeito pró-fibrótico do tratamento com BC é extremamente limitado¹². É conhecido sobre a segurança cardiovascular do uso prolongado da BC em pacientes com prolactinoma¹⁴. Apesar de seu emprego desde os anos 70, o primeiro caso de fibrose valvular cardíaca associada à BC (40 mg/dia por 5 anos) não foi descrito até 2002¹⁴. Isto posto, surge uma maior necessidade de avaliação do uso da cabergolina em relação à segurança cardiovascular, sendo uma droga de uso mais recente e atualmente de primeira escolha.

A lesão valvular cardíaca com o uso de CAB tem relação com a duração do tratamento e com a dose acumulada do fármaco, sendo especialmente relevante quando o tratamento supera os 6 meses com doses maiores que 3 mg diários de cabergolina¹⁵.

As doses de CAB empregadas para o tratamento de prolactinoma (0,5-1 mg/semana) é muito inferior à dose empregada nos pacientes com doença de Parkinson (3-4,5 mg/dia), os quais precisam de um tratamento prolongado¹⁶. Devido aos resultados evidenciados em pacientes com Parkinson, a Agência Européia de Medicamentos (“EMA”, sigla em inglês) obriga, na atualidade, a realizar uma

ecografia cardíaca antes de se iniciar qualquer tratamento com CAB ou BC, em seguida após 3-6 meses de tratamento e assim, semestral ou anualmente¹⁷.

Conforme avaliado acima, a segurança do tratamento com cabergolina tem sido questionada devido ao risco aumentado de lesão valvular cardíaca, já bem documentado e avaliado com o uso de altas doses da medicação supracitada para o tratamento da doença de Parkinson. Dessa maneira, este risco passa a ser projetado para o uso de CAB em baixas doses, como no tratamento dos prolactinomas. Nesse trabalho temos por fim avaliar este recente questionamento por meio de uma análise observacional e comparativa dos pacientes do nosso ambulatório de neuroendocrinologia em tratamento com a medicação-alvo.

2. OBJETIVOS

Avaliar o risco de lesão em válvulas cardíacas nos pacientes com prolactinoma e que fizeram o tratamento com a cabergolina e secundariamente, analisar a necessidade de farmacovigilância da medicação estudada.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo tipo caso-controle com pareamento de 1:1, através do qual foram avaliados 40 pacientes do ambulatório de neuroendocrinologia e do setor de ecocardiografia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

Os 20 pacientes selecionados como casos deste estudo preenchem como critérios de inclusão: estar em tratamento para prolactinoma com cabergolina há pelo menos 6 meses ou já ter usado a cabergolina para o tratamento deste tipo de adenoma hipofisário por pelo menos 6 meses, independente da dose semanal empregada.

Os 20 pacientes selecionados como controles deveriam ter o mesmo sexo e estar no mesmo decênio de vida dos pacientes-alvo. Foram excluídos os pacientes que usam ou já usaram cabergolina ou qualquer outro tipo de agonista dopaminérgico, também foram excluídos pacientes com valvulopatias já bem documentadas, como por exemplo aqueles com história de febre reumática ou que fizeram substituição valvular.

Excluíram-se deste estudo, seja como caso ou controle, homens com mais de 65 anos e mulheres com mais de 75 anos devido ao maior risco de doença degenerativa valvular.

As variáveis utilizadas para avaliação do grupo-alvo foram: sexo, idade, tempo de doença, tamanho do tumor, tempo de tratamento do prolactinoma com cabergolina, e dose semanal máxima desta medicação.

Durante a seleção dos pacientes, nas consultas médicas, solicitamos ecocardiogramas transtorácicos os quais foram realizados no setor de ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese, sendo os laudos emitidos por diferentes médicos. Os resultados eram entregues nas consultas subseqüentes pelos próprios pacientes que estavam cientes do objetivo da requisição deste exame.

