



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LUANA RAQUEL LORENZO ALVES

Acromegalia na Gravidez: Implicações no Diagnóstico e Tratamento

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. NELSON CARVALHO CUNHA

PROFESSORA DOUTORA MARIA LEONOR VIEGAS GOMES

SETEMBRO/2021

Acromegalia na Gravidez: Implicações no Diagnóstico e Tratamento

Acromegaly in Pregnancy: Implications in Diagnosis and Treatment

Luana Raquel Lorenzo Alves¹

Dr. Nelson Carvalho Cunha²

Professora Doutora Maria Leonor Viegas Gomes^{1,3}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Centro – Hospital de Curry Cabral

³Serviço de Endocrinologia no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Morada Institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde.
Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra

Endereço Eletrónico:

lu.lorenzo.alves@gmail.com

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| ÍNDICE DE FIGURAS | 4 |
| ÍNDICE DE TABELAS | 4 |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 5 |
| RESUMO | 6 |
| PALAVRAS – CHAVE | 6 |
| ABSTRACT | 7 |
| KEY-WORDS..... | 7 |
| INTRODUÇÃO | 8 |
| METODOLOGIA | 9 |
| DISCUSSÃO | 10 |
| 1. Isoformas de GH | 10 |
| 2. Efeitos da Gravidez na Acromegalia | 10 |
| 2.1 <i>Alterações Fisiológicas dos Níveis de GH e IGF1 numa Gravidez Normal</i> | 10 |
| 2.2 <i>Alterações dos Níveis de GH e IGF1 em Grávidas com Acromegalia</i> | 11 |
| 2.3 <i>Controlo Bioquímico</i> | 11 |
| 2.4 <i>Expansão Tumoral</i> | 12 |
| 2.5 <i>Controlo Clínico</i> | 13 |
| 3. Diagnóstico da Acromegalia durante a Gravidez | 13 |
| 4. Abordagem da Acromegalia durante a Gravidez | 14 |
| 5. Potencial Impacto da Acromegalia na Gravidez | 16 |
| 5.1 <i>Complicações Maternas</i> | 16 |
| 5.2 <i>Complicações Fetais e Neonatais</i> | 18 |
| 5.3 <i>Via de Parto</i> | 19 |
| 5.4 <i>Amamentação</i> | 19 |
| 6. Riscos da Terapêutica da Acromegalia durante a Gravidez | 20 |
| 6.1 <i>Agonistas da Dopamina</i> | 20 |
| 6.2 <i>Análogos da Somatostatina</i> | 23 |
| 6.3 <i>Antagonistas dos Recetores da GH</i> | 25 |
| 6.4 <i>Cirurgia Transesfenoidal</i> | 27 |
| 6.5 <i>Radioterapia Hipofisária</i> | 27 |
| CONCLUSÃO | 28 |
| REFERÊNCIAS..... | 30 |

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mudanças nas concentrações plasmáticas de GHh, IGF1 e GHp durante a gravidez normal e a gravidez em mulheres com acromegalia. Adaptado de Muhammad et al. (24) ...11

Figura 2. Representação esquemática da abordagem da acromegalia em doentes grávidas e não grávidas, tendo como referência os dados publicados em (1-3)16

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Potenciais causas para a normalização dos níveis de IGF1 durante a gravidez em mulheres com acromegalia.(6)12

Tabela 2. Efeitos dos agonistas da dopamina em mulheres que engravidaram em comparação com os dados esperados para a população Norte Americana. Adaptado de Huang et al.(3)21

LISTA DE ABREVIATURAS

AD – Agonistas da Dopamina

ARGH – Antagonistas dos Recetores da GH

AS – Análogos da Somatostatina

DM – Diabetes Mellitus

DG – Diabetes Gestacional

ENaC – Canal Epitelial de Sódio

FIV – Fertilização in Vitro

GH – Hormona de Crescimento

GHh – Hormona de Crescimento variante hipofisária

GHp – Hormona de Crescimento variante placentária

GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

HTA – Hipertensão Arterial

HTG – Hipertensão Gestacional

IGF1 – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1

IMC – Índice de Massa Corporal

LAR – Longa Duração de Ação

RM – Ressonância Magnética

TRH – Hormona Libertadora de Tireotrofina

RESUMO

Introdução: A acromegalia é uma doença endocrinológica rara caracterizada por excesso dos níveis de GH e IGF1 devido, na maioria dos casos, a um adenoma somatotrofo hipofisário. Como esta doença culmina, habitualmente, em infertilidade, a gravidez nestas mulheres é rara. No entanto, com a melhoria dos tratamentos da acromegalia, a gravidez tornou-se mais frequente. Como resultado, nos últimos anos, têm sido publicados na literatura vários casos abordando esta temática. As principais preocupações da acromegalia na gravidez prendem-se com o risco de crescimento tumoral, com as potenciais consequências deletérias que o excesso de GH e IGF1 possa ter na mãe e no feto e com os possíveis efeitos adversos decorrentes do uso da terapêutica médica em preconceção ou durante a gestação.

Métodos: Este artigo de revisão avalia e sintetiza a informação sobre a acromegalia e a gravidez publicada desde 2010 até julho de 2021, nas bases de dados *Pubmed*, *Trip Medical Database* e *Scielo* e nas revistas científicas da área de endocrinologia *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* e *Revista da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*.

Conclusão: Nesta revisão demonstramos que a gravidez em mulheres com acromegalia é, geralmente, segura do ponto de vista clínico e bioquímico, resultando em estabilidade tumoral e hormonal. Para além disso, a acromegalia parece não estar associada a um aumento da incidência de consequências materno-fetais deletérias. O uso da terapêutica médica para a acromegalia durante a gestação parece ser, igualmente, seguro. No entanto, devido à escassez de resultados que comprovem estes dados, está recomendada a sua suspensão aquando do diagnóstico de gravidez. O agravamento sintomático da doença, apesar de ser um evento raro, quando ocorre, exige medidas individualizadas, podendo ser necessário a manutenção ou reintrodução da terapêutica médica ou a realização de cirurgia hipofisária transesfenoidal durante a gravidez.

PALAVRAS – CHAVE: “acromegalia”, “gravidez”, “agonistas da dopamina”, “análogos da somatostatina”, “antagonistas dos recetores da GH”

ABSTRACT

Introduction: Acromegaly is a rare endocrinological disease characterized by excess levels of GH and IGF1, due to a pituitary somatotroph adenoma, in most of the cases. As this disease often culminates in infertility, pregnancy in these women is rare. However, with the improvement of the treatment for acromegaly, pregnancy has become more frequent. Consequently, in the last years, several cases about this issue have been published in the literature. The main concerns of acromegaly in pregnancy are related to the risk of tumour expansion, the potential harmful consequences that excess of GH and IGF1 may have on mother and foetus and the possible adverse effects of the use of medical therapy in preconception or during pregnancy.

Methods: This review article evaluates and summarizes information about acromegaly and pregnancy published since 2010 to July of 2021, in the *Pubmed*, *Tripl Medical Database* and *Scielo* and in the endocrinology's scientific journals *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* and *Revista da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*.

Conclusion: In this review, we demonstrate that pregnancy in women with acromegaly is generally safe, resulting in tumour and hormonal stability. Furthermore, acromegaly does not seem to be associated with an increase of deleterious maternal-foetal consequences. The use of medical therapy for acromegaly during pregnancy appears to be equally safe. However, due to limited data, it is recommended that medical therapy must be discontinued when pregnancy is diagnosed. Although symptomatic worsening of the disease is rare, when it occurs, it requires individual decisions according to the patient, and it may be necessary to maintain or reintroduce medical therapy or perform a transsphenoidal pituitary surgery during pregnancy.

KEY-WORDS: “acromegaly”, “pregnancy”, “dopamine agonists”, “somatostatin analogs”, “GH-receptor antagonists”

INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença endocrinológica rara caracterizada pela hipersecreção de hormona de crescimento (GH) sendo, na maioria dos casos, devido a um adenoma hipofisário somatotrofo.(1, 2) A hipersecreção de GH condiciona uma produção excessiva de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1) pelo fígado e outros tecidos, resultando numa doença multissistémica caracterizada por supercrescimento somático, múltiplas comorbilidades, mortalidade prematura e alterações da conformação corporal.(2) As implicações da gravidez no diagnóstico e seguimento das mulheres com acromegalia é pouco frequente, dado que é diagnosticada, em média, aos 46 anos (4) e, quando surge em idade fértil está, frequentemente, associada a infertilidade.(5) Os mecanismos subjacentes que podem contribuir para a disfunção ovárica e infertilidade em mulheres com acromegalia são: hipogonadismo hipogonadotrófico, por efeitos compressivos provocados pelo tumor ou por destruição das células gonadotrofas, secundária à terapêutica cirúrgica ou radioterapia hipofisária; hiperprolactinemia por tumores mistos co-secretores de GH e prolactina ou adenomas mamossomatotrofos; e síndrome do ovário poliquístico devido ao excesso de GH-IGF1.(5-7) Além disso, em grande parte destas mulheres, verifica-se um desincentivo à conceção devido a preocupações relacionadas com o agravamento da doença e com as possíveis consequências deletérias que a mesma possa ter no feto.(8) Consequentemente, estão publicados poucos casos de gravidez em mulheres com acromegalia.

Atualmente, o tratamento da acromegalia inclui a cirurgia transesfenoidal, a terapêutica médica (agonistas da dopamina, análogos da somatostatina e antagonistas dos recetores da GH) e a radioterapia hipofisária.(6) O controlo da hipersecreção de GH/IGF1 permite melhorar a fertilidade, tornando-se possível a gravidez na maioria destas mulheres.(9) A pertinência desta revisão prende-se com o fato de as consequências materno-fetais da acromegalia não estarem completamente esclarecidas e dos dados de segurança sobre o uso da terapêutica médica durante a gravidez serem reduzidos. Atualmente, o que está recomendado é a suspensão da terapêutica médica em preconceção ou imediatamente após o diagnóstico de gravidez.(2)

O objetivo desta revisão é esclarecer esta complexa interligação entre a acromegalia e a gravidez, debatendo o seu diagnóstico e abordagem, complicações materno-fetais e riscos da terapêutica médica.

