



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL

MARÍLIA CAVALCANTI DA TRINDADE

RELAÇÃO ENTRE O USO CRÔNICO DE CABERGOLINA E O
DESENVOLVIMENTO DE VALVULOPATIA CARDÍACA NA ACROMEGALIA

FORTALEZA/CE

2025

MARÍLIA CAVALCANTI DA TRINDADE

RELAÇÃO ENTRE O USO CRÔNICO DE CABERGOLINA E O
DESENVOLVIMENTO DE VALVULOPATIA CARDÍACA NA ACROMEGALIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.

FORTALEZA/CE

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

T753r Trindade, Marília Cavalcanti da.

Relação entre o uso crônico de cabergolina e o desenvolvimento de valvulopatia cardíaca na acromegalia / Marília Cavalcanti da Trindade. – 2025.

47 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Fortaleza, 2025.

Orientação: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.

1. acromegalia. 2. cabergolina. 3. doença das valvas cardíacas. 4. ecocardiografia. I. Título.

CDD 610

MARÍLIA CAVALCANTI DA TRINDADE

RELAÇÃO ENTRE O USO CRÔNICO DE CABERGOLINA E O
DESENVOLVIMENTO DE VALVULOPATIA CARDÍACA NA ACROMEGALIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Translacional.

Aprovada em: 24/09/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Ana Karina de Melo Bezerra Sodré
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof. Dr. Eduardo Arrais Rocha
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e pela minha saúde.

Ao Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins, por acreditar em mim nos momentos mais desafiadores, orientar com excelência e entusiasmo e ser exemplo de empatia e gentileza.

À Dra. Márcia Carneiro e à Dra. Ana Gardênia, pela dedicação e pela constante disponibilidade em me ensinar.

À Ludmila, pela delicadeza em permitir que eu desse continuidade à sua pesquisa.

Aos professores da minha banca, Profa. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute e Prof. Dr. Eduardo Arrais Rocha e Profa. Dra. Ana Karina de Melo Bezerra Sodré pelas valiosas contribuições e sugestões.

Aos funcionários da Endocrinologia e do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, especialmente Lidiane, Jesus e Alfredo, e aos integrantes do NPDM, Ludilene e Fábila, pelo apoio em todas as etapas desta pós-graduação.

Aos professores do mestrado e colegas do grupo de pesquisa, pelas reflexões, ensinamentos e críticas construtivas. Aos amigos que me incentivaram e apoiaram nesta jornada.

Aos pacientes pela colaboração em cada etapa da pesquisa.

À Virgínia, cujo profissionalismo foi essencial para a conclusão desta tarefa árdua.

Aos meus pais, Marcos e Socorro, por serem minha fortaleza; à minha irmã Cris, por seu amor; e especialmente ao meu irmão Vítor, por me apoiar desde o início, só consegui chegar até aqui porque tive você ao meu lado.

E, por fim, aos meus filhos, Renato e Raul, que enchem meu coração de amor todos os dias e são minha maior motivação.

“As dificuldades passam, mas a gratidão permanece por aqueles que tornam a jornada possível”. Reflexão da autora, dedicada a todos que contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A cabergolina (CAB), agonista dopaminérgico derivado do ergot, é usada no tratamento de distúrbios endócrinos, como a acromegalia. Em doses elevadas, tem sido associada a lesões valvares cardíacas clinicamente significativas. Em pacientes com hiperprolactinemia, com uso de doses menores, o risco parece reduzido, embora não totalmente esclarecido. Na acromegalia, condição com alto risco intrínseco de valvulopatia, as evidências sobre o impacto do uso crônico de CAB no aparelho valvar são limitadas. **Objetivos:** A pesquisa avaliou a frequência e a gravidade de lesão valvar cardíaca em pacientes com acromegalia submetidos a tratamento com CAB por um período prolongado. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte prospectiva histórica envolvendo 31 pacientes com acromegalia. Os participantes foram divididos entre usuários atuais ou prévios de CAB (n=24) e nunca usuários (n=7). Todos foram submetidos a avaliação clínica e ecocardiográfica para identificar alterações valvares funcionais e morfológicas, além do cálculo da dose cumulativa de cabergolina. A análise estatística incluiu os testes de Mann-Whitney, qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, e o teste de McNemar para avaliar mudanças nas categorias entre 2013 e 2025, considerando-se $p < 0,05$ como significante. **Resultados:** A idade média dos participantes foi 58 ± 12 anos, com predomínio do sexo feminino (68%). O tempo médio de uso de CAB foi de 130 ± 52 meses, com mediana da dose cumulativa de 1.353 mg. Após 10 anos, não houve diferença significativa na frequência de qualquer grau de regurgitação valvar, passando de 38% para 57% nos usuários de CAB ($p = 0,134$) e de 14% para 71% em não usuários ($p = 0,134$), sem diferença entre os grupos ($p = 0,668$). Alterações morfológicas valvares aumentaram, sem significância estatística, de 43% para 67% nos usuários de CAB ($p = 0,074$) e de 29% para 57% em não usuários ($p = 0,617$); sem diferença entre os grupos ($p = 0,674$). **Conclusões:** O uso prolongado de CAB não se associou a aumento de valvulopatia cardíaca. As alterações valvares observadas foram leves e possivelmente relacionadas à própria acromegalia e ao envelhecimento. Os resultados reforçam que o uso de CAB como adjuvante no tratamento da acromegalia parece ser seguro quanto ao risco de valvulopatia cardíaca.

Palavras-chave: acromegalia; cabergolina; doença das valvas cardíacas; ecocardiografia.

ABSTRACT

Introduction: Cabergoline (CAB), a dopamine agonist derived from ergot, is used in the treatment of endocrine disorders such as acromegaly. At high doses, it has been associated with clinically significant cardiac valve lesions. In patients with hyperprolactinemia, who use lower doses, the risk appears reduced, although not fully clarified. In acromegaly, a condition with an intrinsically high risk of valvulopathy, evidence regarding the impact of chronic CAB use on the valvular apparatus remains limited. **Objectives:** This study evaluated the frequency and severity of cardiac valve lesions in patients with acromegaly undergoing long-term treatment with CAB. **Methods:** This was a historical prospective cohort study involving 31 patients with acromegaly. Participants were divided into current or past CAB users (n=24) and never users (n=7). All underwent clinical and echocardiographic evaluation to identify functional and morphological valvular alterations, as well as calculation of the cumulative cabergoline dose. Statistical analysis included Mann–Whitney, Pearson’s chi-square or Fisher’s exact tests, and McNemar’s test to assess category changes between 2013 and 2025, with $p < 0.05$ considered significant. **Results:** The mean age of participants was 58 ± 12 years, with a predominance of females (68%). The mean duration of CAB use was 130 ± 52 months, with a median cumulative dose of 1,353 mg. After 10 years, there was no significant difference in the frequency of any degree of valvular regurgitation, increasing from 38% to 57% among CAB users ($p = 0.134$) and from 14% to 71% among non-users ($p = 0.134$), with no difference between groups ($p = 0.668$). Morphological valvular changes increased, though not significantly, from 43% to 67% in CAB users ($p = 0.074$) and from 29% to 57% in non-users ($p = 0.617$), with no difference between groups ($p = 0.674$). **Conclusions:** Long-term CAB use was not associated with an increased incidence of cardiac valvulopathy. The observed valvular changes were mild and possibly related to acromegaly itself and aging. These findings support that the use of CAB as an adjuvant therapy in acromegaly appears safe regarding the risk of cardiac valvulopathy.

Keywords: acromegaly; cabergoline; heart valve disease; echocardiography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma do processo de inclusão e acompanhamento da coorte (2013–2024)	24
Gráfico 1 – Alterações na função valvar após 10 anos de seguimento em 21 paciente com acromegalia tratados com cabergolina e 7 pacientes sem uso de cabergolina.....	33
Gráfico 2 – Alterações na morfologia valvar após 10 anos de seguimento em 21 pacientes com acromegalia tratados com cabergolina e 7 pacientes sem uso de cabergolina	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos, parâmetros clínicos da acromegalia, fatores de risco cardiovascular, hipertrofia de VE e estado valvar em 31 pacientes com acromegalia do HUWC na segunda avaliação.....	30
Tabela 2 – Comparação da evolução do estado valvar entre a primeira e segunda avaliação ecocardiográfica em 21 pacientes em uso de cabergolina.....	31
Tabela 3 – Comparação da evolução das variáveis ecocardiográficas entre a primeira e segunda avaliação ecocardiográfica em 21 pacientes em uso de cabergolina.....	32
Tabela 4 – Alterações na função e morfologia valvar após 10 anos de seguimento em 21 pacientes com acromegalia tratados com cabergolina e 7 pacientes sem uso de cabergolina	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Agonista dopaminérgico
AE	Átrio esquerdo
ASC	Área de superfície corporal
CAB	Cabergolina
DDVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DP	Doença de Parkinson
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GH	Hormônio de crescimento
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IGF 1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
LSN	Limite superior da normalidade
2D	Bidimensional
5-HT2B	5 Hydroxytryptamine receptor 2B (receptor de serotonina 2B)
RT	Regurgitação Tricúspide
VE	Ventrículo esquerdo
VDVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Problema de pesquisa	14
2	OBJETIVOS	15
2.1	Geral	15
2.2	Específicos	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
4	MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1	Desenho do estudo	23
4.2	Dados demográficos, variáveis clínicas e comorbidades	24
4.3	Ecocardiograma	25
4.4	Aspectos éticos	26
4.5	Análise estatística	27
4.6	Critérios de Inclusão	27
4.7	Critérios de Exclusão	28
5	RESULTADOS	29
6	DISCUSSÃO	35
7	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40
	ANEXO A – COEFICIENTE KAPPA DE COHEN ENTRE DOIS ECOCARDIOGRAFISTAS PARA VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS ..	47

1 INTRODUÇÃO

A cabergolina, um agonista dopaminérgico (AD) derivado do ergot, é amplamente utilizada no tratamento da hiperprolactinemia (Melmed *et al.*, 2011) e como terapia adjuvante na acromegalia (Shimon, 2024). Alta potência, boa tolerabilidade e longa meia-vida sustentam seu uso clínico (Kuhn; Chanson 2017). Entretanto, doses elevadas, como as empregadas na doença de Parkinson, foram associadas a valvulopatias cardíacas clinicamente relevantes, levantando preocupações quanto à segurança do fármaco em uso prolongado (Simonis *et al.*, 2007).

