

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIQUEIRA -
IMIP**

**PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA -
PIBIC**

**O EFEITO DA CABERGOLINA SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL: UM
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

**THE EFFECT OF CABERGOLINE ON BLOOD PRESSURE: A RANDOMIZED
CLINICAL TRIAL**

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Iniciação Científica do IMIP referente ao processo seletivo do edital PIBIC 2022/2023.

Autora:

Camilla Katarine Delgado Andrade

Orientador:

Flávio Xavier da Silva

Recife, 2023

O EFEITO DA CABERGOLINA SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

DADOS DA AUTORA

Camilla Katarine Delgado Andrade

Estudante do sétimo período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

CPF: 087.441.884-47

Email: camilladelgado10@hotmail.com

Telefone: (87)99123-6496

Endereço: R. Ricardo Salazar, 125, apt 1204B/ Madalena/ Recife - PE

ORCID: 0009-0000-5674-2888

DADOS DO ORIENTADOR:

Flávio Xavier da Silva

Médico Ginecologista e Obstetra do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Doutor em Tocoginecologia pela Universidade de Campinas (UNICAMP).

CPF: 865.883.974-53

Email: flavioxs2020@gmail.com

Telefone: (81) 99666-9258

Endereço: R. dos Coelhoos, 300/ Coelhoos/ Recife - PE

ORCID: 0000-0002-2459-7839

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro parcial da CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

Resumo

Objetivo: Determinar a ação da cabergolina para inibição da lactação sobre a pressão arterial em puérperas. **Método:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado, comparando a cabergolina com medidas físicas (enfaixamento das mamas e crioterapia) para inibição da lactação, em um hospital de referência no Recife – PE. Um banco de dados já coletado em um formulário eletrônico do banco de dados online REDCap® (Research Electronic Data Capture) foi utilizado para o estudo atual. **Resultado:** Não houve alteração da pressão arterial após o uso da cabergolina. Em torno de 95% das mulheres alocadas no grupo cabergolina apresentaram alguns efeitos adversos considerados leves. Os efeitos adversos mais prevalentes decorrentes do uso da cabergolina foram dor epigástrica, náusea e vômito. **Conclusão:** A cabergolina, utilizada para inibição da lactação, não alterou a pressão arterial. Observamos muitos efeitos adversos leves com o uso da cabergolina, mas que não comprometeram o seu uso.

Palavras-chave: supressão da lactação, gravidez, parto, puerpério, tratamento farmacológico.

Abstract

Objective: To determine the action of cabergoline to inhibit lactation on blood pressure in postpartum women. **Method:** A randomized clinical trial was carried out, comparing cabergoline with physical measures (breast swaddling and cryotherapy) to inhibit lactation, in a reference hospital in Recife – PE. A database already collected in an electronic form from the online database REDCap® (Research Electronic Data Capture) was used for the current study. **Result:** There was no change in blood pressure after using cabergoline. Around 95% of women allocated to the cabergoline group presented some adverse effects considered mild. The most prevalent adverse effects resulting from the use of cabergoline were epigastric pain, nausea and vomiting. **Conclusion:** Cabergoline, used to inhibit lactation, did not change blood pressure. We observed many mild adverse effects with the use of cabergoline, but these did not compromise its use.

Keywords: lactation suppression, pregnancy, childbirth and puerperium, pharmacological treatment.

INTRODUÇÃO

A lactação tem sido definida como a condição fisiológica durante a qual o leite é produzido com o objetivo de promover a nutrição do lactente (1). Por várias razões, algumas mulheres não podem amamentar seus filhos. Sem a sucção, a lactação eventualmente para por não haver mais estímulos. Porém, em até dois terços das mulheres que não amamentam, sintomas como vazamento de leite, dor mamária e ingurgitamento ocorrem quando nenhum tratamento é realizado (2).

A cabergolina é um agonista de longa ação do receptor de dopamina com uma alta afinidade por receptores D2 (3,4). Apresenta um efeito bloqueador potente da prolactina, específico e de longa ação (3,4), por meio da estimulação da secreção da dopamina (5). Tornou-se a droga de escolha para a inibição da lactação nas diretrizes perinatais de HIV em Saúde e Serviços Humanos (HHS) por apresentar inibição efetiva, sem interação medicamentosa e com efeitos colaterais mínimos (3). É metabolizada quase exclusivamente por via hepática, sendo excretada primariamente pelas fezes (6). Apresenta uma meia vida em torno de 60 a 70 horas e o pico plasmático é em torno de 2 horas (6).