METODOLOGIA

Tive como referência os artigos publicados na *PubMed MEDLINE*, usando os termos MESH: (“acromegaly” AND “pregnancy”) com 333 resultados; termos de pesquisa não controlados: (“growth hormone tumor” OR “growth hormone tumour” OR “excess growth hormone” OR “GH-producing tumor” OR “GH-producing tumour” OR “growth hormone adenoma”) AND (pregnancy OR pregnant OR gestation OR “maternal outcomes” OR “fetal outcomes” OR “foetal outcomes” OR “perinatal outcomes”) com 4 resultados; e os artigos da *Pubmed PMC* com os termos de pesquisa: (“acromegaly” AND “pregnancy”) com 1935 resultados. Para além da *Pubmed*, utilizei outras bases de literatura como *Trip Medical Database* (524 resultados) e *Scielo* (1 resultado), bem como as revistas científicas da área de endocrinologia: *The Lancet Diabetes & Endocrinology* (2 resultados), *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (555 resultados), com os termos de pesquisa (“acromegaly” AND “pregnancy”) e a *Revista da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, com o termo (“acromegalia”), tendo sido obtido 5 resultados.

Levei em consideração os casos clínicos, revisões, meta-análises e estudos observacionais relatados na literatura referida, de mulheres com o diagnóstico de acromegalia que conseguiram engravidar, independentemente do tipo de tratamento que possibilitou a concepção. Abrangi, também, estudos experimentais em animais e humanos. Foram selecionados os artigos em inglês, português, francês e espanhol entre 2010 e julho de 2021. Incluí mulheres grávidas com acromegalia que foram ou não submetidas a tratamento durante a gravidez, de modo a realizar uma comparação com os resultados maternos e fetais entre estas duas populações. Foram excluídas mulheres grávidas que apresentavam outro tipo de patologia neuroendócrina, há exceção da hiperprolactinemia, pois é nesta doença que há mais dados de segurança sobre o uso de agonistas da dopamina durante a gestação.

Aplicando estes critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 62 artigos (32 na *Pubmed MEDLINE* – termos MESH, 0 na *Pubmed MEDLINE* – termos não controlados, 14 na *Pubmed PMC*, 10 na *Trip Medical Database*, 1 no *Scielo*, 0 em *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4 em *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* e 1 na *Revista da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo*). Eliminando os duplicados obtiveram-se 22 artigos. Ademais da estratégia de pesquisa bibliográfica referida, acrescentei alguns dos artigos citados nos estudos selecionados.

DISCUSSÃO

1. Isoformas de GH

A GH, também designada de somatotropina, é uma hormona proteica heterogénea com várias isoformas, derivada de dois genes que se localizam no cromossoma 17q24.2. Este locus genético contém, também, mais três genes que codificam a somatomotropina coriónica ou lactogénio placentário, que é estruturalmente homóloga à GH, mas funcionalmente mais semelhante à prolactina.(10)

A GH hipofisária (GHh) é produzida nas células somatotrofas da hipófise anterior e, por splicing alternativo, gera duas isoformas com pesos moleculares diferentes: 22k-GH e 20k-GH.(10, 11) A 22k-GH é a isoforma predominante, ao passo que a 20k-GH representa, apenas, cerca de 5 a 10% da GH circulante total.(11, 12)

A GH placentária (GHp) é produzida pela placenta e difere da 22k-GH em 13 aminoácidos.(12, 13) Ambas apresentam semivida, afinidade às proteínas de ligação da GH e atividade somatogénica e metabólica semelhantes, mas a GHp tem menor ação lactogénica do que a 22k-GH.(10, 11) Além disso, a GHh é libertada de forma pulsátil, sob controlo hipotalâmico, ao passo que, a secreção de GHp é feita de forma contínua e independente do hipotálamo.(10, 13, 14)

2. Efeitos da Gravidez na Acromegalia

2.1 Alterações Fisiológicas dos Níveis de GH e IGF1 numa Gravidez Normal

No primeiro trimestre de uma gravidez normal, a isoforma de GH predominante é a GHh.(8) Neste período, verifica-se um aumento da concentração de estrogénios, que criam um estado de resistência relativo à GH, resultando numa redução de 30% nos níveis plasmáticos de IGF1.(6, 15, 16)

Por volta das 6-8 semanas de gestação, a placenta começa a produzir a GHp (15) e, na segunda metade da gravidez, torna-se a principal isoforma circulante, superando este estado de resistência à GH induzido pelos estrogénios.(8, 16) Isto resulta num aumento dos níveis maternos de IGF1, que atingem o seu pico às 37 semanas de gestação.(17) Por sua vez, a secreção de GHh vai sendo gradualmente suprimida, provavelmente devido ao retrocontrolo negativo exercido pelo aumento das concentrações de IGF1,(6) sendo que, no último trimestre da gravidez, os níveis de GHh são quase indetetáveis(Fig.1).(14, 17)

2.2 Alterações dos Níveis de GH e IGF1 em Grávidas com Acromegalia

Nas grávidas com acromegalia também se verifica a resistência à GH induzida pelos estrogénios, prevendo-se uma melhoria dos níveis de IGF1, pelo menos, no primeiro trimestre de gravidez.(8)

Contudo, como a hipersecreção de GH pelo adenoma somatotrofo é autónoma, não é significativamente afetada pelo retrocontrolo negativo exercido pelo IGF1, condicionando níveis persistentemente elevados de GHh durante toda a gravidez.(6, 18, 19) O excesso de GHh associado ao aumento das concentrações de GHp após o segundo trimestre da gestação, acarreta um aumento, ainda maior, dos níveis plasmáticos de IGF1, nos estádios finais da gravidez (Fig.1),(6) podendo levar a um agravamento dos sintomas da acromegalia.(20-23) No entanto, esta evolução das concentrações plasmáticas de GH/IGF1 em grávidas com acromegalia, nem sempre é tão linear.

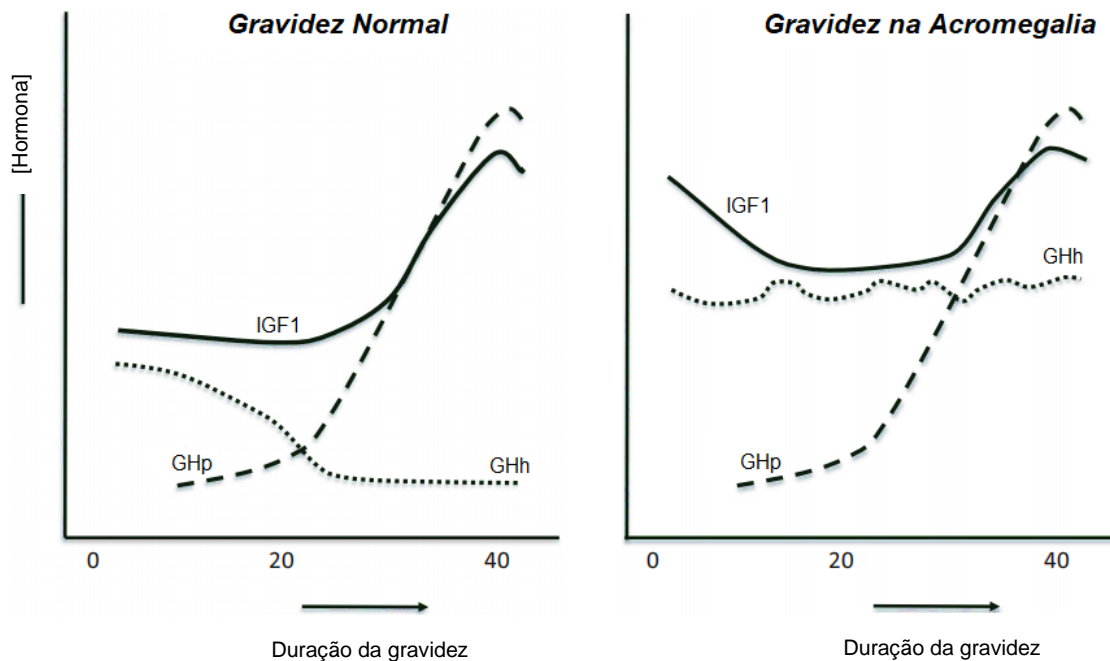


Figura 1. Mudanças nas concentrações plasmáticas de GHh, IGF1 e GHp durante a gravidez normal e a gravidez em mulheres com acromegalia. Adaptado de Muhammad et al. (24)

2.3 Controlo Bioquímico

Curiosamente, a revisão de literatura demonstrou uma manutenção ou redução estatisticamente significativa das concentrações plasmáticas de IGF1 durante toda a gravidez, com conseqüente aumento dos seus níveis no puerpério,(8, 23, 25-38) mesmo em mulheres não submetidas a terapêutica médica durante a gestação.(17, 25, 27, 33, 35, 38)

As possíveis explicações que podem justificar esta normalização dos níveis de GH/IGF1 durante a gravidez encontram-se enunciadas na Tabela 1.

Tabela 1. Potenciais causas para a normalização dos níveis de IGF1 durante a gravidez em mulheres com acromegalia.(6)

| |
|---|
| Efeito continuado do tratamento médico supressor de GH anterior à concepção |
| Enfarte do adenoma somatotrofo |
| Resistência à GH induzida pelos estrogénios |

O efeito prolongado da terapêutica médica anterior não explica a diminuição das concentrações maternas de IGF1 em mulheres que apresentavam doses indetetáveis destes fármacos no final da gravidez, nem em mulheres que não foram submetidas a qualquer tipo de terapêutica médica.(27, 33, 39) Em relação à apoplexia hipofisária, estas grávidas não apresentavam clínica que corroborasse este evento e, a acromegalia manteve-se ativa no pós-parto.(25, 28, 30, 32-34) De fato, a resistência à GH induzida pelos estrogénios é a hipótese que melhor justifica este evento. Esta teoria foi sustentada por alguns trabalhos que avaliaram os efeitos da terapêutica com estrogénios no eixo GH/IGF1.(40-43) Nestes estudos evidenciou-se uma redução do IGF1, com aumento paradoxal dos níveis de GH,(40, 42, 43) sugerindo que este evento não é da responsabilidade do eixo hipotálamo-hipófise, mas sim do efeito dos estrogénios, via JAK-STAT.(40, 44) Para além disso, um estudo revelou que a secreção de GH pelo adenoma somatotrofo não é completamente autónoma, podendo ser parcialmente sensível à GHp ou ao lactogénio placentário.(45)

Esta diminuição dos níveis de IGF1 durante a gestação sugere que a suspensão da terapêutica médica não prejudica o controlo bioquímico da acromegalia durante a gravidez.(23, 34) Porém, as variações nas concentrações de GHh tumoral e de GHp entre as grávidas, podem fazer com que este mecanismo de resistência à GH mediada pelos estrogénios seja superado após a segunda metade da gravidez.(10) Assim as concentrações de IGF1 irão depender, da interação entre a GHh e a GHp e do grau de resistência induzido pelos estrogénios, sendo estas variáveis altamente dependentes de cada doente.(10)