Na hiperprolactinemia, onde a dose habitual é menor que 2 mg por semana, a maioria dos estudos sugere baixo risco de valvulopatia clinicamente significativa (Auriemma *et al.*, 2015). Contudo, grande parte dessas evidências provém de estudos caso-controle, com amostras pequenas, acompanhamento limitado e ausência de avaliação ecocardiográfica padronizada, além da escassez de investigações com doses cumulativas mais elevadas, fator determinante para compreender a relação dose-resposta (Stiles *et al.*, 2018).

Na acromegalia, a experiência é ainda mais restrita. Embora as doses semanais sejam superiores às da hiperprolactinemia, média de 3,5 mg por semana (Sandret *et al.*, 2011), ainda permanecem bem abaixo das utilizadas na Doença de Parkinson (Zanettini *et al.*, 2007). A exposição cumulativa, no entanto, pode ser considerável, dado o uso prolongado. Estudos disponíveis, como os de Lafeber *et al.* (2010) e Maione *et al.* (2012), não identificaram associação entre cabergolina e lesões valvares clinicamente significativas, mas foram limitados por amostras reduzidas e tempo de exposição relativamente curto, possivelmente insuficiente para evidenciar efeitos cumulativos (Lafeber *et al.*, 2010; Maione *et al.*, 2012).

Considerando o risco intrínseco de disfunções valvares cardíacas na acromegalia (Kamenický *et al.*, 2021; Sherin *et al.*, 2024), a incerteza quanto ao efeito das doses de cabergolina em doenças endócrinas e as limitações da literatura disponível, evidencia-se a necessidade de investigações mais robustas. A alta prevalência de valvulopatia, especialmente regurgitação mitral e aórtica, está diretamente relacionada à duração e controle da doença (Colao *et al.*, 2003; Pereira *et al.*, 2004). Dessa forma, recomenda-se o rastreamento ecocardiográfico periódico, sobretudo em pacientes com doença de longa evolução ou controle inadequado,

visando a detecção precoce de alterações valvares (Melmed *et al.*, 2025). Esse contexto reforça a importância do acompanhamento e da avaliação dos possíveis efeitos da cabergolina sobre o aparelho valvar cardíaco nessa população.

O objetivo deste estudo é avaliar, por meio de ecocardiografia, o impacto do uso crônico de cabergolina sobre o aparelho valvar em pacientes com acromegalia, comparando-os a um grupo sem uso de cabergolina. Pretende-se determinar a frequência de alterações valvares, correlacionar a dose cumulativa do fármaco com a presença e gravidade das lesões e descrever suas características morfológicas, contribuindo para a compreensão da segurança cardiovascular da cabergolina em longo prazo e para orientar estratégias de monitoramento clínico.

1.1 Problema de pesquisa

Existe associação entre o uso de cabergolina, em doses cumulativas mais elevadas e por tempo prolongado, e o desenvolvimento de alterações valvares cardíacas em pacientes com acromegalia.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Investigar a frequência, gravidade e a evolução da lesão valvar cardíaca em pacientes com acromegalia submetidos a tratamento contínuo com cabergolina (CAB) por um longo período de seguimento.

2.2 Específicos

- 1) Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com acromegalia acompanhado no Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio (idade, sexo, raça);
- 2) Descrever as características clínicas dos pacientes (tempo de diagnóstico, medicações em uso, realização de cirurgia transesfenoidal/radioterapia para tratamento da patologia, controle bioquímico e status de remissão da doença);
- 3) Descrever a prevalência de risco cardiovascular (presença de dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e obesidade).

3 REVISÃO DA LITERATURA

A relação entre o uso de agonistas dopaminérgicos derivados do ergot, especialmente a cabergolina, e a ocorrência de valvulopatia cardíaca em pacientes com doença de Parkinson (DP) está bem estabelecida (Schade *et al.*, 2007). A maior prevalência de alterações valvares cardíacas, como espessamento dos folhetos e regurgitação moderada a grave, consideradas clinicamente relevantes, está associada a uso dessa medicação em altas doses, geralmente acima de 3 mg por dia, com doses cumulativas superiores a 3000 mg e também ao tempo de tratamento (Peralta *et al.*, 2006; Yamamoto *et al.*, 2006; Yamashiro *et al.*, 2008; Zanettini *et al.*, 2007; Junghanns *et al.*, 2007). Esses achados reforçam a hipótese de que o uso prolongado de AD pode causar valvulopatia cardíaca induzida por fármacos (Droogmans *et al.*, 2009).

Em 2013, uma meta-análise avaliou o risco de regurgitação valvar em pacientes com DP tratados com cabergolina, comparando-os a controles que não usavam a medicação ou faziam uso de outros agonistas derivados do ergot. O estudo demonstrou que o tratamento com CAB está associado uma probabilidade sete vezes maior de regurgitação valvar clinicamente significativa, presente em 8,5% dos pacientes tratados, em comparação a 1,14% na população controle, indicando forte relação entre cabergolina e doença valvar cardíaca nesse grupo (De Vecchis *et al.*, 2013).

Considerando que doses baixas de CAB são utilizadas no tratamento de estados hiperprolactinêmicos (0,25 a 3 mg por semana), surgem questionamentos sobre a possibilidade de essas doses causarem valvulopatia significativa quando usadas por longos períodos, atingindo doses cumulativas similares às associadas a complicações em pacientes com DP, especialmente considerando que o tratamento da hiperprolactinemia pode durar décadas (Trifirò *et al.*, 2012). Deste modo, estudos observacionais, tipo caso-controle, avaliaram a associação entre o uso crônico de cabergolina e alterações cardíacas valvares em pacientes com hiperprolactinemia idiopática ou prolactinomas (Stiles *et al.*, 2018).

Em estudo realizado com 50 pacientes com prolactinoma (idade média 36,5 ± 10,5 anos), a dose cumulativa de CAB foi de 414 ± 390 mg, com duração média de tratamento de 81 ± 37 meses, observou-se aumento da regurgitação tricúspide (RT) moderada clinicamente significativa (27/50 CAB *versus* 9/50 controles). Contudo não

foram informadas as condições de cegamento na realização do ecocardiograma, e a gravidade da regurgitação, avaliada pela extensão do refluxo retrógrado atrial, pode sofrer influências de variações técnicas, comprometendo sua confiabilidade (Colao *et al.*, 2008). Além disso, não foram identificadas alterações morfológicas das cúspides, como espessamento ou restrição de mobilidade, o que enfraquece a hipótese de uma lesão valvar estrutural decorrente do uso de agonistas dopaminérgicos (Caputo *et al.*, 2018).

Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores conduziu um estudo prospectivo que acompanhou 40 pacientes com hiperprolactinemia (idade média de 49 ± 13 anos) acompanhados por até 60 meses, cuja dose cumulativa mediana de cabergolina foi de 48 mg após 24 meses e de 149 mg após 60 meses. Não observaram risco de regurgitação valvar nem relação com a dose cumulativa do fármaco (Auriemma *et al.*, 2013).

Em estudo transversal com 47 pacientes com prolactinoma (idade média $46 \pm 1,9$ anos) em uso de CAB por aproximadamente 60 meses (dose cumulativa média de 363 mg), observou-se maior prevalência de RT leve entre os usuários do medicamento em comparação ao grupo controle (43% *versus* 26%). Contudo, não foi encontrada associação entre a dose acumulada de CAB e a gravidade da regurgitação, nem foram identificados casos de doença valvar clinicamente significativa. Além disso, o estudo apontou aumento na calcificação valvar aórtica (40% *versus* controles), achado de relevância incerta e não replicado em estudos subsequentes (Kars *et al.*, 2008).

Dois estudos apontaram possíveis alterações morfológicas valvares de natureza subclínica, sem repercussão funcional evidente. Em um deles, com 102 pacientes com hiperprolactinemia em uso de CAB por tempo médio de 79 meses (dose cumulativa média de 204 mg) e idade média de 51 ± 14 anos, foi observado aumento significativo da área de *tenting* da valva mitral, marcador indireto de enrijecimento valvar. Apesar dessa modificação estrutural, não se verificou espessamento das cúspides nem alterações morfológicas em outras valvas, e a regurgitação permaneceu predominantemente leve e sem associação com a dose acumulada da cabergolina (Lancellotti *et al.*, 2008).

No segundo estudo, que incluiu 103 pacientes com idade média $38,6 \pm 9,9$ anos tratados por aproximadamente $46,5 \pm 27,6$ meses (dose média acumulada de 174 mg), foi proposto o conceito de “fibrose subclínica valvar”, definida como

espessamento das cúspides (maior que 3 mm na mitral e maior que 2 mm nas demais) ou aumento de ecogenicidade à ecocardiografia. A prevalência dessas alterações foi significativamente maior entre os usuários de cabergolina (40%) em comparação com indivíduos não expostos a agonistas dopaminérgicos (23.5%). Contudo, essa fibrose era assintomática e não se associava a regurgitações hemodinamicamente relevantes (Elenkova *et al.*, 2012).