Por estimular o sistema dopaminérgico, existe uma correlação entre o uso da cabergolina e efeitos na pressão arterial (7). O sistema dopaminérgico é um importante regulador da pressão arterial, seja por ação direta, renal, controle do balanço hídrico e de eletrólitos, ou por ação sobre uma variedade de hormônios com capacidade vasoativa: aldosterona, catecolaminas, endotelina, prolactina, renina, vasopressina e proopiomelanocortina (7).

Ações complexas dose-dependente da dopamina foram descobertas por Goldberg e col em 1959 (8). Doses baixas são capazes de reduzir a pressão arterial, doses intermediárias são capazes de aumentar a frequência e a contratilidade cardíacas, e altas

doses causam vasoconstrição e hipertensão arterial. Goldberg, em 1984, também definiu farmacologicamente os receptores dopamina-1 (D1) e dopamina-2 (D2), tanto para o sistema nervoso central como para os receptores periféricos (9). Ele observou que uma droga que atuasse especificamente nos receptores dopaminérgicos seria capaz de reduzir a pressão arterial (9).

Quando usada para a inibição da lactação, a cabergolina é contraindicada para mulheres com síndromes hipertensivas na gravidez (pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão crônica etc.) (6) porque acredita-se que pacientes hipertensos podem ser mais sensíveis do que os normotensos às ações hipotensivas da dopamina (9). Porém, essas respostas são extremamente controversas no presente.

O objetivo desse estudo é determinar a ação da cabergolina para inibição da lactação sobre a pressão arterial em puérperas e avaliar a presença de seus efeitos adversos.

MÉTODOS

Desenho do Estudo

Foi feito um ensaio clínico randomizado comparando um grupo de puérperas submetidas à inibição da lactação com cabergolina com outro grupo em uso de medidas físicas.

Local e Período do Estudo

Este estudo foi realizado em um centro obstétrico de referência no Brasil: o Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) localizado na cidade de Recife, estado de Pernambuco, com coleta de dados entre 01 de Agosto de 2018 e 29 de Fevereiro de 2020, sendo referente ao período de 1 de Setembro de 2022 a 1 de Setembro de 2023.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas puérperas com até 24 horas pós-parto, com idade gestacional no parto de 20 semanas ou mais e que tiveram perda fetal tardia (natimorto) ou neomorto até 24 horas. Os critérios de exclusão foram: conviver com o vírus HIV, já que o Comitê de Ética não permite outra medida que não a cabergolina, ou apresentar síndromes hipertensivas na gestação atual.

Intervenção

Para o grupo cabergolina, foram oferecidos dois comprimidos de cabergolina de 0,5 mg nas primeiras 24 horas após o parto.

Para o grupo de medidas físicas foram utilizadas ataduras de crepe de tamanho adequado para as mamas da paciente, de modo que não ficassem nem estreitas nem largas. Bolsas de gelo foram aplicadas sobre o curativo para evitar contato direto com a mama. Essa terapia foi realizada, pela primeira vez, nas primeiras 24 horas após parto vaginal ou

cesariana, e foi repetida seis vezes, com intervalo de 60 minutos entre uma terapia e outra sem exposição ao gelo. A bandagem podia ser puxada toda vez que a crioterapia fosse aplicada. A paciente permaneceu com as mamas enfaixadas por um período de 48 horas após o início da terapia. Esta bandagem só pôde ser removida para o banho. As pacientes do grupo foram instruídas a usar sutiã justo por mais cinco dias, totalizando sete dias usando faixa e sutiã. Elas também foram instruídas a não estimular os mamilos por uma semana.

Desfechos Primários

A pressão arterial foi aferida antes do início da terapia e uma hora após para as duas modalidades terapêuticas. Com a paciente sentada ou deitada, foi utilizado o braço direito e colocado o manguito dois dedos acima do nível da prega cubital. A pressão diastólica foi medida ao som do quinto ruído de Korotkoff.

Desfechos Secundários

Os efeitos adversos da cabergolina foram avaliados com 24 horas, 72 horas e sete dias após o início da terapia.