2.4 Expansão Tumoral

Durante a gravidez, o aumento dos níveis de estrogénios provoca uma hipertrofia e hiperplasia dos lactotrofos, condicionando um aumento fisiológico da hipófise, que pode ir até 45%.(46, 47) O crescimento em altura é mais pronunciada do que nas restantes dimensões, resultando numa maior proximidade ao quiasma ótico.(10) Apesar disso, a presença de sintomas compressivos numa gravidez normal não é esperada.(10) Porém, se já existir um tumor na sela turca, o simples aumento fisiológico da glândula hipofisária pode ser suficiente para surgirem sintomas compressivos como cefaleias e defeitos do campo visual.(6, 20)

Ainda não é claro se a gravidez consegue provocar uma verdadeira expansão do tumor ou um aumento do risco de apoplexia hipofisária.(6) Em geral, considera-se que indivíduos com adenomas maiores que 1-2 cm, apresentam maior risco de ocorrência destas complicações, quando comparados com doentes com microadenomas.(38)

Para além do aumento fisiológico da hipófise e da apoplexia hipofisária durante a gravidez, deve ter-se em conta que o crescimento tumoral pode, também, ser devido à interrupção da terapêutica médica, por ausência da sua ação redutora na massa tumoral, e consequente reexpansão do adenoma até às dimensões pré-terapêuticas.(6, 27)

2.5 Controlo Clínico

Na maioria das grávidas com acromegalia,(6) a campimetria realizada durante a gestação e a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética crânio-encefálica pós-parto, não demonstraram crescimento tumoral significativo.(8, 48, 49) Estes dados foram sustentados por duas grandes séries de casos.(34, 38) Dias *et al.* descreveu 10 gestações seguidas prospetivamente em mulheres com acromegalia. A terapêutica médica foi suspensa em todas as doentes aquando do diagnóstico de gravidez e não houve nenhum caso relatado de crescimento tumoral.(34) Cheng *et al.* analisou 13 gestações e não detetou nenhum defeito do campo visual, apoplexia hipofisária ou exacerbação da acromegalia durante a gravidez.(38)

A revisão de literatura (6) revela que, das 72 grávidas com acromegalia que tinham ressonância magnética pós-parto disponível, 16 (22%) apresentaram um aumento do tamanho do adenoma, enquanto 7 (10%) exibiram uma redução e em 49 mulheres (68%) o tamanho tumoral permaneceu estável.(16, 26-28, 30, 32-35, 37, 39, 50, 51) Quando se verificou crescimento tumoral sintomático, as cefaleias foram o sintoma compressivo mais frequente.(6)

Estes dados revelam que a expansão tumoral durante a gestação não é habitual e depende do tamanho e da agressividade do tumor.(28) O risco de crescimento tumoral sintomático é ainda mais incomum, sendo mais prevalente em indivíduos com macroadenomas submetidos, apenas, a terapêutica médica antes da concepção. Mulheres com microadenomas, ou com macroadenomas submetidos a terapêutica cirúrgica, ou radioterapia hipofisária prévia, têm, portanto, menor risco de expansão tumoral durante a gravidez.(6, 27, 28, 35)

3. Diagnóstico da Acromegalia durante a Gravidez

O diagnóstico de acromegalia durante a gravidez constitui um desafio, pois a maioria dos testes convencionais não consegue distinguir a GHh, da GHp e do lactogénio placentário, devido à sua forte homologia.(13, 52) Além disso, os intervalos de referência habitualmente

usados para os níveis de GH e IGF1, não podem ser aplicados nas grávidas, devido às alterações nas suas concentrações, que ocorrem no decurso da gestação.(10) Deve ter-se também em conta que, tanto a GHh como a GHp, não são suprimidas pela glicose oral e, conseqüentemente, não se devem usar os testes de tolerância oral à glicose para diagnosticar acromegalia durante a gravidez.(3, 53)

Assim, para interpretar as concentrações de GHh durante a gestação, deve considerar-se a especificidade do método laboratorial.(8, 33, 34) Porém, é importante referir que mesmo usando testes altamente específicos, o próprio soro da gravidez pode provocar uma diminuição dos valores reais de GH.(52) Outro método que pode ser utilizado para distinguir a GHh da GHp consiste em recorrer à prova de estimulação com hormona libertadora de tirotrófina (TRH).(19) Sabe-se que mulheres com acromegalia exibem uma libertação paradoxal de GH após testes de estimulação com TRH.(18) Se essa libertação for pulsátil, estamos perante a GHh; caso seja contínua, então trata-se da GHp.(18, 19) Contudo, muitos autores recomendam que o diagnóstico de acromegalia só deve ser feito no pós-parto, para evitar a interferência da GHp e do lactogénio placentário.(3)

Apesar disso, se tivermos em conta as alterações fisiológicas no eixo GH/IGF1 numa gravidez normal, conseguimos inferir sobre a presença de acromegalia. Assim, como as concentrações de IGF1, normalmente, só aumentam após a segunda metade da gestação, e os níveis de GHh diminuem abruptamente no terceiro trimestre, um alto nível sérico de IGF1 na primeira metade da gravidez ou níveis elevados de GHh, detetados por ensaios altamente específicos, no final da gestação, são muito sugestivos de acromegalia.(10)

4. Abordagem da Acromegalia durante a Gravidez

A medição das concentrações de GH e IGF1 durante a gestação de mulheres com acromegalia não está recomendada por rotina, dado que, os seus níveis apresentam perfis variáveis, não possuindo impacto na monitorização da grávida.(2, 8)

Os riscos de agravamento clínico e metabólico, apesar de raros,(10) parecem ser maiores quando a doença não se encontra controlada antes da concepção,(33) quando a acromegalia é diagnosticada durante a gravidez (54, 55) ou nos doentes com adenomas próximos do quiasma ótico.(20) Por este motivo, a abordagem médica em preconceção deve incluir uma avaliação laboratorial, imagiológica e oftalmológica, de modo a determinar a atividade da acromegalia e o tamanho tumoral, sendo recomendado o controlo da doença antes da gravidez.(19) Nos casos de macroadenomas próximos do quiasma ótico, a cirurgia transesfenoidal em preconceção deve ser ponderada.(10)

Deve ser considerada uma abordagem de vigilância ativa, nas mulheres com acromegalia ligeira que não se encontram sob terapêutica médica antes da concepção, dada a estabilidade ou melhoria da doença durante a gravidez (Fig.2).(23, 25, 34)

Nas doentes que necessitam de terapêutica médica para controlo da doença, devem ser equacionados os riscos e benefícios da interrupção do tratamento durante a gestação.(10) Atualmente, recomenda-se a suspensão dos análogos da somatostatina de longa duração de ação e do antagonista dos recetores da GH dois meses antes da concepção, e a utilização de octreotido de curta duração de ação conforme o necessário, de modo a limitar o tempo de exposição ao fármaco aquando da confirmação de gravidez (Fig. 2).(2) Esta interrupção da terapêutica médica é, como vimos, geralmente, segura do ponto de vista clínico e bioquímico, podendo ser retomada depois de uma avaliação hormonal e de ressonância magnética, 3 a 6 meses após o parto, ou antes, se houver agravamento clínico ou laboratorial.(6)

Deve levantar-se a suspeita de crescimento tumoral sintomático quando a grávida apresenta sintomas compressivos como cefaleias intensas, alterações nos pares cranianos ou defeitos nos campos visuais de novo. Por este motivo, todas as grávidas com microadenomas (inferiores a 1 cm) têm de realizar uma campimetria em cada trimestre, ao passo que aquelas com macroadenomas (superiores a 1 cm) e que iniciaram terapêutica médica há menos de um ano antes da concepção, deverão ser avaliadas mensalmente.(56) A ressonância magnética, sem injeção de gadolínio e após o terceiro mês de gravidez, não é feita por rotina.(6) A sua realização, em cada trimestre da gravidez, está indicada apenas nos casos com suspeita de apoplexia hipofisária ou com sintomas compressivos.(3)

Quando ocorre expansão tumoral sintomática, a terapêutica médica com agonistas da dopamina, análogos da somatostatina ou antagonistas dos recetores da GH está indicada, sendo recomendada uma monitorização apertada do feto (Fig.2).(38) Normalmente, inicia-se o tratamento com agonistas da dopamina pois, o surgimento dos sintomas compressivos pode ser causado pela hiperplasia dos lactotrofos.(6) Assim, para inferirmos se a compressão do quiasma ótico é devida ao aumento fisiológico da hipófise ou ao crescimento do adenoma somatotrofo, é obrigatório a realização de uma ressonância magnética antes da gravidez.(6)

A cirurgia transesfenoidal, realizada de preferência no segundo trimestre de gravidez, fica reservada para grávidas com acromegalia grave e que não se encontram controladas ou não toleram a terapêutica médica, ou com sintomas agudos causados pela expansão tumoral ou apoplexia hipofisária.(3)