Esses achados são reforçados por outros estudos de caso-controle, que também não identificaram associação significativa entre o uso de cabergolina em baixas doses em pacientes com hiperprolactinemia e a ocorrência de valvulopatia clinicamente relevante. As evidências disponíveis apontam para a ausência de aumento na prevalência de regurgitação valvar significativa ou de alterações morfológicas estruturais nas valvas cardíacas em indivíduos com hiperprolactinemia ou prolactinomas tratados cronicamente com o fármaco (Wakil *et al.*, 2008; Córdoba-Soriano *et al.*, 2013; Lafeber *et al.*, 2010; Boguszewski *et al.*, 2012; Doğan *et al.*, 2016; Herring *et al.*, 2009; Nachtigall *et al.*, 2010; Vallette *et al.*, 2009; Bogazzi *et al.*, 2008).

Um estudo transversal multicêntrico no Reino Unido com 747 pacientes em uso de AD para hiperprolactinemia (dose mediana de cabergolina de 152 mg) também não encontrou associação entre as doses cumulativas desses medicamentos e a prevalência corrigida por idade de alterações valvares cardíacas moderadas, indicando baixo risco de valvulopatia clinicamente significativa nessa população (Drake *et al.*, 2014). Posteriormente, uma análise longitudinal derivada dessa coorte acompanhou 192 pacientes por cerca de 34 meses, com doses cumulativas de cabergolina entre 97 mg e 232 mg, não encontrou associação significativa entre a dose cumulativa do medicamento e o surgimento de anormalidades valvulares cardíacas (Drake *et al.*, 2016).

Um estudo longitudinal avaliou 74 pacientes com prolactinoma (idade média 48 ± 14 anos) tratados com AD. Após 2 anos, 45 usuários de CAB e 29 controles foram reavaliados por ecocardiografia. A dose cumulativa média de CAB foi de 401 ± 55 mg. Embora tenha sido observada maior prevalência de calcificação da valva aórtica no grupo tratado em comparação ao controle (63% *versus* 38%, $p = 0,016$), não houve associação significativa entre o uso da cabergolina e o desenvolvimento de regurgitação valvar clinicamente relevante. (Delgado *et al.*, 2012).

Em 2017 foi publicado estudo prospectivo que acompanhou 100 pacientes tratados com cabergolina para prolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática, com

intervalo mediano de 62,5 meses entre os ecocardiogramas e duração total (mediana) de tratamento de aproximadamente 10 anos. A dose cumulativa mediana ao final do seguimento foi de 277,8 mg, e também não foram identificadas alterações clinicamente significativas na função valvar cardíaca nem sinais de calcificação valvar durante o acompanhamento (Vroonen *et al.*, 2017).

As metanálises indicam que o uso de CAB em doses habitualmente empregadas no tratamento da hiperprolactinemia está associado a discreto aumento na prevalência de regurgitação tricúspide leve. No entanto, esses estudos não evidenciam alterações morfológicas, espessamento e restrição valvar, tampouco apontam para um risco elevado de valvulopatia clinicamente relevante. Além disso, não foram observadas diferenças significativas na prevalência de regurgitação das válvulas mitral ou aórtica entre pacientes tratados com CAB e controles (De Vecchis *et al.*, 2013; Stiles *et al.*, 2018; Bogazzi *et al.*, 2008).

Um resultado recorrente dessas metanálises é a especificidade da alteração para a válvula tricúspide em pacientes com hiperprolactinemia em uso de cabergolina. Esta preferência pode ser explicada pela maior densidade dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2B} nessa válvula que também é a mais afetada em doenças valvares relacionadas a ativação do sistema serotoninérgico, como na valvulopatia carcinóide (Stiles *et al.* 2018). A CAB atua estimulando o subtipo de receptor de serotonina 2B (5-HT_{2B}), expresso nas válvulas cardíacas, promovendo a mitogênese e proliferação de fibroblastos, o que contribui para as alterações valvares (Droogmans *et al.*, 2009).

O aumento significativo na incidência de lesões valvares leves é o achado mais consistente, o que pode sugerir que alguns pacientes estejam em estágios iniciais de valvulopatia. Isso reforça a importância do acompanhamento contínuo, considerando a possibilidade de progressão com o uso prolongado do medicamento (Stiles *et al.*, 2021). Grande parte dos estudos avaliou a prevalência de qualquer alteração valvar detectada por ecocardiograma, mas poucos diferenciam a valvulopatia associada à cabergolina, caracterizada pela tríade de regurgitação moderada ou grave, espessamento e restrição do movimento valvar, de outras anormalidades frequentemente observadas em pacientes com prolactinoma (Caputo *et al.*, 2015).

Apesar da predominância de achados subclínicos e do baixo risco de desfechos clínicos significativos nos estudos populacionais (Stiles *et al.*, 2021), há

relatos isolados que documentam formas graves de valvulopatia associada à cabergolina em pacientes com prolactinomas (Caputo *et al.*, 2015). Embora essa condição seja uma complicação bem descrita da terapia com agonistas dopaminérgicos em pacientes com doença de Parkinson, apenas quatro casos convincentes foram descritos em pacientes com prolactinoma (Hayes *et al.*, 2023).

O primeiro apresentou regurgitação mitral grave e insuficiência cardíaca fulminante com dose cumulativa de cabergolina 252 mg (Cawood *et al.*, 2009); o segundo, regurgitação mitral moderada com dose cumulativa de 5252 mg (Gu *et al.*, 2011); e o terceiro, insuficiência aórtica moderada a grave em uma paciente com dose cumulativa de 4192 mg (Caputo *et al.*, 2018). Um quarto caso descrito relatou acometimento simultâneo das valvas mitral e tricúspide, em uma paciente com dose cumulativa de 782 mg. Este relato é particularmente relevante por documentar, pela primeira vez, o envolvimento da valva tricúspide em um caso de valvulopatia associada a cabergolina em paciente com prolactinoma (Hayes *et al.*, 2023).

Outro aspecto a ser considerado diz respeito às diferenças nas características clínicas entre pacientes com doença de Parkinson (DP) e pacientes com prolactinomas. Enquanto os pacientes com DP são geralmente mais idosos (idade média de 65 anos) e apresentam distribuição equitativa entre os sexos, os pacientes com hiperprolactinemia costumam ser mais jovens (média de 45 anos) e, predominantemente, do sexo feminino. Ainda que tais diferenças sejam relevantes, a principal distinção entre os grupos está na dose cumulativa de cabergolina utilizada: entre 2.600 e 6.700 mg na DP, em contraste com 200 a 500 mg na hiperprolactinemia, o que provavelmente explica a maior incidência de valvulopatia na primeira (De Vecchis *et al.*, 2013).

O consenso atual da literatura médica é que a cabergolina, em doses baixas (menor ou igual à 2 mg/semana), não está associada a risco clinicamente significativo de valvopatias ou complicações fibróticas em pacientes com hiperprolactinemia ou prolactinomas, diferentemente do observado na doença de Parkinson. Embora rara, a ocorrência de valvulopatias exige atenção em casos com exposição cumulativa elevada (Steeds *et al.*, 2019).

Na acromegalia, condição em que se fazem necessários esquemas terapêuticos com doses mais elevadas do fármaco, média de 3,5 mg por semana, os dados disponíveis sobre possíveis repercussões valvares ainda são escassos (Auriemma *et al.*, 2015).

Em 2010 foi relatado o caso de uma paciente de 62 anos, com diagnóstico de acromegalia, em tratamento com cabergolina na dose de 0,5 mg por dia (equivalente a 3,5 mg por semana). Após um ano de uso, a paciente apresentou sintomas de insuficiência cardíaca direita, e o ecocardiograma revelou regurgitação tricúspide importante, além de espessamento e retração dos folhetos da válvula, alterações ausentes em exame prévio realizado 18 meses antes do início do quadro clínico. Esses achados morfológicos foram considerados compatíveis com valvulopatia induzida por cabergolina, ainda que em dose considerada baixa (Izgi *et al.*, 2010).

Estudo transversal avaliou 119 pacientes com média de idade de 50,3 anos, sendo 18 com acromegalia e 101 com hiperprolactinemia, todos em uso de cabergolina por pelo menos seis meses (mediana de 115 meses), com dose cumulativa mediana de 277 mg. A prevalência de regurgitação valvar clinicamente importante entre os portadores de acromegalia, quando comparada ao grupo controle, não foi estatisticamente significativa (4 *versus* 1, $p = 0,34$). Da mesma forma, a dose cumulativa de cabergolina não apresentou diferença significativa entre os pacientes com e sem regurgitação valvar (339 mg *versus* 546 mg, $p = 0,37$). Esses achados sugerem que, mesmo em tratamentos prolongados, a cabergolina não se associa a eventos fibróticos maiores (Lafeber *et al.*, 2010).

Em 2012 um estudo observacional avaliou pacientes com acromegalia tratados com cabergolina por média de 35 meses (dose média de 1 mg/semana e dose cumulativa >15 mg/3 meses), comparando-os a pacientes acromegálicos sem uso do fármaco. A pesquisa incluiu um braço longitudinal de subgrupos, com acompanhamento ecocardiográfico de $7,5 \pm 2,7$ anos nos pacientes tratados e $6,6 \pm 2,2$ anos nos controles. A frequência de regurgitação valvar foi semelhante entre os grupos (28% *versus* 30%), embora alterações morfológicas valvares leves e remodelamento tenham sido mais frequentes no grupo tratado (60% *versus* 42%, $p < 0,05$). No entanto, a comparação com grupo controle pareado por tempo de acompanhamento (média de 7,5 anos) não demonstrou associação entre cabergolina e lesões valvares estruturais, sugerindo ausência de risco significativo, ainda que se ressalte a necessidade de mais dados em contextos de uso prolongado e doses elevadas (Maione *et al.*, 2012).