A captação dos controles foi obtida através da análise de um banco de dados (ecocardiogramas) de pacientes encaminhados ao setor de ecocardiografia do HSPM para investigação de cansaço, sendo aplicado para a seleção os critérios de inclusão e exclusão. A execução destes exames deu-se pelo mesmo operador.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram tabulados e analisados estatisticamente em planilhas do programa Microsoft Excel®. Foram utilizadas médias, \pm desvio-padrão e medianas quando necessário.

5. RESULTADOS

5.1. Características gerais

Dos pacientes selecionados para o estudo há uma nítida predominância do sexo feminino, sendo as mulheres representadas por 80% dos casos (gráfico 1), o que vai de acordo com todas as estatísticas publicadas.

Em relação à idade dos pacientes, a grande maioria tinha menos de 50 anos, com a média calculada de $46,6 \pm 8,58$ anos e mediana de 47 anos, sendo também condizente com as estatísticas.

A média de tempo de doença foi de $11,4 \pm 7,96$ anos e mediana de 10 anos.

Observa-se também que a grande maioria dos adenomas são classificados como microprolactinomas, havendo um tamanho médio tumoral de $0,905 \pm 0,37$ cm (gráfico 2). A mediana do tamanho do tumor foi de 0,85 cm.

O tempo médio de tratamento com a cabergolina foi de $44,5 \pm 28,15$ meses, sendo a mediana de 35 meses e a posologia média de $0,975 \pm 0,75$ mg por semana, correspondendo a quase 2 comprimidos de 0,5 mg por semana. Este dado está de acordo com a mediana posológica que foi de 1 mg por semana (tabela 1).