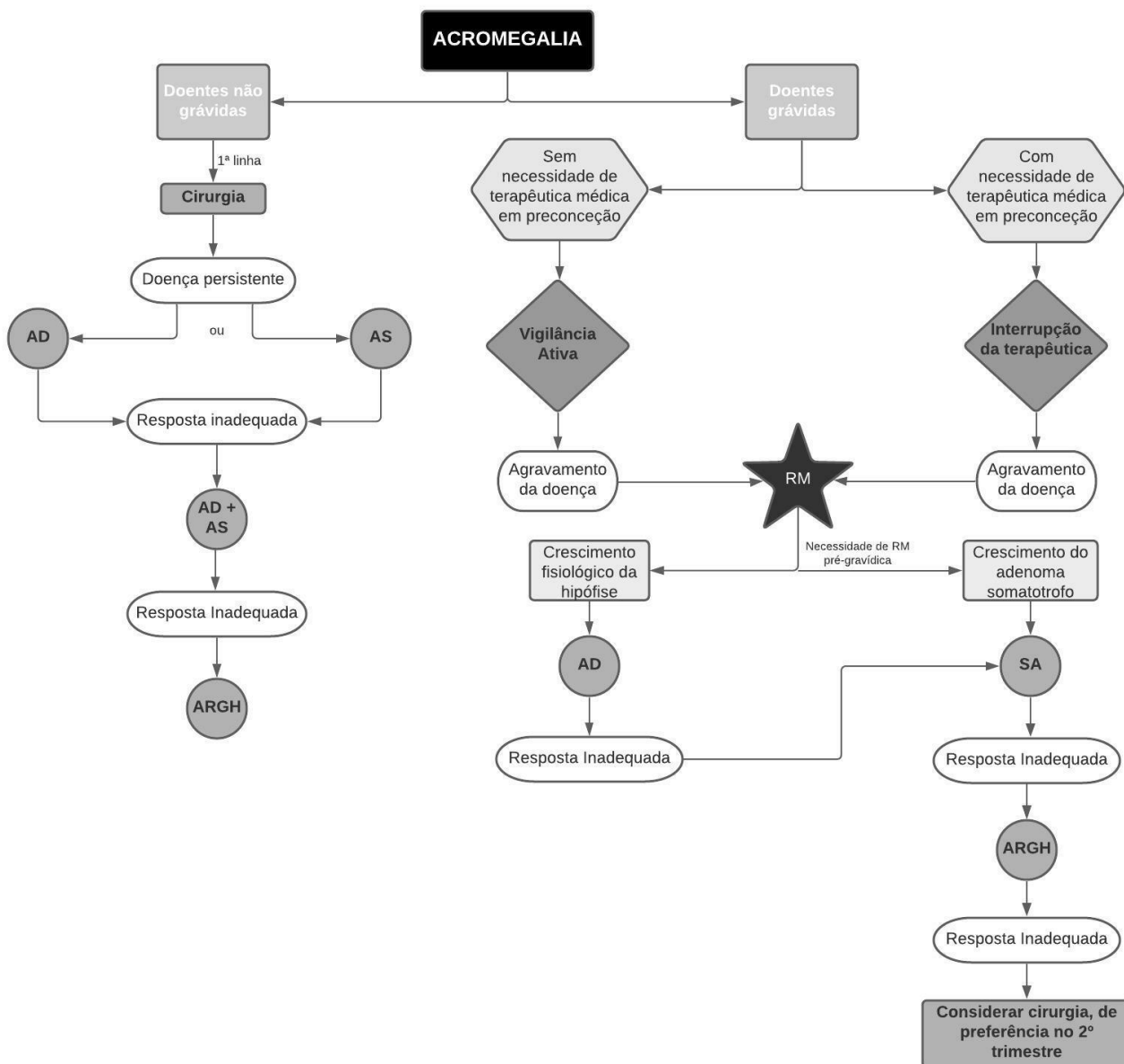


Figura 2. Representação esquemática da abordagem da acromegalia em doentes grávidas e não grávidas, tendo como referência os dados publicados em (1-3)

AD – Agonistas da dopamina; ARGH – Antagonistas dos recetores da GH; AS – Análogos da Somatostatina; RM- Ressonância Magnética

5. Potencial Impacto da Acromegalia na Gravidez

5.1 Complicações Maternas

5.1.1 Diabetes Gestacional

A acromegalia aumenta o risco de diabetes mellitus (DM), uma vez que a hipersecreção de GH induz resistência à insulina.(57) Além disso, os análogos da somatostatina inibem a libertação da insulina, sobretudo em doentes com anomalias do metabolismo da glicose ou

DM tipo 2.(58) A própria gravidez também leva a uma diminuição da sensibilidade à insulina.(9) Associando todos estes fatores, podemos deduzir que grávidas com acromegalia têm uma predisposição, ainda maior, de desenvolver diabetes gestacional (DG).

Porém, contrariamente ao que se esperava encontrar, uma revisão de literatura (9) demonstrou raros casos de DG associados à acromegalia, relatando uma prevalência de 3,4% (5 registos em 147 gestações). No entanto, um estudo recente de Vialon *et al.* revelou que a prevalência de DG foi de 50%.(9) Este valor é muito superior ao estimado pela revisão anterior, provavelmente, devido à idade avançada destas mulheres (73% tinham idade igual ou superior a 35 anos) e ao rastreio sistemático de DG. De fato, na maioria das publicações anteriores não é referido se a DG foi rastreada por rotina e, caso tenha sido, não é especificado qual o método de rastreio utilizado.(9)

Em relação aos fatores de risco para DG salientam-se um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 25 kg/m², idade igual ou superior a 35 anos, história familiar de DM tipo 2, história pessoal de DG e macrossomia e, possivelmente, ausência de controlo da hipersecreção de GH/IGF1 antes da gravidez.(9) Na verdade, um estudo francês (33) registou uma frequência de DG de 9% em mulheres com doença não controlada em preconceção e 4% quando a secreção de GH/IGF1 estava controlada, no entanto sem diferença estatisticamente significativa.

Com estes dados, não podemos tirar ilações sobre o potencial efeito da hipersecreção não controlada de GH/IGF1 no aumento da incidência de DG. Contudo, reforça-se a importância do rastreio da DG, sobretudo nas mulheres que apresentem fatores de risco, hipersecreção não controlada de GH/IGF1 em preconceção e acromegalia não curada por cirurgia hipofisária.(9)

5.1.2 Hipertensão Gestacional

O excesso de GH/IGF1 aumenta a atividade do canal epitelial de sódio (ENaC) no nefrónio distal, provocando retenção hidrossalina, com conseqüente aumento do volume plasmático.(59) Isto favorece o desenvolvimento de hipertensão arterial (HTA), que se encontra presente em 46% dos doentes com acromegalia.(60)

As grávidas com acromegalia têm, teoricamente, maior risco de desenvolver hipertensão gestacional (HTG), sobretudo aquelas cuja hipersecreção de GH/IGF não está controlada em preconceção.(23, 60)

Inesperadamente, os dados não revelam um aumento da taxa de HTG nestas mulheres,(8) sendo que uma revisão de literatura (35) revelou uma prevalência de HTG de 5,5% e de pré-eclâmpsia de 2,8%. No entanto, um estudo multicêntrico retrospectivo francês registou um valor ligeiramente superior ao esperado para a população francesa, não documentando diferenças

estatisticamente significativas quando compararam mulheres com hipersecreção de GH/IGF1 controlada ou não controlada em preconcepção.(33) A maior prevalência de HTG foi documentada por Jallad *et al*, relatando um valor de 45% associado a três casos de pré-eclâmpsia e a um caso de eclâmpsia, em 31 gestações analisadas.(23) Em dois destes casos (1 de pré-eclâmpsia e 1 de eclâmpsia) as mulheres já apresentavam hipertensão arterial pré-gravídica.(23)

Apesar da variabilidade nos resultados, todas as grávidas com acromegalia devem ser submetidas a uma monitorização de rotina da pressão arterial.(10)

5.2 Complicações Fetais e Neonatais

A acromegalia pode estar associada a anomalias do desenvolvimento do feto, visto que, o aumento dos níveis plasmáticos maternos de IGF1 promove o crescimento placentário e fetal.(6, 61) Contudo, este acontecimento parece ser pouco provável, dado que a GH e o IGF1 não atravessam a placenta.(17)

A revisão de literatura revela que mulheres com acromegalia que não foram submetidas a terapêutica médica durante a gestação tiveram recém-nascidos saudáveis.(27, 33-35, 38, 62-64) Estudos que se debruçaram sobre o desenvolvimento pós-natal demonstraram que as crianças de mães com acromegalia apresentavam um estado de saúde normal aos 2, 3 e 6 anos (30, 65, 66) e um quociente de inteligência semelhante aos filhos de mulheres sem qualquer patologia.(36)

A ocorrência de macrosomia e microssomia em grávidas com acromegalia é rara, e está principalmente associada à DG (9, 23) e HTG, respetivamente.(10) No entanto, é importante realçar que existem alguns casos registados na literatura de alterações na antropometria fetal em gestações não complicadas com estas patologias,(8, 9, 23, 32, 33, 36, 51) mas a sua prevalência não parece estar aumentada, quando estes dados são comparados com os das grávidas saudáveis.(36) Além disso, foi relatado que o peso ao nascer é mais elevado quando a acromegalia é diagnosticada durante a gestação.(67)

A acromegalia não parece aumentar o risco de malformações fetais ou de parto pré-termo.(6, 8, 33) A única malformação documentada foi uma craniossinostose associada a microftalmia e catarata, descrita num filho de uma mãe com DM, não submetida a qualquer tipo de terapêutica para a acromegalia, estando, apenas, sob metformina, que suspendeu no momento do diagnóstico de gravidez.(51)

Apesar dos dados serem escassos, a acromegalia na gravidez parece ser segura do ponto de vista fetal.

5.3 Via de Parto

A revisão de literatura revela uma elevada taxa de partos por cesariana.(8, 23, 68) As razões para este acontecimento não estão completamente esclarecidas. A gravidez de alto risco, a apresentação pélvica, a macrossomia ou outras alterações fetais e a tendência para esta abordagem em certos países, podem justificar alguns dos casos de cesariana.(23) No entanto, na maioria dos registos não se verificou um aumento das complicações gestacionais pelo que, um dos motivos que possa explicar tal ocorrência é a preocupação pelos médicos obstetras de que o aumento da pressão pelas manobras de valsalva induzidas pelo parto vaginal, se possa refletir num aumento da pressão intracraniana, resultando num potencial risco de apoplexia hipofisária periparto e, justificando um parto por cesariana.(8, 35) Assim, a acromegalia, por si só, não é uma indicação para a realização de um parto por cesariana salvo, quando haja impossibilidade na sua execução por via vaginal.

5.4 Amamentação

A amamentação pode representar um problema em mulheres com acromegalia, porque a sucção pode estimular a hipófise e, conseqüentemente, promover o crescimento do adenoma.(6) Contudo, alguns estudos revelaram que a amamentação em mulheres com acromegalia ativa é segura para as mães e para os seus recém-nascidos, não se registando aumento tumoral, agravamento da atividade da doença ou complicações pós-natais.(8, 23, 34, 38) O principal motivo para não amamentar é a escolha das doentes, embora possa ocorrer incapacidade de produção de leite materno, como acontece aquando do uso de agonistas da dopamina.(8) Ainda assim, o aleitamento materno deve ser recomendado com precaução em mulheres com tumores hipofisários de dimensões superiores a 1-2 cm, devido ao possível risco de expansão tumoral e apoplexia hipofisária, secundário à hiperplasia das células lactotrofas.(38)

Relativamente à segurança para as crianças sob aleitamento materno de mulheres submetidas a terapêutica médica para a acromegalia, estes dados são discutíveis. De fato, os análogos da somatostatina são excretados no leite materno,(66) mas a sua atividade biológica e absorção gastrointestinal parecem não ser significativas por via oral.(10) A terapêutica médica da acromegalia que parece ser mais segura no período da amamentação é o antagonista dos recetores da GH, visto que não há evidência da sua secreção no leite materno (69) e, caso houvesse, a hidrólise gástrica do bebé inativaria o fármaco.(6) Apesar disso e, devido aos dados limitados, a amamentação está contraindicada em mulheres que estão sob qualquer tipo de terapêutica médica para acromegalia.