Nesse único estudo longitudinal conduzido em pacientes com acromegalia não se identificou associação entre o uso de cabergolina e lesões valvares estruturais,

sugerindo ausência de risco significativo com doses moderadas e tempo de uso intermediário (Maione *et al.*, 2012). Contudo, permanece a incerteza quanto à manutenção desse perfil de segurança diante de doses mais elevadas e uso prolongado da cabergolina, como observado nos estudos com pacientes com DP, cuja dose cumulativa é significativamente superior (Stiles *et al.*, 2021). Diante disso, são necessários estudos prospectivos de maior escala, tanto em pacientes com acromegalia quanto com hiperprolactinemia, a fim de esclarecer de forma definitiva o risco e os desfechos da doença valvar cardíaca associada à cabergolina.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectiva histórica conduzido em um único centro de referência para pacientes com acromegalia, atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) em Fortaleza, Ceará. Os pacientes foram acompanhados rotineiramente por endocrinologistas especializados, em consultas periódicas e submetidos a avaliações laboratoriais e exames específicos, incluindo ecocardiograma realizado de forma anual.

A coorte original foi constituída por uma amostra de conveniência de 52 pacientes com diagnóstico de acromegalia, submetidos a avaliação clínica e laboratorial, incluindo dados demográficos, características clínicas da doença, comorbidades, dosagem de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e ecocardiograma transtorácico. Os pacientes foram categorizados em dois grupos: grupo cabergolina, formado por pacientes que utilizaram cabergolina como monoterapia ou como adjuvante, podendo também receber outros tratamentos para acromegalia (análogos de somatostatina, antagonistas de GH, cirurgia ou radioterapia), e grupo sem uso de cabergolina, composto por pacientes que nunca utilizaram o fármaco, mas que receberam outros tratamentos para a doença ou permaneceram sem terapia devido à cura obtida por cirurgia. O objetivo inicial foi comparar a frequência de alterações cardíacas valvares entre os grupos. O resultado dessa análise foi publicado em 2016 (Farias, 2016).

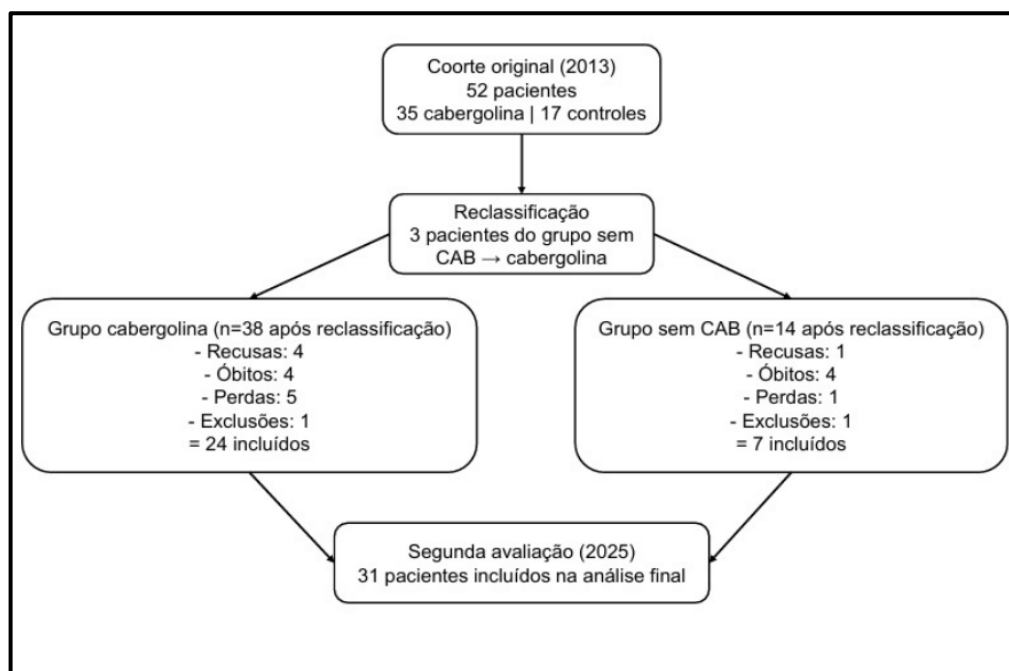
Na coorte original, 35 pacientes faziam parte do grupo cabergolina e 17 do grupo sem uso de cabergolina. Entre a primeira e a segunda avaliação, três pacientes do grupo sem uso de cabergolina passaram a utilizar cabergolina e foram reclassificados.

O presente estudo corresponde à segunda avaliação dessa coorte, realizada $10,8 \pm 4,3$ anos após a primeira. Ao convocar os pacientes, constatou-se que 5 recusaram participação, 8 evoluíram para óbito, 6 configuraram perdas de seguimento e 2 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão.

Assim, 31 pacientes foram incluídos na segunda avaliação: 24 no grupo cabergolina (4 recusas, 4 óbitos, 5 perdas de seguimento e 1 exclusão) e 7 no grupo sem uso de cabergolina (1 recusa, 4 óbitos, 1 perda de seguimento e 1 exclusão).

Todos os participantes foram novamente submetidos a avaliação clínica, laboratorial e ecocardiográfica, repetindo os parâmetros da avaliação inicial, permitindo a comparação longitudinal entre os dois momentos.

Figura 1 - Fluxograma do processo de inclusão e acompanhamento da coorte (2013–2024)



Fonte: Elaborado pela autora (2025).

4.2 Dados demográficos, variáveis clínicas e comorbidades

Os dados demográficos, variáveis clínicas e comorbidades relacionadas à acromegalia foram obtidos na consulta mais próxima à realização do ecocardiograma através de revisão de prontuário médico.

As variáveis demográficas incluíram idade, sexo e raça. As comorbidades associadas à acromegalia foram identificadas segundo os critérios diagnósticos estabelecidos pelas principais diretrizes nacionais e internacionais, contemplando: diabetes mellitus (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022), hipertensão arterial sistêmica (Barroso *et al.* 2021), doença arterial coronariana crônica (Fihn *et al.*, 2012), insuficiência cardíaca (Heidenreich *et al.*, 2022), arritmias (Al-Khatib *et al.*, 2018), dislipidemia (Grundy *et al.*, 2019), obesidade (índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m²) (The Lancet Diabetes Endocrinology, 2025).

Foram também registrados dados sobre tabagismo e etilismo, ambos autorrelatados e documentados em prontuário médico.

Os parâmetros clínicos relacionados à acromegalia foram obtidos através da revisão de prontuário e incluíram: tempo de diagnóstico (em meses), histórico de cirurgias transesfenoidal, realização de radioterapia, uso de análogos da somatostatina e antagonistas do receptor de hormônio de crescimento (GH), controle bioquímico e status de remissão da doença. Considerou-se controle bioquímico quando a razão entre IGF-1 e o limite superior da normalidade (LSN) foi menor ou igual a 1. Remissão foi definida como ausência de sintomas ativos e ausência de tratamento medicamentoso para acromegalia (Giustina *et al.*, 2024).

O uso de cabergolina foi investigado por meio do cálculo da dose cumulativa e do tempo total de administração no momento da realização do ecocardiograma. Para esse cálculo, procedeu-se à revisão detalhada dos prontuários médicos, com registro das doses prescritas em cada consulta ao longo do acompanhamento. As doses individuais foram somadas progressivamente, resultando no valor final da dose cumulativa de cabergolina para cada paciente.

4.3 Ecocardiograma

Na coorte original, o ecocardiograma transtorácico bidimensional foi realizado por um ecocardiografista e interpretado por dois avaliadores independentes. Embora cientes do diagnóstico de acromegalia, os avaliadores permaneceram cegos quanto ao uso de cabergolina. Na primeira avaliação, o exame foi realizado no equipamento Vivid7® (GE Vingmed, System VII, Horton, Noruega), enquanto na segunda avaliação foi utilizado o Vivid E95 (GE Healthcare, Chicago, EUA). Em ambos os momentos, as imagens foram armazenadas eletronicamente em mídia digital portátil. As medições seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, utilizando cortes usuais para um estudo completo nas modalidades modo-M, bidimensional (2D) e Doppler (pulsátil, contínuo, colorido e tecidual) (Lang *et al.*, 2015). Peso e altura foram registrados no momento da realização do exame.

Na primeira avaliação, a análise de variabilidade interobservador, apresentada no Anexo A, demonstrou excelente concordância entre os dois avaliadores para praticamente todas as variáveis analisadas, com coeficientes Kappa de Cohen variando de 0,750 a 1,000 e valores de $p < 0,01$. Essa elevada

reprodutibilidade indica que a interpretação dos achados ecocardiográficos apresentou mínima variação entre os observadores. Diante dessa consistência, a segunda avaliação foi realizada por um único examinador, utilizando modelo de laudo padronizado e permanecendo cego quanto ao uso de cabergolina, a fim de manter uniformidade e reduzir possíveis vieses.

As variáveis ecocardiográficas avaliadas incluíram: dimensões do ventrículo esquerdo (diâmetro diastólico final – DDVE, volume diastólico final – VDVE), volume do átrio esquerdo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo método de Simpson. A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) foi definida pelo aumento da massa ventricular esquerda indexada pela superfície corpórea (ASC), considerando valores $>115 \text{ g/m}^2$ em homens e $>95 \text{ g/m}^2$ em mulheres (Lang *et al.*, 2015). A função diastólica foi avaliada conforme parâmetros recomendados pelas diretrizes internacionais (Nagueh *et al.*, 2016).