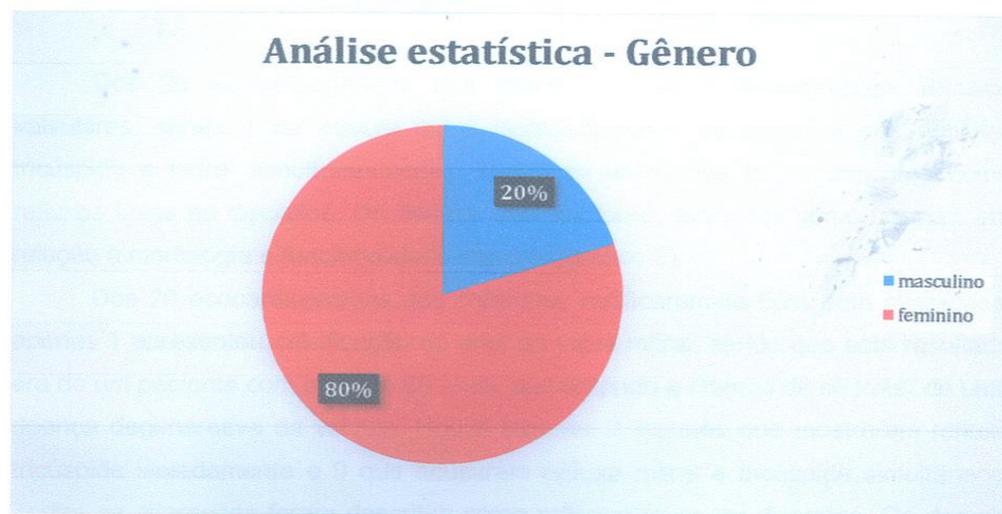


Gráfico 1

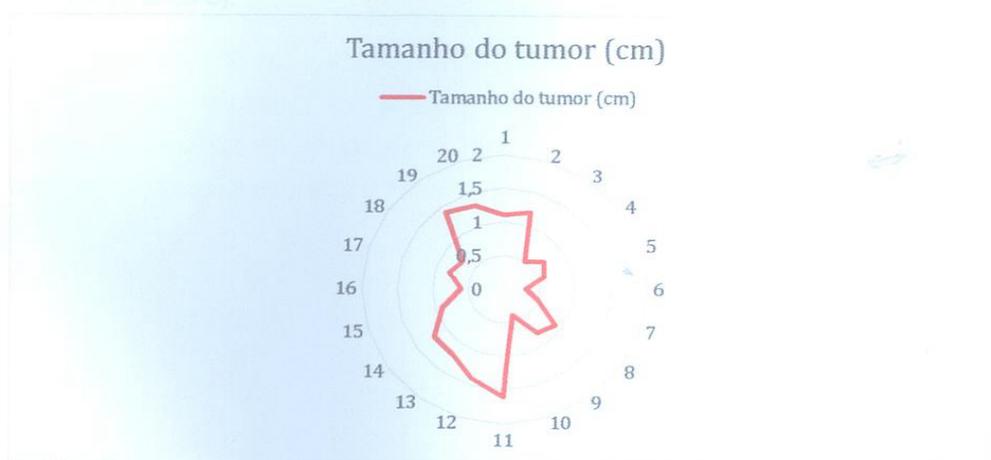


Gráfico 2

Posologia e tempo de cabergolina	
Mediana da dose máxima semanal	1 mg
Tempo médio de tratamento	44,5 meses

Tabela 1

5.2. Análise dos ecocardiogramas

Dos 20 ecocardiogramas dos casos, apenas 6 apresentaram refluxos valvulares, sendo 1 da válvula mitral isoladamente e os outros 5 das válvulas tricúspide e mitral simultaneamente. Todas as alterações foram descritas como refluxos leves ou discretos. Os demais exames foram avaliados como normais em relação à morfologia e funcionalidade valvular (gráfico 3).

Dos 20 ecocardiogramas dos controles, notificaram-se 60% com alterações; apenas 1 apresentou calcificação do anel da valva mitral, sendo que este resultado era de um paciente com mais de 60 anos, aumentando a chance de se tratar de uma doença degenerativa da válvula. Houve também 2 exames que mostraram refluxo tricúspide isoladamente e 9 que acusaram refluxo mitral e tricúspide simultâneos. Todas as alterações foram descritas como refluxos leves ou discretos. Os demais exames foram avaliados como normais em relação à morfologia e funcionalidade valvular (gráfico 3).