6. Riscos da Terapêutica da Acromegalia durante a Gravidez

6.1 Agonistas da Dopamina

Os agonistas da dopamina utilizados na prática clínica para o tratamento de adenomas hipofisários incluem a bromocriptina, a cabergolina e, em menor uso, a pergolida e a quinagolida.(70)

Os recetores da dopamina são classificados em duas famílias, consoante as suas propriedades farmacológicas, bioquímicas e genéticas: a família dos recetores da dopamina tipo D1 (inclui os recetores D1 e D5) que estimulam a atividade da adenilciclase, e a família dos recetores da dopamina tipo D2 (inclui os recetores D2, D3 e D4) que inibem a atividade desta enzima.(71) Os agonistas da dopamina ligam-se aos recetores D2 e inibem a síntese e a secreção de prolactina pelas células lactotrofas,(70) constituindo a primeira linha de tratamento dos prolactinomas.(3) No entanto, foi constatado que outros tipos de adenomas hipofisários, incluindo os somatotrofos, também expressam estes recetores D2, sendo que a administração de agonistas da dopamina na acromegalia provoca uma normalização dos níveis de GH/IGF1 e uma redução do tamanho tumoral em cerca de 1/3 dos casos.(72) Assim, estes fármacos tem particular indicação, em doentes que apresentam adenomas co-secretoras de GH-prolactina, hipersecreção ligeira/moderada de GH (73) ou nos casos de expansão tumoral secundária à hiperplasia lactotrófica fisiológica da gravidez.(6)

A segurança no uso de agonistas da dopamina durante a gravidez foi explorada por estudos que se debruçaram, maioritariamente, na abordagem dos prolactinomas.

Estudos em humanos revelaram que a bromocriptina consegue atravessar a placenta.(74) Já em relação à cabergolina, não há dados em humanos, mas estudos em modelos animais demonstraram que pode atravessar a barreira materno-fetal.(75)

Num artigo recente de *Hannon et al*, das dezassete gestações relatadas, 5 mantiveram terapêutica com agonistas da dopamina durante a gravidez (4 com cabergolina e 1 com bromocriptina).(8) Não foram registadas consequências materno-fetais adversas em nenhuma destas gestações. Publicações anteriores também já tinham demonstrado a segurança destes fármacos durante a gravidez.(46, 76, 77)

A maior série de casos estudada até à presente data, com 6239 participantes (Tabela 2), revelou que o uso de bromocriptina para o tratamento de prolactinomas nas primeiras semanas de gestação não foi associado a um risco aumentado de abortamentos espontâneos, gravidez ectópica, doença trofoblástica, gravidez múltipla ou malformações congénitas,(46) em doses que variaram entre 1,25 – 40 mg /dia.(78-81) A experiência com o uso de bromocriptina durante toda a gestação é limitada, com apenas cerca de 100 casos publicados. Nestes casos relatados não foram observadas anomalias nas crianças, exceto uma com testículo não descido (que resolveu espontaneamente após 7 meses) e outra com

deformidade em pé equinovaro.(79-82) Além disso, o desenvolvimento pós-natal não demonstrou anomalias.(78, 79, 83)

Existem mais de 1000 casos publicados sobre o uso da cabergolina durante a gravidez (Tabela 2).(3) Nestes casos não foram documentados aumentos da incidência de malformações congênitas ou outros resultados adversos no decurso da gestação, quando comparados com a população controlo, em doses que variaram entre 0,125 – 9 mg/semana.(3, 51, 75, 84-90) Estudos de acompanhamento até 12 anos após exposição à cabergolina durante a gravidez também não revelaram um aumento de anomalias do desenvolvimento pediátrico, (85, 86, 88) sendo que as únicas ocorrências registadas em 232 crianças seguidas foram: 2 casos de atraso ligeiro na fluência verbal, 1 caso de dificuldade em alcançar a continência completa,(88) 2 casos de epilepsia e 2 casos de perturbação do espectro do autismo.(85)

Tabela 2. Efeitos dos agonistas da dopamina em mulheres que engravidaram em comparação com os dados esperados para a população Norte Americana. Adaptado de Huang et al.(3)

| Terapêutica Médica | Bromocriptina ^a | | Cabergolina ^b | | Normal ^c |
|--------------------------------------|----------------------------|------|--------------------------|------|---------------------|
| | N | % | N | % | % |
| Gravidez | 6272 | 100 | 1061 | 100 | 100 |
| Abortamentos Espontâneos | 620 | 9,9 | 77 | 7,6 | 10-15 |
| Abortamentos Intencionais | 75 | 1,2 | 66 ^d | 6,5 | 20 |
| Ectópica | 31 | 0,5 | 3 | 0,3 | 1,0-1,5 |
| Mola Hidatiforme | 11 | 0,2 | 1 | 0,1 | 0,1-0,15 |
| Parto (duração conhecida) | 4139 | 100 | 791 | 100 | 100 |
| Termo (>37 semanas) | 3620 | 87,5 | 715 ^e | 90,4 | 87,3 |
| Pretermo (<37 semanas) | 519 | 12,5 | 76 | 9,6 | 12,7 |
| Parto (resultado conhecido) | 5120 | 100 | 670 | 100 | 100 |
| Nascimento Único | 5031 | 98,3 | 655 | 97,8 | 96,8 |
| Nascimentos Múltiplos | 89 | 1,7 | 15 | 2,2 | 3,2 |
| Recém-Nascidos (detalhes conhecidos) | 5246 | 100 | 908 | 100 | 100 |
| Normal | 5061 | 98,2 | 884 | 97,4 | 97 |

| | | | | | |
|------------------|-----------------|-----|-----------------|-----|-----|
| Com Malformações | 95 ^f | 1,8 | 24 ^g | 2,6 | 3,0 |
|------------------|-----------------|-----|-----------------|-----|-----|

^a Referências dos dados da bromocriptina (51, 75, 78, 82, 84)

^b Referências dos dados da cabergolina (51, 75, 84, 86, 89-91)

^c Referências dos dados dos nascimentos normais (92, 93)

^d Catorze destes abortamentos intencionais foram devidos a malformações

^e Sete destes nascimentos foram nados-mortos

^f As malformações associadas ao uso de bromocriptina incluem: displasia do desenvolvimento da anca, pé equinovaro, hidrocefalia, atresia pulmonar, agenesia renal (dose de exposição 1,25 – 40 mg/dia durante uma média de 21 dias), (78) síndrome de Down (dose de exposição 1,25 – 40 mg/dia durante uma média de 21 dias e em dose de exposição 2,5 mg/dia durante 6 semanas), (78, 79) testículo não descido (dose de exposição 5 – 20 mg/dia durante toda a gestação) (79) e agenesia do corpo caloso (dose de exposição 5 mg/dia durante 6 semanas + levotiroxina) (51)

^g As malformações associadas ao uso de cabergolina incluem: lábio leporino (dose de exposição 1 mg/semana durante 6 semanas), microcefalia (dose de exposição 1 mg/semana durante 7 semanas + metformina), (51) hérnia umbilical e inguinal (dose de exposição 0,125 – 5 mg/semana, durante 3 – 25 semanas), (85) romboencefalosinapse (dose de exposição 0,5 mg), hidrocefalia grave com espinha bífida estendida (dose de exposição 4 mg), (88) síndrome de Down (dose de exposição 6 mg e em dose de exposição 0,125 – 5 mg/semana, durante 3 – 25 semanas) (85, 88) e defeitos do tubo neural (dose de exposição 1,5 mg/semana durante 6 semanas e em dose de exposição cumulativa de 52,1 ± 42,7 mg durante toda a gestação) (51, 91)

Estudos em modelos animais demonstraram que a pergolida atravessa a placenta. (94) Nestes estudos, o fármaco foi administrado por via oral, durante a gestação, em doses de 0, 1, 20 e 60 mg/dia, e não foi relatada teratogenicidade, mesmo na dose máxima. Observou-se, apenas, uma redução do peso fetal na dose de 60 mg/kg/dia. (94) Em humanos, existe apenas um caso relatado de uma grávida com doença de Parkinson que utilizou a pergolida sem intercorrências. (95) Neste caso, a dose usada foi de 1mg 3 vezes/dia associado a levodopa 200 mg/dia e a gravidez decorreu sem intercorrências, resultando num recém nascido de termo saudável que permaneceu com um desenvolvimento normal, pelo menos até aos 13 meses. (95) Contudo, os autores afirmaram que, em estudos de pré-comercialização da pergolida para distúrbios endócrinos, foram descritas duas anomalias congénitas major e três minor, em 38 gestações, cuja relação causal não foi estabelecida. (95) O fabricante Eli Lilly & Co afirmou existirem poucos dados sobre a segurança do uso de pergolida durante a gestação, revelando 7,2% de abortamentos espontâneos, 7,2% de malformações menores, 14,3% de abortamentos intencionais, 28,6% de recém-nascidos saudáveis e 43,4% de grávidas sem informação disponível. (96) Estes dados limitados são suficientes para contraindicar o uso de pergolida durante a gestação. (46)

Em relação à quinagolida, uma revisão de 176 gestações, em que o seu uso foi mantido durante uma média de 37 dias, demonstrou estar associado a 24 abortamentos espontâneos, uma gravidez ectópica e um nado morto às 31 semanas de gravidez.(97) Foram, também, relatadas nove malformações fetais, incluindo espinha bífida, trissomia 13, 2 casos de síndrome de Down, pé equinovaro, lábio leporino, arrinencefalia, síndrome de Zellweger e múltiplas malformações não especificadas.(97) Assim, o uso de quinagolida não demonstra ser seguro durante a gravidez.

Apesar destes dados exibirem apenas segurança no uso de bromocriptina e cabergolina durante a gestação, é importante realçar os resultados de Hurault-Delarue *et al*, que relataram algumas consequências adversas com o uso de agonistas da dopamina.(98) Neste estudo foi usada uma coorte de 57408 grávidas, em que 183 (0,3%) foram expostas a pelo menos um agonista dopaminérgico (bromocriptina, cabergolina, lisurida, quinagolida, piribedil e ropinirole) nalgum momento da gravidez (75% no primeiro trimestre) e 366 formaram o grupo controlo.(98) A bromocriptina foi o agonista da dopamina prescrito com maior frequência, seguido da cabergolina e da quinagolida. A exposição a estes fármacos foi associada a um aumento do risco de parto prematuro e de perda fetal, sem aumento significativo de malformações fetais e baixo peso ao nascer e sem diferenças no desenvolvimento psicomotor aos 9 e 24 meses, quando comparados com o grupo controlo.(98) Estes resultados foram semelhantes, independentemente do tipo de agonista de dopamina usado. Além disso, Cheng *et al*. documentou uma maior incidência de recém-nascidos macrossómicos em grávidas com acromegalia tratadas com agonistas da dopamina.(38)

Devido a estes dados limitados e controversos, está recomendada a suspensão de qualquer categoria de agonistas da dopamina durante a gestação.