A avaliação incluiu a análise funcional e morfológica das valvas cardíacas. A quantificação da regurgitação seguiu critérios das diretrizes internacionais da Sociedade Européia de Ecocardiografia (Lancellotti *et al.*, 2010; Lancellotti *et al.*, 2010) e da Sociedade Americana de Ecocardiografia (Zoghbi *et al.*, 2017). Foram analisados o número e a gravidade das lesões, sendo considerada doença valvar a presença de qualquer defeito funcional diferente do traço fisiológico. A regurgitação valvar foi graduada como ausente, leve, moderada ou grave. Para fins analíticos, regurgitações ausente e leve foram agrupadas, assim como regurgitação moderada e grave.

As alterações morfológicas dos folhetos valvares (remodelamento) foram classificadas em espessamento, calcificação, fusão de folhetos e prolapso. Também foram pesquisados achados compatíveis com lesões valvares induzidas por fármacos, como restrição do aparelho subvalvar e redução da mobilidade dos folhetos (Le Ven *et al.*, 2011).

4.4 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (CAAE: 83551224.7.0000.5054). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento

Livre e Esclarecido (TCLE). A pesquisa foi conduzida em conformidade com as diretrizes da Declaração de Helsinque, que estabelece os princípios éticos para pesquisas envolvendo seres humanos.

4.5 Análise estatística

A coleta e o gerenciamento dos dados do estudo foram realizados de forma eletrônica, por meio da plataforma REDCap, hospedada na Unidade de Pesquisa Clínica do Complexo de Hospitais Universitários da Universidade Federal do Ceará (UFC). Trata-se de uma ferramenta segura e amplamente utilizada em pesquisas clínicas e epidemiológicas, que possibilitou a organização, o armazenamento e a análise dos dados de maneira sistemática, garantindo a integridade e a confiabilidade das informações (Harris *et al.*, 2009; Harris *et al.*, 2019).

As variáveis do estudo foram descritas conforme sua natureza. As variáveis quantitativas foram apresentadas em termos de média e desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas por frequência absoluta e taxa de prevalência.

A análise estatística foi conduzida com base no tipo de variável e na distribuição dos dados. Para a comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos, empregou-se o teste U de Mann-Whitney. As mudanças nas categorias entre 2013 e 2025 foram avaliadas pelo teste de McNemar. Para investigar a associação entre variáveis categóricas, foram aplicados o teste qui-quadrado de Pearson ou, quando indicado, o teste exato de Fisher.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas utilizando-se os softwares R e Microsoft Excel 2016, ambos reconhecidos por sua robustez e ampla utilização em análises estatísticas.

4.6 Critérios de Inclusão

Para a análise da segunda parte da coorte, foram incluídos exclusivamente os pacientes previamente avaliados em 2013 que mantiveram acompanhamento regular no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). A partir dessa população inicial, foram considerados os seguintes grupos:

- a) Grupo cabergolina: uso atual ou prévio de cabergolina. Pacientes do grupo sem uso de cabergolina na primeira avaliação que passaram a utilizá-la foram realocados para este grupo;
- b) Grupo sem uso de cabergolina: nunca utilizaram cabergolina.

4.7 Critérios de Exclusão

- a) Pacientes que perderam seguimento;
- b) Recusa em participar do estudo;
- c) Óbito durante o período de seguimento;
- d) Histórico prévio de valvulopatia.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 31 pacientes com acromegalia, sendo 24 no grupo cabergolina e 7 no grupo sem uso de CAB (Tabela 1). Para a análise de seguimento entre 2013 e 2025, foram excluídos os 3 pacientes inicialmente pertencentes ao grupo sem uso de CAB que passaram a utilizar cabergolina no segundo momento da pesquisa (Tabelas 2, 3 e 4).

A média de idade foi de 58 ± 12 anos, com predominância do sexo feminino (68%). A mediana da dose cumulativa de cabergolina foi de 1.353 mg, com tempo médio de uso de 130 ± 52 meses. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto às características demográficas, parâmetros clínicos da acromegalia e fatores de risco cardiovascular (Tabela 1).

Em relação à presença de qualquer grau de refluxo, 54% dos pacientes em uso de cabergolina apresentaram refluxo em pelo menos uma válvula, comparado a 71% no grupo sem uso de CAB ($p = 0,667$). Quanto às alterações morfológicas valvares (remodelamento), observou-se remodelamento em 67% dos usuários de cabergolina e em 57% dos não usuários de CAB ($p = 0,676$) (Tabela 1).

A tabela 2 compara a evolução do estado valvar entre a primeira e segunda avaliação ecocardiográfica em pacientes com acromegalia em uso de cabergolina. Na segunda avaliação o espessamento e a calcificação da valva mitral ocorreram em 24% dos casos, sem ocorrência de fusão de folhetos ou prolapso. Na valva aórtica, o espessamento foi encontrado em 48% dos pacientes e calcificação em 4,8%, também sem fusão de folhetos ou prolapso. As valvas tricúspide e pulmonar não apresentaram alterações estruturais relevantes. Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de regurgitação ou remodelamento valvar nas duas avaliações.

Em relação à comparação da evolução das variáveis ecocardiográficas entre a primeira e segunda avaliação ecocardiográfica, não houve diferença significativa no volume do átrio esquerdo (30 ± 8 mL *versus* 34 ± 7 mL; $p = 0,068$) nem no diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo ($49,2 \pm 5,4$ cm *versus* $47,6 \pm 5,6$ cm; $p = 0,085$). Observou-se, entretanto, redução significativa do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (114 ± 32 mL *versus* 86 ± 29 mL; $p < 0,001$) e aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($64,7 \pm 4,7\%$ *versus* $68,5 \pm 6,4\%$; $p = 0,026$). Quanto à função diastólica, a frequência de disfunção diastólica aumentou

numericamente de 25% para 45% dos pacientes, porém sem significância estatística ($p = 0,221$) (Tabela 3).

Após 10 anos de seguimento, a evolução das alterações valvares é apresentada no Gráfico 1. No grupo tratado com cabergolina, a prevalência de qualquer grau de regurgitação valvar aumentou de 38% para 57% ($p = 0,134$), enquanto no grupo sem uso de cabergolina, a frequência passou de 14% para 71% ($p = 0,134$). Apesar da variação, a diferença entre os grupos na segunda avaliação não foi estatisticamente significativa ($p = 0,668$). De modo semelhante, para qualquer remodelamento valvar, observou-se aumento no grupo cabergolina de 43% para 67% ($p = 0,074$), enquanto no grupo sem cabergolina a frequência variou de 29% para 57% ($p = 0,617$). Novamente, a comparação entre os grupos após 10 anos não demonstrou diferença significativa ($p = 0,674$). Qualquer alteração valvar foi definida como a presença de refluxo, em qualquer grau, ou alterações morfológicas em qualquer valva cardíaca (Tabela 4). Dados representados nos Gráficos 1 e 2.

Tabela 1 - Dados demográficos, parâmetros clínicos da acromegalia, fatores de risco cardiovascular, hipertrofia de VE e estado valvar em 31 pacientes com acromegalia do HUWC na segunda avaliação

				(continua)
Variáveis	Total (n=31)	CAB (n=24)	Sem CAB (n=7)	Valor de P
Dados demográficos				
Idade	58 ± 12	58 ± 11	58 ± 14	0,869
Sexo masculino	10 (32%)	7 (29%)	3 (43%)	0,652
Raça				0,887
Branca	6 (19%)	4 (17%)	2 (29%)	
Pardos/pretos	25 (80%)	20 (83%)	5 (71%)	
Parâmetros clínicos				
Tempo de doença (meses)	184 ± 44	186 ± 46	179 ± 42	0,982
Dose cumulativa cabergolina (mg)	1353	1353	-	-
Tempo de uso de cabergolina (meses)	130 ± 52	130 ± 52	-	-
Análogos da somatostatina	30 (97%)	23 (96%)	7 (100%)	>0,999
Antagonista do GH	5 (16%)	4 (17%)	1 (14%)	>0,999
Radioterapia prévia	4 (13%)	4 (17%)	0 (0%)	0,550
Ressecção do tumor prévia	18 (58%)	15 (63%)	3 (43%)	0,413
Controle bioquímico (IGF-1/LSN <1)	23 (74%)	17 (71%)	6 (86%)	0,642
Remissão da doença	9 (29%)	8 (33%)	1 (14%)	0,639

Tabela 1 - Dados demográficos, parâmetros clínicos da acromegalia, fatores de risco cardiovascular, hipertrofia de VE e estado valvar em 31 pacientes com acromegalia do HUWC na segunda avaliação

Variáveis	Total (n=31)	CAB (n=24)	Sem CAB (n=7)	(conclusão)
				Valor de P
Fatores de risco cardiovascular				
Diabetes mellitus	24 (77%)	19 (79%)	5 (71%)	0,642
Hipertensão arterial	21 (68%)	15 (63%)	6 (86%)	0,379
Doença coronariana crônica	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (14%)	0,226
Insuficiência cardíaca	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (14%)	0,226
Arritmia	0	0	0	
Dislipidemia	17 (55%)	13 (54%)	4 (57%)	>0,999
Tabagismo				0,662
Não	2 (6,5%)	1 (4,2%)	1 (14%)	
Prévio	27 (87%)	21 (88%)	6 (86%)	
Atual	2 (6,5%)	2 (8,3%)	0 (0%)	
Etilismo				0,480
Não	27 (87%)	21 (87%)	6 (85%)	
Prévio	3 (9,7%)	2 (8,3%)	1 (14%)	
Atual	1 (3,2%)	1 (4,2%)	0 (0%)	
Obesidade	13 (42%)	10 (42%)	3 (43%)	>0,999
Hipertrofia de VE	4 (14%)	3 (14%)	1 (14%)	>0,999
Estado valvar				
Qualquer grau de regurgitação	18 (58%)	13 (54%)	5 (71%)	0,667
Qualquer remodelamento valvar	20 (65%)	16 (67%)	4 (57%)	0,676

Dados foram apresentados em média (\pm desvio padrão), mediana ou número (%). CAB - cabergolina, GH – hormônio de crescimento, IGF-1 - fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, LSN – limite superior da normalidade, VE – ventrículo esquerdo.