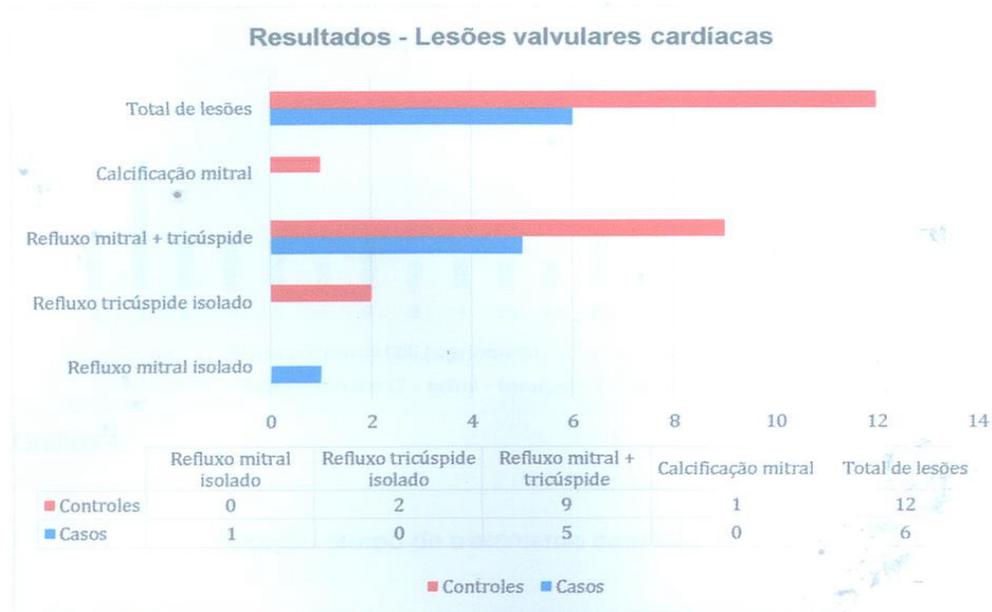


Gráfico 3

De acordo com a análise do gráfico 4 não se demonstrou correlação entre a dose máxima semanal de cabergolina e a existência de lesão valvular, pois é evidente a presença de refluxo valvular em casos extremos, ou seja, naqueles que utilizaram a dose mínima semanal de 0,5 mg e também naqueles que utilizaram a dose máxima semanal de 3,5 mg. O contrário também foi observado, notando-se a ausência de alterações em pacientes com dose semanal elevada.

Similarmente ao resultado acima, não se estabeleceu uma relação de tempo-efeito pelo uso de cabergolina, já que se evidenciou lesão em pacientes com poucos meses de tratamento e ao contrário, não se observou nenhuma alteração valvular em pacientes com história de tratamento prolongado (gráfico 5).

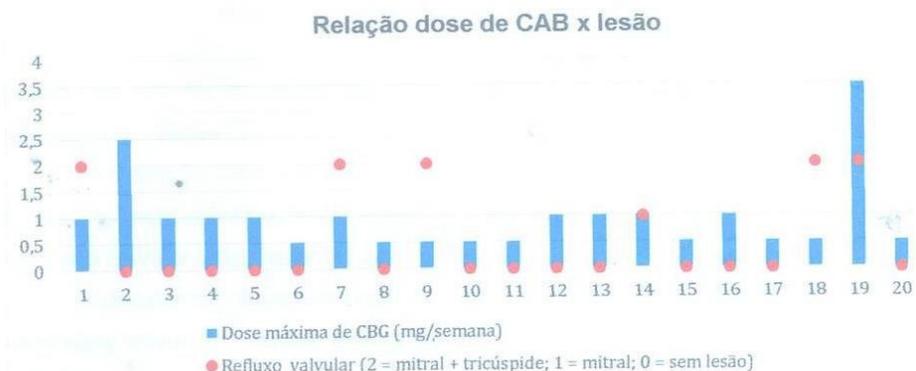


Gráfico 4

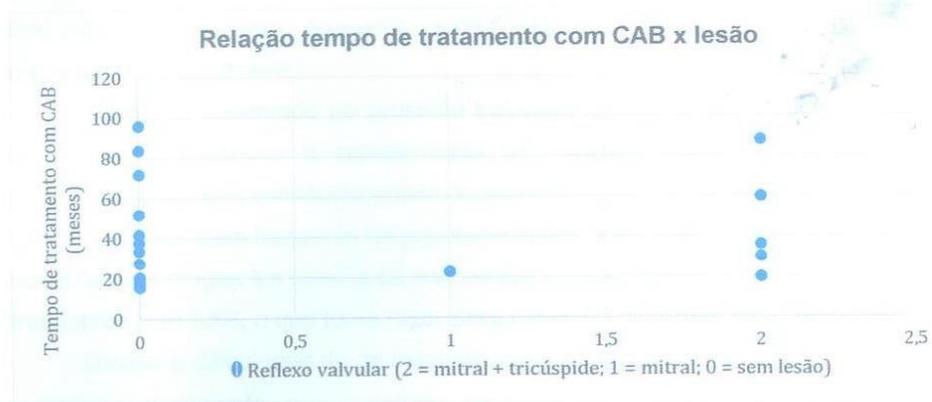


Gráfico 5

6. DISCUSSÃO

A possibilidade da ingestão de drogas ser responsável por lesões valvulares cardíacas foi levantada pela 1ª vez na metade da década de 60 devido ao uso de alcalóides derivados do ergot na profilaxia da enxaqueca, representados pela metisergida e pela ergotamina. Em 1997, as lesões descritas acima foram também atribuídas ao uso de dois inibidores de apetite: a fenfluramina e a dexfenfluramina. Recentemente, agonistas dopaminérgicos, sobretudo a pergolida e a cabergolina, usados no tratamento de Parkinson e hiperprolactinemia, vêm sendo associados ao risco das mesmas lesões¹⁸.

ter avaliação cardiovascular, incluindo um ecocardiograma, para avaliar a presença potencial de doença valvular assintomática²¹.