Tamanho da Amostra

A estimativa do tamanho da amostra foi baseada na prevalência de dor nas mamas em puérperas que não amamentaram e não inibiram a lactação (68%) (10) e em mulheres que usaram cabergolina (11%) (11). Considerando um nível de significância de 5% e um poder de 80%, foram necessárias 40 mulheres para mostrar diferenças entre os grupos. Esse número foi aumentado para 50 puérperas diante de possíveis perdas. No entanto, devido à pandemia de COVID-19, a coleta foi interrompida com 41 mulheres. Foi, então,

utilizado um banco de dados já coletado em um formulário eletrônico do banco de dados online REDCap® (Research Electronic Data Capture) para o estudo âncora, “Efetividade das medidas físicas versus cabergolina para inibição da lactação: Ensaio clínico randomizado”.

Randomização

A randomização foi realizada de acordo com uma lista de números aleatórios previamente gerada em um computador, usando o Random Allocation Software versão 1.0. A partir dessa lista, foram confeccionados envelopes numerados sequencialmente de um a 50, sendo cada número, conforme tabela de randomização, correspondente à alocação do paciente no grupo cabergolina ou medidas físicas. A inscrição do paciente e o fluxograma de acompanhamento estão de acordo com o Consort 2010.

Análise Estatística

O departamento de estatística, seguindo um plano de análise elaborado pela equipe de pesquisa, realizou a análise dos dados. Para análise estatística, o R versão 4.0.0. para Windows foi utilizado (12,13). Para comparação das características basais entre os grupos, foi utilizado o teste qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste exato de Fisher para valores esperados menores que cinco. O teste T de Student e o Mann-Whitney foram utilizados para as variáveis numéricas. Adotou-se nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 215 pacientes precisaram de inibição da lactação. Destas, 147 foram excluídas, por apresentarem hipertensão (n = 97), viverem com o vírus HIV (n = 25), tomarem cabergolina antes da randomização (n = 8) ou terem mais de 24 horas de pós-parto (n = 17). Então, 69 pacientes foram considerados elegíveis, mas apenas 41 receberam um consentimento informado por escrito. Devido à pandemia de COVID-19, a coleta foi interrompida com 41 mulheres. Finalmente, 21 mulheres foram randomizadas para cabergolina e 20 para medidas físicas (**Figura 1**).

As características da população estudada são apresentadas na **Tabela 1**, comparando as mulheres de cada grupo. Não houve diferença significativa entre os grupos. As pacientes no grupo da cabergolina tinham entre 15 e 37 anos, a maioria tinha companheiro e recebiam menos de um salário mínimo mensal. A prescrição da cabergolina foi de 81% em mulheres com perda fetal tardia e de 19% em mulheres com neomorto até 24 horas. Não houve prescrição em pacientes com fetos vivos. A pressão arterial não foi alterada em ambos os grupos (**Tabela 2**).

Observou-se uma grande quantidade de efeitos adversos leves no grupo cabergolina até sete dias após sua ingestão, sendo os mais comuns: náusea, vômitos, dor epigástrica e tontura (**Tabela 3**).

DISCUSSÃO

O risco de hipotensão com o uso da cabergolina tem sido avaliado em poucos estudos. Nessa pesquisa, não foi observada redução significativa da pressão arterial após uma hora do uso da cabergolina. Também não observamos nenhum caso de síncope ou hipotensão ortostática até sete dias após o seu uso. Em consonância com o nosso trabalho, no estudo de Melis e col. (14) não houve uma redução significativa da pressão arterial até seis horas após o uso da cabergolina com a dose de 400 microgramas, porém, não encontramos estudos que avaliassem os efeitos adversos com a dose de 1 mg, a qual é considerada a mais efetiva (15, 16).

Em nosso trabalho, a prescrição da cabergolina foi de 81% em mulheres com perda fetal tardia e de 19% em mulheres com neomorto até 24 horas. Não houve prescrição em pacientes com fetos vivos. Todas as participantes tinham a pressão arterial normal, pois a cabergolina é contraindicada em pacientes hipertensas, já que talvez sejam mais sensíveis a sua ação hipotensora (9). Pacientes que conviviam com HIV não participaram desse estudo, pois o Comitê de Ética não permitiu o uso de outro método que não a cabergolina para a inibição da lactação.