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Tabela 2 - Comparação da evolução do estado valvar entre a primeira e segunda avaliação ecocardiográfica em 21 pacientes em uso de cabergolina

Variáveis	Primeira avaliação*	Segunda avaliação	(continua)
			Valor de P
VALVA MITRAL			
Regurgitação			
Ausente ou leve	21 (100%)	21 (100%)	-
Moderada ou grave	0	0	-
Remodelamento de folheto			
Espessamento	2 (9,5%)	5 (24%)	0,450

Tabela 2 - Comparação da evolução do estado valvar entre a primeira e segunda avaliação ecocardiográfica em 21 pacientes em uso de cabergolina

Variáveis	Primeira avaliação*	Segunda avaliação	Valor de P (conclusão)
Calcificação	2 (9,5%)	5 (24%)	0,248
Fusão	0	0	-
Prolapso	1 (4,8%)	0 (0%)	
VALVA AÓRTICA			
Regurgitação			
Ausente ou leve	21 (100%)	21 (100%)	-
Moderada ou grave	0	0	
Remodelamento de folheto			
Espessamento	5 (24%)	10 (48%)	0,131
Calcificação	1 (4,8%)	1 (4,8%)	>0,999
VALVA TRICÚSPIDE			
Regurgitação			
Ausente ou leve	21 (100%)	21 (100%)	-
Moderada ou grave	0	0	
Remodelamento de folheto			
	0	0	-
VALVA PULMONAR			
Regurgitação			
Ausente ou leve	21 (100%)	21 (100%)	-
Moderada ou grave	0	0	
Remodelamento de folheto			
	0	0	-

Dados foram apresentados em número (%); *Farias (2016).

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Tabela 3 - Comparação da evolução das variáveis ecocardiográficas entre a primeira e segunda avaliação ecocardiográfica em 21 pacientes em uso de cabergolina

Variáveis	Primeira avaliação*	Segunda avaliação	Valor de P
DDVE (cm)	49,2 ± 5,4	47,6 ± 5,6	0,085
VDVE (cm ³)	114 ± 32	86 ± 29	<0,001
Volume AE (mL/m ²)	30 ± 8 (30)	34 ± 7 (32)	0,068
FEVE (%)	64,7 ± 4,7	68,5 ± 6,4	0,026
Qualquer disfunção diastólica	5 (25%)	11 (55%)	0,221

Dados foram apresentados em média (± desvio padrão) ou número (%). DDVE – diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, VDVE – volume diastólico final do ventrículo esquerdo, AE – átrio esquerdo, FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Qualquer disfunção diastólica foi considerada presente quando identificada em qualquer grau (I, II ou III); *Farias (2016).

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

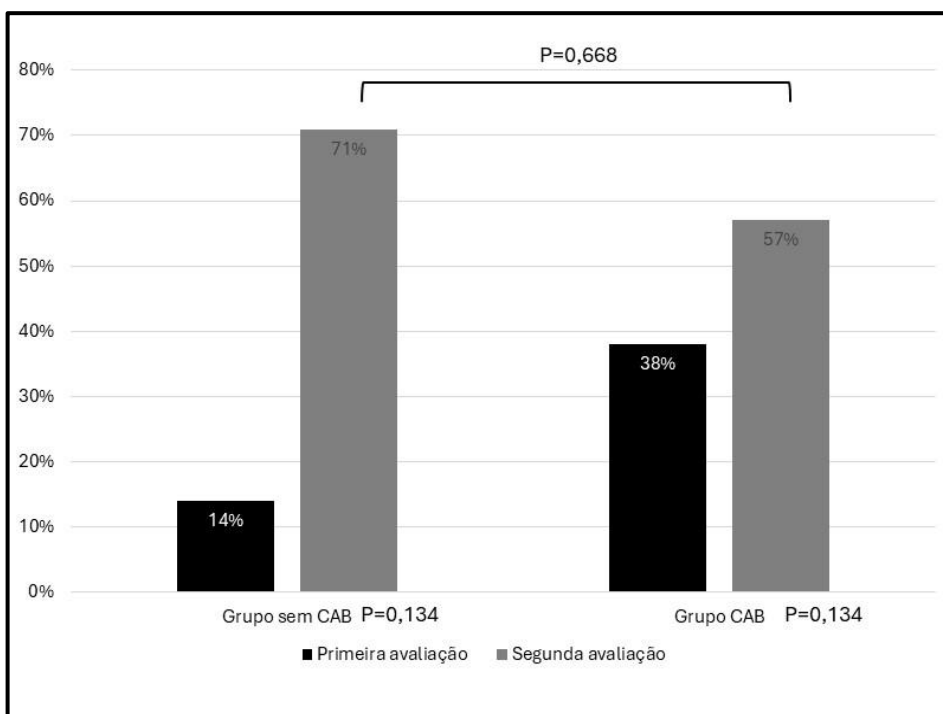
Tabela 4 - Alterações na função e morfologia valvar após 10 anos de seguimento em 21 pacientes com acromegalia tratados com cabergolina e 7 pacientes sem uso de cabergolina

Variáveis	CAB			Sem CAB		
	Primeira avaliação *	Segunda avaliação	p	Primeira avaliação*	Segunda avaliação	p
Qualquer grau de regurgitação	8 (38%)	12 (57%)	0,134	1 (14%)	5 (71%)	0,134
Qualquer remodelamento valvar	9 (43%)	14 (67%)	0,074	2 (29%)	4 (57%)	0,617

Dados foram apresentados em número (%). Qualquer alteração valvar foi definida como a presença de refluxo, em qualquer grau, ou alterações morfológicas em qualquer valva cardíaca; *Farias (2016).

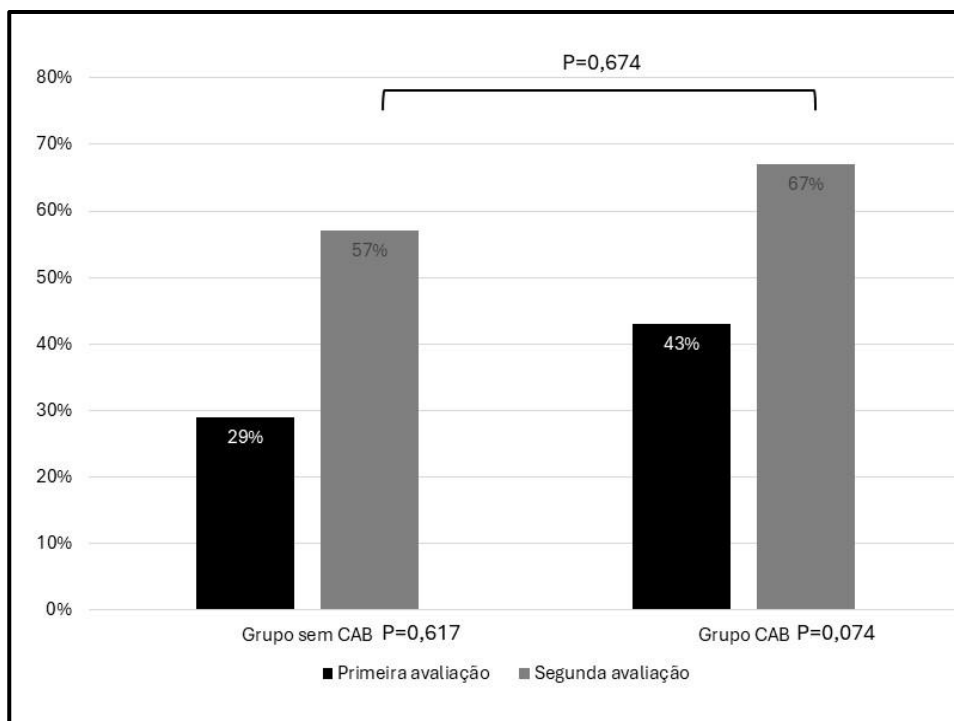
Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Gráfico 1 – Alterações na função valvar após 10 anos de seguimento em 21 paciente com acromegalia tratados com cabergolina e 7 pacientes sem uso de cabergolina



Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Gráfico 2- Alterações na morfologia valvar após 10 anos de seguimento em 21 pacientes com acromegalia tratados com cabergolina e 7 pacientes sem uso de cabergolina



Fonte: Elaborado pela autora (2025).

6 DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro a avaliar, em um seguimento muito prolongado, o impacto de doses cumulativas elevadas de cabergolina sobre a função e a morfologia valvar em pacientes com acromegalia. Nossos achados indicam que o uso crônico do fármaco, mesmo em uma população com risco cardiovascular intrínseco (Sherin *et al.*, 2024), não esteve associado a um aumento estatisticamente significativo de lesões valvares relevantes em dez anos de seguimento. Essa observação é particularmente notável, dado que a dose mediana cumulativa de cabergolina em nossa amostra foi de 1.353 mg, substancialmente superior àquelas relatadas em estudos anteriores com prolactinomas (entre 200 e 500 mg) e com acromegalia (Auriemma *et al.*, 2015; Maione *et al.*, 2012).

Nossa coorte não mostrou regurgitação significativa alguma após dez anos de acompanhamento (classificada como moderada ou grave). Resultado semelhante observado em metanálise de pacientes com prolactinomas em uso de cabergolina, na qual foram encontrados apenas 5% de regurgitação clinicamente significativa em valva tricúspide e 1% nas demais valvas (Stiles *et al.*, 2018).