A agência europeia ainda ressalta que se desconhece se em doentes com regurgitação valvular o tratamento com cabergolina pode agravar a doença pré-existente e caso se detecte doença fibrótica valvular clinicamente significativa, o doente não deve ser tratado com CAB. Já para tratamento prolongado se houver evidência de valvulopatia cardíaca determinada por ecocardiografia pré-tratamento contraindica-se o uso de cabergolina²¹.

7. CONCLUSÃO

A valvulopatia tem sido associada a doses cumulativas de CAB, assim, os doentes devem ser tratados com a dose eficaz mais baixa. Em cada consulta deve ser reavaliado o risco-benefício do tratamento com cabergolina, de modo a determinar a adequação do tratamento continuado.

O presente trabalho mostra o quanto é difícil precisar se a lesão definida pelo ecocardiograma é atribuída ou não ao uso de cabergolina, haja vista não houve correlação com tempo de tratamento e posologia semanal e soma-se à isso o fato dessas lesões serem muito frequentes na população geral, evidenciado pela presença de 60% de alterações ecocardiográficas nos controles, o que correspondeu ao dobro de lesões encontradas nos pacientes-alvo.

Portanto, devido à falta de fortes evidências de causa-efeito, é prudente, em alguns casos selecionados, manter a farmacovigilância para a segurança cardíaca, atentando-se para o fato de que a simples presença de refluxos leves não contraindica o uso da medicação mais eficaz para o tratamento de prolactinomas. Isto posto, permite uma análise crítica e individual sobre a necessidade de se solicitar um ecocardiograma pré-tratamento para todos os candidatos ao uso de cabergolina, conforme indicado atualmente pela agência europeia de medicações.

O ecocardiograma é o exame-chave para rastreamento e graduação de lesões valvulares iatrogênicas. Graus variados de regurgitação valvar são observados, sendo que estenoses valvulares graves geralmente não são relacionadas ao uso dessas medicações¹⁹.

A restrição da mobilidade valvular, representada por regurgitação leve à moderada, sem calcificação ou fusão de comissuras, é a característica mais comum de lesão valvular induzida por drogas¹⁹.

É difícil estabelecer uma relação causal entre a droga avaliada neste estudo e as lesões valvulares, devido à falta de um ecocardiograma pré-tratamento, seja na experiência demonstrada ou na prática clínica diária de um endocrinologista o qual não solicita rotineiramente este exame de imagem antes de iniciar a cabergolina. Outra exigência difícil de ser executada na prática é que o exame seja sempre realizado pelo mesmo operador, metodologia que pode excluir resultados discrepantes e duvidosos.

Conforme observado no presente trabalho, a maioria das lesões valvulares dos casos e controles é representada por refluxos leves, o que sugere a possibilidade de uma existência prévia de tais lesões, já que se trata de um achado ecocardiográfico bem frequente na população geral. Além disso, a descrição habitual de lesões por drogas é a mesma da encontrada na maioria das pessoas com ou sem tratamento com CAB, o que torna mais difícil definir se havia lesão pré-existente.

Devido à dificuldade de se estabelecer a relação causa-efeito da cabergolina sugere-se, atualmente, que o estudo ecocardiográfico deva incluir a análise do aparato subvalvar para melhor definição da lesão textural e da mobilidade das valvas mitral e tricúspide¹⁹.

Em uma metá-análise publicada em 2008 sobre o risco de insuficiência valvular cardíaca com uso de CAB para o tratamento de hiperprolactinemia, observou-se um aumento da prevalência de insuficiência da válvula tricúspide isoladamente, sem alteração significativa das demais válvulas²⁰. Contrariamente, no presente estudo não houve nenhum caso isolado de insuficiência valvular tricúspide; podendo ser observado em ¼ dos casos a presença de regurgitação mitral e tricúspide concomitantes, porém leves, sem repercussão clínica.