6.2 Análogos da Somatostatina

Os análogos da somatostatina (AS) podem ser classificados em AS de primeira geração (octreotido e lanreotido) e de segunda geração (pasireotido).(99)

Existem cinco tipos de recetores de somatostatina conhecidos. Os AS têm maior afinidade para os recetores tipo 2 e 5, que são os expressos, maioritariamente, pelos adenomas somatotrofos.(100) Estes fármacos, ao ligarem-se a estes recetores, provocam uma supressão da secreção de GH pelo tumor,(100) sendo eficazes no controlo do tamanho tumoral e nos níveis de GH/IGF1 em doentes com acromegalia não grávidas.(2) Além disso, o octreotido é eficaz no alívio das cefaleias associadas a adenomas hipofisários somatotrofos e lactotrofos.(101) As possíveis explicações para este efeito analgésico incluem, para além da redução da lesão ocupante de espaço, inibição da libertação de substância P no corno dorsal medular e no núcleo trigeminal e, supressão da secreção de peptídeos álgicos

produzidos pelo tumor hipofisário, por interferência nas ações dos peptídeos analgésicos endógenos.(101)

Estudos em modelos animais demonstraram que a administração de AS durante a gravidez em doses até 1 mg/kg/dia, não se associou a efeitos deletérios nos fetos.(99) Ocorreu apenas uma ligeira desaceleração transitória do crescimento fisiológico em alguns fetos animais, mas tal foi atribuído à inibição da GH, devido a doses excessivas destes fármacos.(99)

Estudos em humanos demonstraram a existência de recetores da somatostatina no tecido placentário (66, 102) e passagem transplacentária dos AS por difusão passiva.(66, 102-104) Deste modo, estes fármacos podem, teoricamente, afetar o desenvolvimento dos tecidos fetais, especialmente do cérebro, onde há maior concentração destes recetores.(3) No entanto, a maioria dos recetores da somatostatina presentes na placenta são do tipo 4, apresentando uma baixa afinidade para os AS e, podendo indicar segurança no seu uso para o feto.(105) Apesar disso, os AS são péptidos vasoativos, podendo induzir uma diminuição do fluxo sanguíneo esplâncnico e uterino, resultando na modificação das trocas materno-fetais e, conseqüente prejuízo do crescimento fetal.(66)

A revisão de literatura documentou algumas dezenas de casos de mulheres tratadas com AS de primeira geração durante a gravidez, usando: octreotido de ação curta subcutâneo (22, 23, 26, 31, 48, 49, 51, 65, 66, 106-109) diariamente em doses de 300-600µg até 1200-2400µg numa mulher; octreotido de longa duração de ação (octreotido LAR) (16, 23, 27-30, 32-36, 38, 51, 103) na dose mensal de 20-30mg; e lanreotido (25, 32, 33, 36, 50, 63, 64, 110, 111) 30mg a cada 14 dias ou 60-120mg a cada 28 dias. A maioria destes estudos mostraram que os AS de primeira geração são geralmente eficazes e seguros durante a gravidez, (23, 65, 66) não se registando aumento da incidência de complicações maternas.(99) No entanto, foram relatadas algumas conseqüências deletérias do ponto de vista fetal, nomeadamente: um caso de diminuição do fluxo sanguíneo da artéria uterina aquando da toma de octreotido de ação curta, na dose de 1200-2400 µg/dia (66); um caso de restrição do crescimento fetal aquando da toma de octreotido LAR 20mg/mês que normalizou quando se reduziu a sua dose para 10mg/mês (103); um caso de estenose uretral num recém-nascido de uma mãe com DM tratada com octreotido LAR dose 30mg/mês, suspenso às 16 semanas de gestação (23) e três partos prematuros (8, 23, 51). Em relação às alterações da antropometria neonatal, os dados disponíveis não são consensuais, dado alguns estudos relatarem aumento do risco de microssomia e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional,(33, 38, 51, 103, 106) enquanto outros referem aumento do risco de macrossomia e grandes para a idade gestacional.(25, 31, 32, 35, 48, 51, 108) Não se verificou impacto no desenvolvimento pós-natal.(65, 66, 103)

Em relação à toma de AS de segunda geração durante a gestação de mulheres com acromegalia, existem, apenas, dois casos documentados.(23, 63) No primeiro caso, a grávida foi exposta a pasireotido de longa duração de ação 60mg a cada 28 dias, tendo apresentado um abortamento espontâneo às 20 semanas de gestação. No entanto, esta doente tinha antecedentes de irregularidades menstruais e uma história obstétrica de 2 abortamentos espontâneos.(23) Com estes antecedentes não podemos afirmar que o uso do pasireotido foi o responsável por este evento adverso. No segundo caso, a mulher engravidou com acromegalia não controlada sob pasireotido, em dose não especificada, tendo suspenso o fármaco após o diagnóstico da gravidez.(63) Não foram registadas complicações maternas ou fetais e a doente teve um recém-nascido de termo saudável.

Devido aos dados limitados que documentam a segurança dos AS, está recomendado que as formulações de longa duração de ação sejam descontinuadas se a gravidez for considerada, devendo fazer-se uma contraceção eficaz enquanto estes fármacos são administrados.(2) A administração subcutânea de octreotido de curta duração de ação pode ser utilizada para controlo da doença enquanto se aguarda a conceção.(2)

6.3 Antagonistas dos Recetores da GH

O pegvisomant é o único fármaco da classe dos antagonista dos recetores da GH, sendo, atualmente, a terapêutica médica mais recente e eficaz para a acromegalia,(53) com normalização dos níveis de IGF1 em 97% dos doentes, em dose máxima de 40 mg/dia.(112) Além disso, ao contrário dos análogos da somatostatina, o pegvisomant demonstrou ter efeitos benéficos no metabolismo da glicose, uma vez que melhora a sensibilidade à insulina e a taxa de produção de glicose endógena e, parece diminuir os níveis noturnos de ácidos gordos livres.(113) Assim, o seu uso tem particular indicação na acromegalia resistente à terapêutica com análogos da somatostatina,(68) sobretudo se coexistir com DM não controlada ou agravamento da hiperglicemia, dado permitir melhorar simultaneamente o controlo bioquímico e o metabolismo da glicose.(114)

Estudos em modelos animais não demonstraram efeitos teratogénicos com o uso deste fármaco durante a gestação em doses subcutâneas de 1, 3 e 10 mg/kg/dia.(115) Foi registado apenas um aumento ligeiro na incidência de perda embrionária pós-implantação, na dose de 10 mg/kg/dia. No entanto, é importante referir que esta é uma quantidade 10 vezes superior à dose terapêutica máxima, e que os estudos em modelos animais nem sempre são preditivos da resposta dos humanos aos fármacos.(115)

Existem poucos casos relatados na literatura de mulheres que administraram pegvisomant durante a gravidez. Brian *et al.* (69) apresentou um caso de uma mulher com acromegalia que manteve o pegvisomant em dose 25 mg/kg/dia durante toda a gestação. A gravidez decorreu

sem intercorrências, tendo resultando um recém-nascido de termo saudável, com desenvolvimento pós-natal normal aos 6 meses. Além disso, os autores recolheram amostras de sangue materno, cordão umbilical e leite materno, de modo a avaliar os níveis de pegvisomant. Os níveis maternos foram consistentes com a dose diária administrada, e não se registou aumento dos níveis de pegvisomant no feto e no leite materno.(69) Estes dados parecem sugerir que a passagem transplacentária deste fármaco é mínima ou mesmo ausente, com concentrações altamente improváveis de provocar efeitos farmacodinâmicos no feto, e que o pegvisomant não é secretado em concentrações significativas no leite materno.(74) Um estudo de van der Lely *et al.* que teve em conta os registos do Banco de Dados de Segurança Global da Pfizer, documentou 27 gestações em mulheres expostas ao pegvisomant numa dose média de 15,3 mg/dia, incluindo 3 casos em que este fármaco foi continuado durante toda a gravidez, numa dose média de 12,1 mg/dia.(116) Embora o uso do pegvisomant não tenha sido associado a complicações fetais, muitos dos casos apresentavam dados incompletos e pode ter ocorrido subnotificação, o que impede a correta interpretação dos resultados.(116) Guarda *et al.*(68) relatou, também, um caso de uma mulher que engravidou espontaneamente sob terapêutica com pegvisomant 10 mg/dia, tendo suspenso às 4 semanas de gestação. Não houve complicações maternas ou fetais no decurso da gravidez e a mulher teve um recém-nascido saudável às 37 semanas de gestação, sem malformações ou alterações do desenvolvimento até aos 5 anos.(68)

Existem também casos registados de reprodução assistida em mulheres com acromegalia ativa tratadas com pegvisomant.(68, 115) O primeiro caso foi documentado por Qureshi *et al.*, que descreveu uma mulher com acromegalia tratada com pegvisomant 20 mg/dia, tendo engravidado após fertilização *in vitro* (FIV).(115) O fármaco foi mantido até às 2 semanas após a transferência embrionária e a gravidez foi complicada com DG e deterioração dos campos visuais devido ao aumento fisiológico da hipófise, sem aumento do volume tumoral. Foi realizada uma cesariana eletiva às 32 semanas de gestação, tendo nascido uma criança saudável.(115) Guarda *et al.* revelou mais dois casos de mulheres com acromegalia tratadas com pegvisomant que conseguiram engravidar por intermédio de FIV.(68) No primeiro caso, a mulher teve duas gestações após o diagnóstico de acromegalia. Na primeira gravidez, o pegvisomant, dose 10 mg/dia via subcutânea, foi interrompido 3 dias antes da transferência embrionária e não se registaram complicações durante a gravidez, nem anomalias do desenvolvimento fetal. A doente foi submetida a cesariana às 39 semanas de gestação e teve um recém-nascido saudável. Na segunda gravidez, o pegvisomant 40 mg a cada 3 dias, foi suspenso 2 semanas antes da transferência embrionária. Verificou-se o desenvolvimento de DG, mas não foram detetadas anomalias fetais, tendo nascido, por cesariana, uma criança saudável às 39 semanas de gestação. Ambos os filhos apresentaram um desenvolvimento normal aos 2 anos e 2,5 meses, respetivamente. No segundo caso, a doente encontrava-se

sob terapêutica médica combinada com AS e pegvisomant e realizou FIV, tendo interrompido a medicação após o diagnóstico de uma gravidez gemelar. A grávida desenvolveu DG que foi tratada com terapêutica médica nutricional. Não se verificaram complicações fetais e foi realizada uma cesariana às 37 semanas, com o parto de dois gémeos saudáveis.(68)