Interessantemente, apesar da maior densidade de receptores 5-HT_{2B} na valva tricúspide, não foram identificadas alterações estruturais relevantes nessa topografia em paciente algum da nossa coorte. Isso contrasta com estudos em pacientes com prolactinoma como o de Colao *et al.*, que relataram aumento de regurgitação tricúspide moderada clinicamente significativa (Colao *et al.*, 2008), e o de Kars *et al.*, que observou maior prevalência de regurgitação tricúspide leve (Kars *et al.*, 2008).

Em relação às alterações morfológicas do ecocardiograma em nosso estudo, viu-se um aumento numérico percentual de espessamento e calcificação de mitral e aórtica ao longo do seguimento, o que mantém a discussão se essas alterações ainda podem ser um prenúncio de valvulopatia por cabergolina (Kars *et al.*, 2008; Delgado *et al.*, 2012). Entretanto, os achados semelhantes de alterações morfológicas no grupo sem uso de cabergolina sugerem que essas alterações possam ser secundárias ao envelhecimento da população ou até mesmo à doença de base (Colao *et al.*, 2003; Pereira *et al.*, 2004). Até o momento, apenas um caso confirmado de valvulopatia associada à cabergolina com comprovação morfológica foi relatado na literatura em paciente com acromegalia, envolvendo espessamento e restrição de

movimento valvar (Izgi *et al.*, 2010). É importante notar que a valvulopatia classicamente associada à cabergolina é caracterizada por fibrose e espessamento valvar, levando à retração dos folhetos e insuficiência significativa (Droogmans *et al.*, 2009).

Embora tenha sido observado um aumento numérico percentual na frequência de regurgitação e remodelamento valvar em ambos os grupos ao longo de 10 anos de seguimento, essas variações não alcançaram significância estatística. A ausência de diferenças significativas sugere que, na população estudada, o uso prolongado de cabergolina não esteve associado a maior risco de desenvolvimento ou progressão de alterações valvares cardíacas relevantes.

Além disso, não se observou evidência de remodelamento ventricular adverso que pudesse secundariamente justificar a presença de regurgitação valvar. Pelo contrário, verificou-se uma redução significativa do VDVE e um aumento da FE ao longo do seguimento. Esses achados sugerem preservação da função cardíaca global e podem refletir o bom controle clínico da acromegalia, mais do que qualquer efeito deletério associado à cabergolina.

A evidência para lesões clinicamente não significativas é mais consistente do que para valvulopatias clinicamente relevantes (Stiles *et al.*, 2018). De fato, em nosso estudo mais da metade dos pacientes apresentou valvulopatia às custas de regurgitação leve, porém em frequência maior do que previamente descrita em pacientes com acromegalia em uso de cabergolina (Maione *et al.*, 2012). Uma vez que essas alterações foram encontradas em frequência semelhante no grupo sem uso de cabergolina, corrobora a hipótese de que esses achados inespecíficos podem estar mais associados ao processo de envelhecimento e aos efeitos da própria acromegalia do que ao uso da cabergolina.

Se a regurgitação leve fosse realmente precursora de lesão valvar clinicamente significativa, seria esperado encontrar diversos casos relatados de insuficiência cardíaca causada por cabergolina ou necessidade de correção cirúrgica (Stiles *et al.*, 2021). No entanto, tais desfechos não foram relatados na segunda avaliação da nossa coorte ou observados nos estudos de meta-análise (Stiles *et al.*, 2018).

Esses resultados fortalecem estudos como o de Maione *et al.* (2012), que também não encontraram associação significativa entre cabergolina e lesão valvar clinicamente relevante em acromegalia, apesar de doses cumulativas e tempo de

acompanhamento menores (Maione *et al.*, 2012). A consistência entre os estudos sugere que as doses habituais na acromegalia (média 3,5 mg por semana) podem estar abaixo de um limiar crítico para indução de fibrose valvar clinicamente significativa, como observado na doença de Parkinson (Zanettini *et al.*, 2007).

Nossos achados reforçam que, nas doses utilizadas para acromegalia, a cabergolina apresenta baixo risco cardiovascular, inclusive em pacientes idosos e em uso prolongado, mesmo considerando que o limiar de dose cumulativa que confere risco para valvulopatia grave ainda não foi claramente definido. As recomendações iniciais da Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido, que indicavam ecocardiograma a cada 6–12 meses para todos os pacientes, têm sido revistas devido ao alto custo, ao impacto na ansiedade dos pacientes e à provável superestimação do risco (Melmed *et al.*, 2011). Diretrizes mais recentes sugerem abordagem estratificada: um ecocardiograma basal antes do início do tratamento, seguido de reavaliações a cada 5 anos para doses menores ou igual à 2 mg por semana e anuais para doses maiores que 2 mg por semana (Steeds *et al.*, 2019).

Portanto, nossos resultados sustentam a visão de que, na acromegalia, o monitoramento ecocardiográfico rotineiro pode ser mais bem justificado pela própria doença e pelas comorbidades associadas do que pelo uso de cabergolina em si (Iglesias, 2025; Melmed *et al.*, 2025). Propomos que a vigilância seja individualizada, considerando idade, comorbidades e dose cumulativa da medicação, priorizando exames mais frequentes apenas para pacientes com maior risco.

Entre os pontos fortes do presente estudo estão o longo tempo de seguimento, a análise de uma dose cumulativa média elevada de cabergolina e a inclusão de um grupo de pacientes com acromegalia sem o uso da medicação, cuja taxa de controle bioquímico foi semelhante à do grupo usuário. Essa comparabilidade entre os grupos contribuiu para reduzir potenciais vieses associados ao excesso de GH/IGF-1 e às suas complicações cardiovasculares.

Outro ponto relevante foi a avaliação da morfologia valvar, abordada por poucos estudos na literatura (Kars *et al.*, 2008; Elenkova *et al.*, 2012; Delgado *et al.*, 2012). No nosso estudo, não utilizamos sistemas de pontuação ecocardiográfico específicos para avaliação de alterações induzidas por agonistas dopaminérgicos, uma vez que, até o momento, não existe escore validado algum para esse propósito (Bhattacharyya *et al.*, 2008).

Por outro lado, destacam-se limitações como a perda de seguimento, que reduziu o tamanho amostral, e a possibilidade de superestimativa da dose cumulativa, já que o cálculo se baseou na dose prescrita em prontuário, sem ajuste para adesão ao tratamento. Além disso, o número reduzido de pacientes aumenta o risco de erro do tipo II (erro beta), em que uma diferença real poderia não ter sido detectada. Entretanto, mesmo que tal efeito tenha ocorrido, a magnitude das possíveis alterações valvares parece ser muito pequena do ponto de vista clínico, considerando a ausência de lesões graves e a predominância de achados leves e inespecíficos.

Em estudos futuros, seria importante utilizar escores ecocardiográficos validados para pacientes em uso de agonistas dopaminérgicos, incluindo análise das variáveis morfológicas e funcionais das válvulas e avaliação da repercussão hemodinâmica. Essa abordagem permitiria determinar com maior precisão, especialmente em pacientes com acromegalia, se as alterações observadas estão relacionadas à medicação ou a outros fatores, contribuindo para esclarecer a evolução da regurgitação pré-sintomática e sua possível associação com a terapia com agonistas dopaminérgicos.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, com seguimento muito prolongado em pacientes com acromegalia, o uso crônico de cabergolina em altas doses cumulativas parece ser seguro e não se associou a aumento do risco de valvulopatia cardíaca. Dado que as principais diretrizes recomendam a realização de ecocardiograma anual em pacientes com acromegalia, não há necessidade de exames adicionais exclusivamente em função do uso de cabergolina.

REFERÊNCIAS

- AL-KHATIB, S. M. *et al.* 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. **Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society**, v. 15, n. 10, p. e190–e252, out. 2018.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in diabetes-2022. **Diabetes care**, v. 45, n. Suppl 1, p. S17–S38, 1 jan. 2022.
- AURIEMMA, R. S. *et al.* Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. **European journal of endocrinology**, v. 169, n. 3, p. 359–366, set. 2013.
- AURIEMMA, R. S. *et al.* Cabergoline use for pituitary tumors and valvular disorders. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 44, n. 1, p. 89–97, mar. 2015.
- BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, mar. 2021.
- BHATTACHARYYA, S. *et al.* Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. **The American journal of cardiology**, v. 102, n. 7, p. 938–942, 1 out. 2008.
- BOGAZZI, F. *et al.* Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. **International journal of clinical practice**, v. 62, n. 12, p. 1864–1869, dez. 2008a.
- 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. 1119–1123, dez. 2008b.
- BOGUSZEWSKI, C. L. *et al.* A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. **Pituitary**, v. 15, n. 1, p. 44–49, mar. 2012.
- CAPUTO, C.; PRIOR, D.; INDER, W. J. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 3, n. 11, p. 906–913, nov. 2015.
- CAPUTO, C.; PRIOR, D.; INDER, W. J. The third case of cabergoline-associated valvulopathy: The value of routine cardiovascular examination for screening. **Journal of the Endocrine Society**, v. 2, n. 8, p. 965–969, 1 ago. 2018.

CAWOOD, T. J. *et al.* Low-dose cabergoline causing valvular heart disease in a patient treated for prolactinoma. **Internal medicine journal**, v. 39, n. 4, p. 266–267, abr. 2009.

COLAO, A. *et al.* High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 88, n. 7, p. 3196–3201, jul. 2003.

COLAO, A. *et al.* Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 93, n. 10, p. 3777–3784, out. 2008.

CÓRDOBA-SORIANO, J. G. *et al.* Valvular heart disease in hyperprolactinemic patients treated with low doses of cabergoline. **Revista española de cardiología** (English ed.), v. 66, n. 5, p. 410–412, maio 2013.

DELGADO, V. *et al.* Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study: Echocardiographic follow-up in prolactinoma. **Clinical endocrinology**, v. 77, n. 1, p. 99–105, jul. 2012.