Na análise do item 4.4 publicado recentemente pela agência europeia de medicações sobre advertências e precauções especiais da utilização de cabergolina pontua-se que: "Antes de iniciar um tratamento prolongado, todos os doentes devem

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SNYDER, P. J. High prolactin levels and prolactinomas. **Uptodate**, dec. 2013.
2. VROONEN, L. et al. Management of prolactinoma. **Rev. Med. Suisse**, v. 395, n. 9, p. 1522-1526, aug. 2013.
3. KIBANSKI, A. Clinical practice: Prolactinomas. **N. Engl J Med**, v. 362, n.8, p. 1219-1226, apr. 2010.
4. MUSOLINO, N.; PASSOS, V. Q. Prolactinomas resistentes aos agonistas dopaminérgicos: diagnóstico e manejo. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 49, n. 5, p. 641-650, oct. 2005.
5. BASSETI, M.; Spada, A.; PEZZO, G.; GIANNATTASIO, G. Bromocriptine treatment reduces the cell size in human macroprolactinomas: A morphometric study. **J Clin Endocrinol Metab**, Milan, v. 58, n.2, p. 268-73, feb. 1984.
6. VERHESLT, J. et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. **J Clin Endocrinol Metab** v. 84, n. 7, p. 2518-22, jul. 1999
7. MAITER, D.; PRIMEAU V. 2012 Update in the treatment of prolactinomas. **Ann Endocrinol**, Paris, v. 73; n.2, p. 90-98, apr. 2012.
8. ELENKOVA, A. et al. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. **European Journal of Endocrinology**, v. 167, n. 1, p. 17-25, jul. 2013.
9. VALLETE, S. et al. Long term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. **Pituitary**, v. 12, n. 3, p. 153-7, sept. 2009.
10. ROTHMAN, R. et al. Evidence for possible involvement of 5-HT (2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. **Circulation**, Dallas, v. 102, p. 2836-2841, jul. 2000.
11. CONNOLY, H. M. et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. **N Engl J Med**, v. 337, n. 9, p. 581-8, aug. 1997.
12. ZADIKOFF, C. et al. Cardiac Valvulopathy associated with pergolide use. **The Canadian Journal of Neurological sciences**, v. 33, n. 1, p. 27-33, feb. 2006.
13. OZER, N.; et al. Evaluation of the valvular and biventricular functions in Parkinson patients using ergotamine-derived dopamine agonist: An

- observational study. **The Anatolian Journal of cardiology**, v. 14, n. 2, p. 53-58, jan. 2014.
14. SERRATRICE, J. et al. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. **Cardiology in review**, v. 10, p. 334-336, 2002.
 15. SCHADE, R. et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. **N Eng J Med** 2007, v. 356, p. 29-38, jan. 2007.
 16. WAKIL, A. et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. **Eur J Endocrinol**, v. 159, p. 11-14, 2008.
 17. VARGAS, M. L. et. Cabergolina en la hiperprolactinemia y enfermedad vascular cardíaca. **Endocrinología y nutrición**, v. 56, n. 8, p. 412-7, oct. 2009.
 18. ANDREJAK, M.; TROBOUILLOY, C. Drug-induced valvular heart disease: An update. **Archives of Cardiovascular Disease**, v. 106, p. 333-339, mar. 2013
 19. BHATTACHARYYA, S. et al. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. **Lancet**, v. 374, p. 577-85, aug. 2009.
 20. BOGAZZI, F. et al. Cabergoline therapy and the risk of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia: a meta-analysis from clinical studies. **Journal of endocrinological investigation**, v. 31, n. 12, p. 1119-23, dec. 2008.
 21. <http://www.ema.europa.eu>