Apesar da maioria dos estudos demonstrarem segurança na utilização de antagonistas dos recetores da GH, não há dados suficientes para recomendar o seu uso durante a gravidez, exceto, quando absolutamente necessário para controlo da acromegalia.(114)

6.4 Cirurgia Transesfenoidal

A cirurgia transesfenoidal, quando realizada durante o primeiro trimestre de gravidez, está associada a um aumento da incidência de abortamentos espontâneos e de malformações congénitas, devido ao risco anestésico.(6, 117) No terceiro trimestre, sobretudo após as 34 semanas de gestação, o parto de emergência deve ser considerado como primeira opção, de modo a minimizar as complicações fetais.(117)

Assim, quando necessária, a cirurgia transesfenoidal deve ser realizada, preferencialmente, no segundo trimestre da gravidez, pois neste período não parece estar associada a um aumento da incidência de complicações materno-fetais.(3, 87) Contudo, é necessário ter em conta que este procedimento apresenta um pequeno risco de hipopituitarismo de novo (13%) e de diabetes insípida permanente (2%).(118)

6.5 Radioterapia Hipofisária

Foi relatado apenas um caso de radioterapia hipofisária durante o primeiro trimestre de gravidez numa mulher que mantinha acromegalia, após duas cirurgias transesfenoidais. A gravidez era desconhecida no momento em que se iniciou a radioterapia, sendo que esta terapêutica teve uma duração de 6 semanas com dose total de 51 Gy, tendo terminado às 14 semanas de gestação.(31) Não foram registadas malformações congénitas. Contudo, a radioterapia de adenomas somatotrofos está contraindicada durante a gravidez.

CONCLUSÃO

Os avanços na terapêutica da acromegalia permitiram melhorar a fertilidade e, conseqüentemente, a gravidez tornou-se mais frequente em mulheres com esta patologia.

Embora esteja recomendado o controlo do tamanho tumoral e da hipersecreção hormonal em preconceção para garantir os melhores resultados, a gravidez é geralmente segura do ponto de vista materno e fetal.

O diagnóstico da acromegalia durante a gravidez constitui um desafio, visto que os níveis de IGF1, GHh e GHp são variáveis e a maioria dos testes não tem especificidade para distinguir as duas isoformas da GH. Assim, recomenda-se que o diagnóstico de acromegalia seja feito no pós-parto, dado já não existir interferência da GHp.

A acromegalia na gravidez apresenta um risco teórico de diminuição da tolerância à glicose, diabetes mellitus, hipertensão arterial e pré-eclâmpsia. Estas possíveis complicações metabólicas e cardiovasculares podem ter efeitos materno-fetais potencialmente deletérios. Apesar destes eventos serem raros e parecerem estar mais frequentemente associados à hipersecreção de GH/IGF1 não controlada em preconceção, todas as doentes devem manter uma vigilância clínica regular durante a gravidez, de modo a deteta-los e trata-los precocemente. Os sintomas compressivos relacionados com o aumento do volume tumoral, necessitam, também, de ser vigiados, com realização de campimetria em cada trimestre ou mensalmente (dependendo do tamanho tumoral e da duração da terapêutica médica), e de um exame de imagem hipofisário, caso haja sintomas compressivos ou de apoplexia hipofisária.

A amamentação em mulheres com acromegalia não foi associada ao agravamento da doença ou a complicações neonatais. Assim, o aleitamento materno não se encontra contraindicado, exceto se estas doentes se encontrarem sob terapêutica médica, uma vez que os dados de segurança ainda são limitados. Em relação à via de parto, a acromegalia não é motivo, por si só, para recomendar uma cesariana. Deste modo, caso não hajam alterações maternas ou fetais que impossibilitem a sua realização, a via vaginal deve ser considerada como primeira opção.

Os dados de segurança sobre o uso da terapêutica médica na acromegalia durante a gestação são limitados. Por esse motivo, não está recomendada a sua utilização durante a gravidez. Apesar da sua suspensão, o controlo clínico e bioquímico tende a melhorar e o risco de expansão tumoral sintomática é raro. Contudo, caso seja imperativa a sua utilização, a reintrodução da terapêutica médica deve ser considerada e acompanhada por uma monitorização apertada do desenvolvimento fetal. Normalmente, reinicia-se o tratamento com agonistas da dopamina, uma vez que o surgimento dos sintomas compressivos pode ser

devido ao aumento fisiológico da hipófise. Se o surgimento destes sintomas estiver relacionado com o crescimento do adenoma somatotrofo, está recomendado o início da terapêutica com análogos da somatostatina. Se houver resistência a estes fármacos, os antagonistas dos recetores da GH devem ser considerados. Quando ocorre progressão da doença sob terapêutica médica, a cirurgia transesfenoidal pode ser considerada, idealmente no 2º trimestre de gravidez.

REFERÊNCIAS

1. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P. Acromegaly. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:197-219.
2. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-51.
3. Huang W, Molitch ME. Pituitary Tumors in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):569-81.
4. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):505-18.
5. Grynberg MI, Salenave S, Young J, Chanson P. Female Gonadal Function before and after Treatment of Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(10):4518-25.
6. Chanson P, Vialon M, Caron P. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(2):85-96.
7. Caron P. Acromegaly and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011;72(4):282-6.
8. Hannon AM, O'Shea T, Thompson CA, Hannon MJ, Dineen R, Khattak A, et al. Pregnancy in acromegaly is safe and is associated with improvements in IGF-1 concentrations. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):K21-k9.
9. Vialon M, Grunenwald S, Mouly C, Vezzosi D, Bennet A, Gourdy P, et al. Gestational diabetes and acromegaly: Single-centre experience of 14 pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(6):805-9.
10. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):R1-r12.
11. Junnila RK, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Pitfalls of insulin-like growth factor-i and growth hormone assays. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):27-34.
12. Baumann GP. Growth hormone doping in sports: a critical review of use and detection strategies. *Endocr Rev*. 2012;33(2):155-86.
13. Fuglsang J, Ovesen P. Aspects of placental growth hormone physiology. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16(2):67-85.
14. Eriksson L, Frankenne F, Edèn S, Hennen G, Von Schoultz B. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy--lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(8):949-53.

15. Persechini ML, Gennero I, Grunenwald S, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. Decreased IGF-1 concentration during the first trimester of pregnancy in women with normal somatotroph function. *Pituitary*. 2015;18(4):461-4.
16. Wiesli P, Zwimpfer C, Zapf J, Schmid C. Pregnancy-induced changes in insulin-like growth factor I (IGF-I), insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3), and acid-labile subunit (ALS) in patients with growth hormone (GH) deficiency and excess. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(8):900-5.
17. Verhaeghe J. Does the physiological acromegaly of pregnancy benefit the fetus? *Gynecol Obstet Invest*. 2008;66(4):217-26.
18. Beckers A, Stevenaert A, Foidart JM, Hennen G, Frankenne F. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(3):725-31.
19. Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 7. England2011. p. 301-10.
20. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med*. 1994;121(7):473-7.
21. O'Herlihy C. Pregnancy in an acromegalic after bromocriptine therapy. *Ir J Med Sci*. 1980;149(7):281-2.
22. Montini M, Pagani G, Gianola D, Pagani MD, Piolini R, Camboni MG. Acromegaly and primary amenorrhea: ovulation and pregnancy induced by SMS 201-995 and bromocriptine. *J Endocrinol Invest*. 1990;13(2):193.
23. Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, Medvedovsky V, Akirov A, Duarte FH, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(6):896-907.
24. Muhammad A, Neggers SJ, van der Lely AJ. Pregnancy and acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):179-84.
25. Lau SL, McGrath S, Evain-Brion D, Smith R. Clinical and biochemical improvement in acromegaly during pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(3):255-61.
26. Shimatsu A, Usui T, Tagami T, Kuzuya H, Takahashi JA. Suppressed levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 during successful pregnancy in persistent acromegaly. *Endocr J*. 2010;57(6):551-3.
27. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):279-84.
28. Kasuki L, Neto LV, Takiya CM, Gadelha MR. Growth of an aggressive tumor during pregnancy in an acromegalic patient. *Endocr J*. 2012;59(4):313-9.

29. Serri O, Lanoie G. Successful Pregnancy in a Woman With Acromegaly Treated With Octreotide Long-acting Release. *The Endocrinologist*. 2003;13(1):17-9.
30. Takano T, Saito J, Soyama A, Ito H, Iizuka T, Yoshida T, et al. Normal delivery following an uneventful pregnancy in a Japanese acromegalic patient after discontinuation of octreotide long acting release formulation at an early phase of pregnancy. *Endocr J*. 2006;53(2):209-12.
31. Hierl T, Ziegler R, Kasperk C. Pregnancy in persistent acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 53. England2000. p. 262-3.
32. Persechini ML, Gennero I, Grunenwald S, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. [Acromegaly and pregnancy: report of six new cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014;43(9):704-12.
33. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4680-7.
34. Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, Kasuki L, Musolino N, Vieira JG, et al. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(2):301-10.
35. Assal A, Malcolm J, Lochnan H, Keely E. Preconception counselling for women with acromegaly: More questions than answers. *Obstet Med*. 2016;9(1):9-14.
36. Haliloglu O, Dogangun B, Ozcabi B, Kural HU, Keskin FE, Ozkaya HM, et al. General health status and intelligence scores of children of mothers with acromegaly do not differ from those of healthy mothers. *Pituitary*. 2016;19(4):391-8.
37. Fernández A, Noval S, De La Calle M, Pérez Álvarez M, Alvarez Escolá C. [Management of acromegaly in pregnancy: case report and literature review]. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(2):102-5.
38. Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA, Al-Agha R, Pivonello R, Colao A, et al. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(2):264-71.
39. Okada Y, Morimoto I, Ejima K, Yoshida K, Kashimura M, Fujihira T, et al. A case of active acromegalic woman with a marked increase in serum insulin-like growth factor-1 levels after delivery. *Endocr J*. 1997;44(1):117-20.
40. Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev*. 2004;25(5):693-721.
41. Stone JC, Clark J, Cuneo R, Russell AW, Doi SA. Estrogen and selective estrogen receptor modulators (SERMs) for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of published observational studies. *Pituitary*. 2014;17(3):284-95.