DE VECCHIS, R.; ESPOSITO, C.; ARIANO, C. Cabergoline use and risk of fibrosis and insufficiency of cardiac valves. Meta-analysis of observational studies: Meta-analysis of observational studies. **Herz**, v. 38, n. 8, p. 868–880, dez. 2013.

DOĞAN, B. A. *et al.* Autoimmune fibrotic adverse reactions in one-year treatment with cabergoline for women with prolactinoma. **Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets**, v. 16, n. 1, p. 47–55, 2016.

DRAKE, W. M. *et al.* A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 99, n. 1, p. 90–96, jan. 2014.

DRAKE, W. M. *et al.* A follow-up study of the prevalence of valvular heart abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 101, n. 11, p. 4189–4194, nov. 2016.

DROOGMANS, S. *et al.* Role of echocardiography in toxic heart valvulopathy. **European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology**, v. 10, n. 4, p. 467–476, jun. 2009.

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. 2012.

FARIAS, L. A. G. M. **Avaliação da associação entre uso da cabergolina e a presença de valvopatia em pacientes portadores de acromegalia.** Disponível

em: <<http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/23124>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

FIHN, S. D. *et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines, and the American college of physicians, American association for thoracic surgery, preventive cardiovascular nurses association, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. **Circulation**, v. 126, n. 25, p. e354–471, 18 dez. 2012.

GIUSTINA, A. *et al.* Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. **Pituitary**, v. 27, n. 1, p. 7–22, fev. 2024.

GRUNDY, S. M. *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 24, p. 3168–3209, 25 jun. 2019.

GU, H. *et al.* Cardiac valve disease and low-dose dopamine agonist therapy: an artefact of reporting bias?: Valve disease on low-dose dopamine agonist therapy. **Clinical endocrinology**, v. 74, n. 5, p. 608–610, maio 2011.

HARRIS, P. A. *et al.* Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **Journal of biomedical informatics**, v. 42, n. 2, p. 377–381, abr. 2009.

HARRIS, P. A. *et al.* The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. **Journal of biomedical informatics**, v. 95, n. 103208, p. 103208, jul. 2019.

HAYES, A. G. *et al.* Cabergoline-associated valvulopathy of the tricuspid valve in the treatment of prolactinoma. **Endocrine oncology (Bristol, England)**, v. 3, n. 1, p. e220086, 1 jan. 2023.

HEIDENREICH, P. A. *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. **Circulation**, v. 145, n. 18, p. e895–e1032, 3 maio 2022.

HERRING, N. *et al.* Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. **Clinical endocrinology**, v. 70, n. 1, p. 104–108, jan. 2009.

IGLESIAS, P. Acromegaly and cardiovascular disease: Associated cardiovascular

risk factors, cardiovascular prognosis, and therapeutic impact. **Journal of clinical medicine**, v. 14, n. 6, 12 mar. 2025.

IZGI, C. *et al.* Severe tricuspid regurgitation in a patient receiving low-dose cabergoline for the treatment of acromegaly. **The journal of heart valve disease**, v. 19, n. 6, p. 797–800, nov. 2010.

JUNGHANNS, S. *et al.* Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: a reader-blinded monocenter echocardiography study. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 22, n. 2, p. 234–238, 15 jan. 2007.

KAMENICKÝ, P.; MAIONE, L.; CHANSON, P. Cardiovascular complications of acromegaly. **Annales d'endocrinologie**, v. 82, n. 3-4, p. 206–209, jun. 2021.

KARS, M. *et al.* Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 93, n. 9, p. 3348–3356, set. 2008.

KUHN, E.; CHANSON, P. Cabergoline in acromegaly. **Pituitary**, v. 20, n. 1, p. 121–128, fev. 2017.

LAFEBER, M. *et al.* Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 162, n. 4, p. 667–675, abr. 2010.

LANCELLOTTI, P. *et al.* Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. **European journal of endocrinology**, v. 159, n. 1, p. 1–5, jul. 2008.

LANCELLOTTI, P. *et al.* European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). **European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology**, v. 11, n. 3, p. 223–244, abr. 2010a.

LANCELLOTTI, P. *et al.* European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). **European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology**, v. 11, n. 4, p. 307–332, maio 2010b.

LANG, R. M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 1–39.e14, jan. 2015.

LE VEN, F. *et al.* Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: results from the French multicentre registry. **European journal of echocardiography: the**

journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology, v. 12, n. 4, p. 265–271, abr. 2011.

MAIONE, L. *et al.* No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 97, n. 9, p. E1714–9, set. 2012.

MELMED, S. *et al.* Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, n. 2, p. 273–288, fev. 2011.

MELMED, S. *et al.* Consensus on acromegaly therapeutic outcomes: an update. Nature reviews. **Endocrinology**, 13 ago. 2025.

NACHTIGALL, L. B. *et al.* Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. **Clinical endocrinology**, v. 72, n. 1, p. 53–58, jan. 2010.

NAGUEH, S. F. *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 29, n. 4, p. 277–314, abr. 2016.

PERALTA, C. *et al.* Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: An echocardiographic study. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 21, n. 8, p. 1109–1113, ago. 2006.

PEREIRA, A. M. *et al.* Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 89, n. 1, p. 71–75, jan. 2004.

SANDRET, L.; MAISON, P.; CHANSON, P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, n. 5, p. 1327–1335, maio 2011.

SCHADE, R. *et al.* Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. **The New England journal of medicine**, v. 356, n. 1, p. 29–38, 4 jan. 2007.

SHERIN, R. P. *et al.* REVIEW ARTICLE: **CARDIOVASCULAR DISORDERS ASSOCIATED WITH ACROMEGALY: An update. Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, 25 set. 2024.

SHIMON, I. Real-world value of cabergoline in the treatment of acromegaly. Best practice & research. **Clinical endocrinology & metabolism**, v. 38, n. 4, p. 101887, jul. 2024.

SIMONIS, G.; FUHRMANN, J. T.; STRASSER, R. H. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists.

Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, v. 22, n. 13, p. 1936–1942, 15 out. 2007.

STEEDS, R. P. *et al.* Echocardiography and monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinaemia: a joint position statement of the British Society of Echocardiography, the British Heart Valve Society and the Society for Endocrinology. **Echo research and practice**, v. 6, n. 1, p. G1–G8, 1 mar. 2019.

STILES, C. E. *et al.* A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with Cabergoline. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 104, n. 2, p. 523–538, 11 set. 2018.

STILES, C. E. *et al.* Incidence of cabergoline-associated valvulopathy in primary care patients with prolactinoma using hard cardiac endpoints. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 106, n. 2, p. e711–e720, 23 jan. 2021.

STILES, C. E.; STEEDS, R. P.; DRAKE, W. M. Monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinaemia. **Annales d'endocrinologie**, v. 82, n. 3-4, p. 182–186, jun. 2021.

THE LANCET DIABETES ENDOCRINOLOGY. Redefining obesity: advancing care for better lives. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, v. 13, n. 2, p. 75, fev. 2025.

TRIFIRÒ, G. *et al.* Risk of cardiac valve regurgitation with dopamine agonist use in Parkinson's disease and hyperprolactinaemia: a multi-country, nested case-control study: A multi-country, nested case-control study. **Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience**, v. 35, n. 2, p. 159–171, 1 fev. 2012.

VALLETTE, S. *et al.* Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. **Pituitary**, v. 12, n. 3, p. 153–157, 2009.

VROONEN, L. *et al.* Prospective, long-term study of the effect of cabergoline on valvular status in patients with prolactinoma and idiopathic hyperprolactinemia. **Endocrine**, v. 55, n. 1, p. 239–245, jan. 2017.

WAKIL, A. *et al.* Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. **European journal of endocrinology**, v. 159, n. 4, p. R11–4, out. 2008.

YAMAMOTO, M.; UESUGI, T.; NAKAYAMA, T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. **Neurology**, v. 67, n. 7, p. 1225–1229, 10 out. 2006.

YAMASHIRO, K. *et al.* The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease: Valvular Regurgitation in Parkinson's Disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 7, p. 935–941, 15 maio 2008.

ZANETTINI, R. *et al.* Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. **The New England journal of medicine**, v. 356, n. 1, p. 39–46,

4 jan. 2007.

ZOGHBI, W. A. *et al.* Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: A report from the American society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. **Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 30, n. 4, p. 303–371, abr. 2017.

**ANEXO A – COEFICIENTE KAPPA DE COHEN ENTRE DOIS
ECOCARDIOGRAFISTAS PARA VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS**

Variável	Kappa	z	p
VM REFLUXO	0.949	8.564	<0.01
VM_refluxo_alterado	1.000	7.211	<0.01
VM_refluxo_agrupado	1.000	8.795	<0.01
VM REMODEL	0.919	9.654	<0.01
VM_remodel_algum	0.954	8.687	<0.01
VA REFLUXO	0.887	6.993	<0.01
VA_refluxo_alterado	0.885	6.424	<0.01
VA_refluxo_agrupado	0.887	6.993	<0.01
VA REMODEL	0.767	6.972	<0.01
VA_remodel_algum	0.750	5.415	<0.01
VT REFLUXO	0.820	6.834	<0.01
VT_refluxo_alterado	0.807	5.831	<0.01
VT_refluxo_agrupado	0.820	6.834	<0.01
VT REMODEL	0.660	4.437	<0.01
VT_remodel_algum	0.658	5.049	<0.01
VP REFLUXO	0.790	5.829	<0.01
VP_refluxo_alterado	0.790	5.829	<0.01
VP_refluxo_agrupado	0.790	5.829	<0.01
VP REMODEL	NaN	NaN	NA
VP_remodel_algum	0.000	0.000	1

VM = valva mitral; VA = valva aórtica; VT = valva tricúspide; VP = valva pulmonar. Remodel = remodelamento. Agrupado = análise agrupando categorias leves/moderadas/graves em “presente” vs. “ausente”.