42. Bellantoni MF, Vittone J, Campfield AT, Bass KM, Harman SM, Blackman MR. Effects of oral versus transdermal estrogen on the growth hormone/insulin-like growth factor I axis in younger and older postmenopausal women: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):2848-53.
43. Dawson-Hughes B, Stern D, Goldman J, Reichlin S. Regulation of growth hormone and somatomedin-C secretion in postmenopausal women: effect of physiological estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(2):424-32.
44. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Sjogren K, Watts CK, Low TH, et al. Estrogen inhibits GH signaling by suppressing GH-induced JAK2 phosphorylation, an effect mediated by SOCS-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(3):1016-21.
45. Obuobie K, Mullik V, Jones C, John R, Rees AE, Davies JS, et al. McCune-Albright syndrome: growth hormone dynamics in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2456-8.
46. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(1):99-116, vi.
47. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med.* 1988;85(2):217-20.
48. Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):2777-81.
49. Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):727-31.
50. Ben Salem Hachmi L, Kammoun I, Bouzid C, Smida H, Nagi S, Turki Z, et al. [Management of acromegaly in pregnant woman]. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010;71(1):60-3.
51. Karaca Z, Yarman S, Ozbas I, Kadioglu P, Akturk M, Kilicli F, et al. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):129-41.
52. Dias ML, Vieira JG, Abucham J. Detecting and solving the interference of pregnancy serum, in a GH immunometric assay. *Growth Horm IGF Res.* 2013;23(1-2):13-8.
53. Cheng V, Faiman C, Kennedy L, Khoury F, Hatipoglu B, Weil R, et al. Pregnancy and acromegaly: a review. *Pituitary.* 2012;15(1):59-63.
54. Lunardi P, Rizzo A, Missori P, Fraioli B. Pituitary apoplexy in an acromegalic woman operated on during pregnancy by transphenoidal approach. *Int J Gynaecol Obstet.* 1991;34(1):71-4.

55. Iwai H, Ito H, Ri S, Harada T, Hirota N, Yamauchi T, et al. Type 1 diabetes associated with asymptomatic acromegaly successfully treated with surgery after pregnancy: a case report. *Endocr J*. 2005;52(4):413-20.
56. Laway BA. Pregnancy in acromegaly. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(6):267-72.
57. Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30(2):152-77.
58. Giustina A, Berardelli R, Gazzaruso C, Mazziotti G. Insulin and GH-IGF-I axis: endocrine pacer or endocrine disruptor? *Acta Diabetol*. 2015;52(3):433-43.
59. Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, Giustina A, Chanson P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 2014;35(2):234-81.
60. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):470-6.
61. Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, Audibert F, Girard I, Shatenstein B, et al. Maternal and fetal IGF-I and IGF-II levels, fetal growth, and gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1720-8.
62. Gatzk Arruda AC, Outuki G, Dias MA, Carrilho AJF, Mazzuco TL. Successful Pregnancies in an Acromegalic Woman After Non-Radical Pituitary Adenectomy for Somatotropinoma. *J Endocr Soc*. 2021;5(Suppl 1):A612.
63. Burcea IF, Dusceac R, Baciuc I, Capatina C, Niculescu D, Poiana C. SAT-267 Pregnancy in Acromegaly: Report of Five Cases. *J Endocr Soc*. 2020;4(Suppl 1).
64. Teltayev D, Akshulakov S, Ryskeldiev N, Mustafin K, Vyacheslav L. Pregnancy in women after successful acromegaly treatment, including surgical removal of pituitary adenoma and postoperative therapy using lanreotide acetate. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(sup1):50-1.
65. Mikhail N. Octreotide treatment of acromegaly during pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 77. England 2002. p. 297-8.
66. Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB, Videau C, Menegazzo C, Milan G, et al. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(5):668-77.
67. Frohman L. Pituitary Tumors in Pregnancy. *The Endocrinologist*. 2001;11(5):399-406.
68. Guarda FJ, Gong W, Ghajar A, Guitelman M, Nachtigall LB. Preconception use of pegvisomant alone or as combination therapy for acromegaly: a case series and review of the literature. *Pituitary*. 2020;23(5):498-506.

69. Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, Weinzimer SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3374-7.
70. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11(6):787-800.
71. Choi J, Horner KA. Dopamine Agonists. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
72. Cooper O, Greenman Y. Dopamine Agonists for Pituitary Adenomas. *Frontiers in Endocrinology.* 2018;9(469).
73. Chanson P. Medical Treatment of Acromegaly with Dopamine Agonists or Somatostatin Analogs. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):50-8.
74. Bigazzi M, Ronga R, Lancranjan I, Ferraro S, Branconi F, Buzzoni P, et al. A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal, and amniotic compartments. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(1):9-12.
75. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):R205-13.
76. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol.* 2002;16(6):791-3.
77. Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(1):66-71.
78. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr.* 1987;65(17):823-7.
79. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(8):935-8.
80. Canales ES, García IC, Ruíz JE, Zárate A. Bromocriptine as prophylactic therapy in prolactinoma during pregnancy. *Fertil Steril.* 1981;36(4):524-6.
81. Ruiz-Velasco V, Tolis G. Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertil Steril.* 1984;41(6):793-805.
82. Krupp P MCRK. The safety aspects of infertility treatments. Program of the Second World Congress of Gynecology and Obstetrics; Rio de Janeiro, Brazil 1988. p. 9.

83. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res.* 1985;22(3):239-46.
84. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):885-96.
85. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. *Pituitary.* 2010;13(4):345-50.
86. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2672-9.
87. Koshy TG, Rajaratnam S, Mathews JE, Rajshekhar V. Acromegaly in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(6):1029-31.
88. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(2):236-42.
89. Domingue ME, Devuyst F, Alexopoulou O, Corvilain B, Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(5):642-8.
90. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, Grasso LF, Guerra E, Gasperi M, et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):372-9.
91. Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. Pregnancy and tumor outcomes in infertile women with macroprolactinoma on cabergoline therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(4):270-3.
92. Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS, et al. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76(11):747-56.
93. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Kirmeyer S, et al. Births: final data for 2007. *Natl Vital Stat Rep.* 2010;58(24):1-85.
94. Buelke-Sam J, Byrd RA, Johnson JA, Tizzano JP, Owen NV. Developmental toxicity of the dopamine agonist pergolide mesylate in CD-1 mice. I: Gestational exposure. *Neurotoxicol Teratol.* 1991;13(3):283-95.
95. De Mari M, Zenzola A, Lamberti P. Antiparkinsonian treatment in pregnancy. *Mov Disord.* 17. United States 2002. p. 428-9.
96. Acharya, V. Review of pregnancy reports in patients on pergolide treatment. In: Eli, CoL, editors. Indianapolis (IN) 2004.

97. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf.* 1996;14(4):228-38.
98. Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Beau AB, Lacroix I, Damase-Michel C. Pregnancy outcome in women exposed to dopamine agonists during pregnancy: a pharmacoepidemiology study in EFEMERIS database. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(2):263-70.
99. Vialon M, Grunenwald S, Mouly C, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. First-generation somatostatin receptor ligands and pregnancy: lesson from women with acromegaly. *Endocrine.* 2020;70(2):396-403.
100. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3013-8.
101. Williams G, Ball JA, Lawson RA, Joplin GF, Bloom SR, Maskill MR. Analgesic effect of somatostatin analogue (octreotide) in headache associated with pituitary tumours. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6592):247-8.
102. Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L, Simonetta C, Bayard F. Successful pregnancy in an infertile woman with a thyrotropin-secreting macroadenoma treated with somatostatin analog (octreotide). *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1164-8.
103. Fassnacht M, Capeller B, Arlt W, Steck T, Allolio B. Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(3):411-5.
104. Boulanger C, Vezzosi D, Bennet A, Lorenzini F, Fauvel J, Caron P. Normal pregnancy in a woman with nesidioblastosis treated with somatostatin analog octreotide. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(5):465-70.
105. Caron P, Buscaill L, Beckers A, Estève JP, Igout A, Hennen G, et al. Expression of somatostatin receptor SST4 in human placenta and absence of octreotide effect on human placental growth hormone concentration during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3771-6.
106. Landolt AM, Schmid J, Wimpfheimer C, Karlsson ER, Boerlin V. Successful pregnancy in a previously infertile woman treated with SMS-201-995 for acromegaly. *N Engl J Med.* 1989;320(10):671-2.
107. Mozas J, Ocón E, López de la Torre M, Suárez AM, Miranda JA, Herruzo AJ. Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with somatostatin analog (octreotide) prior to surgical resection. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 1999;65(1):71-3.
108. Neal JM. Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide. *Endocr Pract.* 2000;6(2):148-50.

109. Takeuchi K, Funakoshi T, Oomori S, Maruo T. Successful pregnancy in an acromegalic women treated with octreotide. *Obstet Gynecol.* 1999;93(5 Pt 2):848.
110. Sánchez R, Boix E, del Pino Navarro M, Picó A. [Pregnancy in an acromegalic patient treated with lanreotide and bromocriptin]. *Med Clin (Barc).* 1999;113(5):198.
111. de Menis E, Billeci D, Marton E, Gussoni G. Uneventful pregnancy in an acromegalic patient treated with slow-release lanreotide: a case report. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1489.
112. 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(9295):1754-9.
113. Higham CE, Rowles S, Russell-Jones D, Umpleby AM, Trainer PJ. Pegvisomant improves insulin sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2459-63.
114. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavo S, Colao A, De Marinis L, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(6):577-89.
115. Qureshi A, Kalu E, Ramanathan G, Bano G, Croucher C, Panahloo A. IVF/ICSI in a woman with active acromegaly: successful outcome following treatment with pegvisomant. *J Assist Reprod Genet.* 2006;23(11-12):439-42.
116. van der Lely AJ, Gomez R, Heissler JF, Åkerblad AC, Jönsson P, Camacho-Hübner C, et al. Pregnancy in acromegaly patients treated with pegvisomant. *Endocrine.* 2015;49(3):769-73.
117. Chowdhury T, Chowdhury M, Schaller B, Cappellani RB, Daya J. Perioperative considerations for neurosurgical procedures in the gravid patient: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth.* 2013;60(11):1139-55.
118. Carvalho P, Lau E, Carvalho D. Surgery induced hypopituitarism in acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis of the results. *Pituitary.* 2015;18(6):844-60.