A cabergolina causou em 95,2% das pacientes efeitos adversos considerados leves, como dor epigástrica, náusea, vômito e tontura. Os estudos têm relatado que menos de 10% dos participantes apresentaram efeitos adversos (14, 15, 17). Entretanto, não foi necessária a realização de nenhum tratamento para tais sintomas, uma vez que foram considerados leves. Nós presumimos que o número elevado de efeitos adversos encontrados tenha sido pelo fato de que o desenho de estudo foi um ensaio clínico.

O presente estudo avaliou a pressão arterial após o uso da cabergolina para inibição da lactação. Esse trabalho é inovador por ter avaliado a pressão arterial antes e após o uso

da cabergolina. Além disso, a presente pesquisa avalia os efeitos adversos da cabergolina que foram pouco relatados na literatura.

A limitação desse estudo inclui o número reduzido de participantes. Porém, não encontramos estudos robustos que avaliassem a pressão arterial após o uso da cabergolina. Nós sugerimos, com base nos achados, que não existe uma correlação entre o uso da cabergolina para inibição da lactação e modificação da pressão arterial, podendo ser, futuramente, testada em pacientes hipertensas.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a pressão arterial não é modificada com a dose habitual da cabergolina para inibição da lactação. Também não observamos hipotensão ortostática ou síncope que sugerissem hipotensão. Observamos muitos efeitos adversos considerados leves após o uso da cabergolina, como, náusea, vômito e dor epigástrica, mas que não comprometeram o seu uso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E CITAÇÕES

1. Crowley W. Neuroendocrine regulation of lactation and milk production. *Comprehensive physiology*. 2015;5(1):255–91.
2. Moore D, Catlin A. Lactation Supression: Forgotten Aspect of Care for the Mother of a Dying Child. *Pediatric Nursing*. 2003;29(5):383–4.
3. Buhendwa L, Zachariah R, Massaquoi M, Kazima J, A D H. Cabergoline for suppression of puerperal lactation in a prevention of mother-to-child HIV-transmission progremme in rural Malawi. *Trop Doct*. 2008;38(1):30–2.
4. Pammi M, Carlin EM. Survey of lactation suppression in HIV-positive pregnant women. *International jornal of STD & AIDS*. 2012;23(4):280–1.
5. Grattan DR. 60 YEARS OF ENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T101-22.
6. Cabergoline (prescribing information). North Wales, PA: Tea Pharmaceuticals USA Inc; 2020.
7. Alessi A. Sistema dopaminérgico e hipertensão arterial sistêmica. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2003;10(4):280–1.
8. Goldberg L, Sjoerdsma A. Effects of Several Monoamine Oxidase Inhibitors on the Cardiovascular actions of Naturally occuring amines in the dog. *The Jornal of Phammacology and Experimental Therapeutics*. 1959;127(3):212–8.
9. Goldberg L. Dopamine Receptors and Hypertention. Physiologic and Pharmacologic Implications. *The American Journal of Medicine*. 1984;37–44.
10. Spitz AM, Lee NC, Peterson HB. Treatment for lactation suppression: little progress in one hundred years. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(6 Pt 1):1485-90. Doi: 10.1016/s0002-9378(98)70013-4

11. Giorda G, de Vincentiis S, Motta T, Casazza S, Fadin M, D'Alberon A. Cabergoline versus bromocriptine in suppression of lactation after cesarean delivery. *Gynecol Obstet Invest.* 1991;31(2):93-6. Doi: 10.1159/000293109
12. The jamovi project (2022). *jamovi.* (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
13. R Core Team (2021). *R: A Language and environment for statistical computing.* (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01).
14. Melis GB, Gambacciani M, Paoletti AM. Dose-related prolactin inhibitory effect of the new long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in normal cycling, puerperal, and hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65:541–545. doi:10.1210/jcem-65-3-541
15. Caballero-Gordo A, Lopez-Nazareno N, Calderay M, Caballero J, Mancheño E, Sghedoni D. Oral cabergoline. Single-dose inhibition of puerperal lactation. *J Reprod Med.* 1991;36:717–721.
16. Bravo-Topete G, Mendoza-Hernández F, Cejudo-Alvarez J, BrionesGarduño C. Cabergoline for inhibition of lactation. *Cir Cir.* 2004; 72(1):5–9
17. Melis G, Mais V, Paoletti A, Beneventi F, Gambacciani M, Fioretti P. Prevention of puerperal lactation by a single oral administration of the new prolactin-inhibiting drug, cabergoline. *Obstet Gynecol.* 1988;71:311–314.

Figura 1. Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes

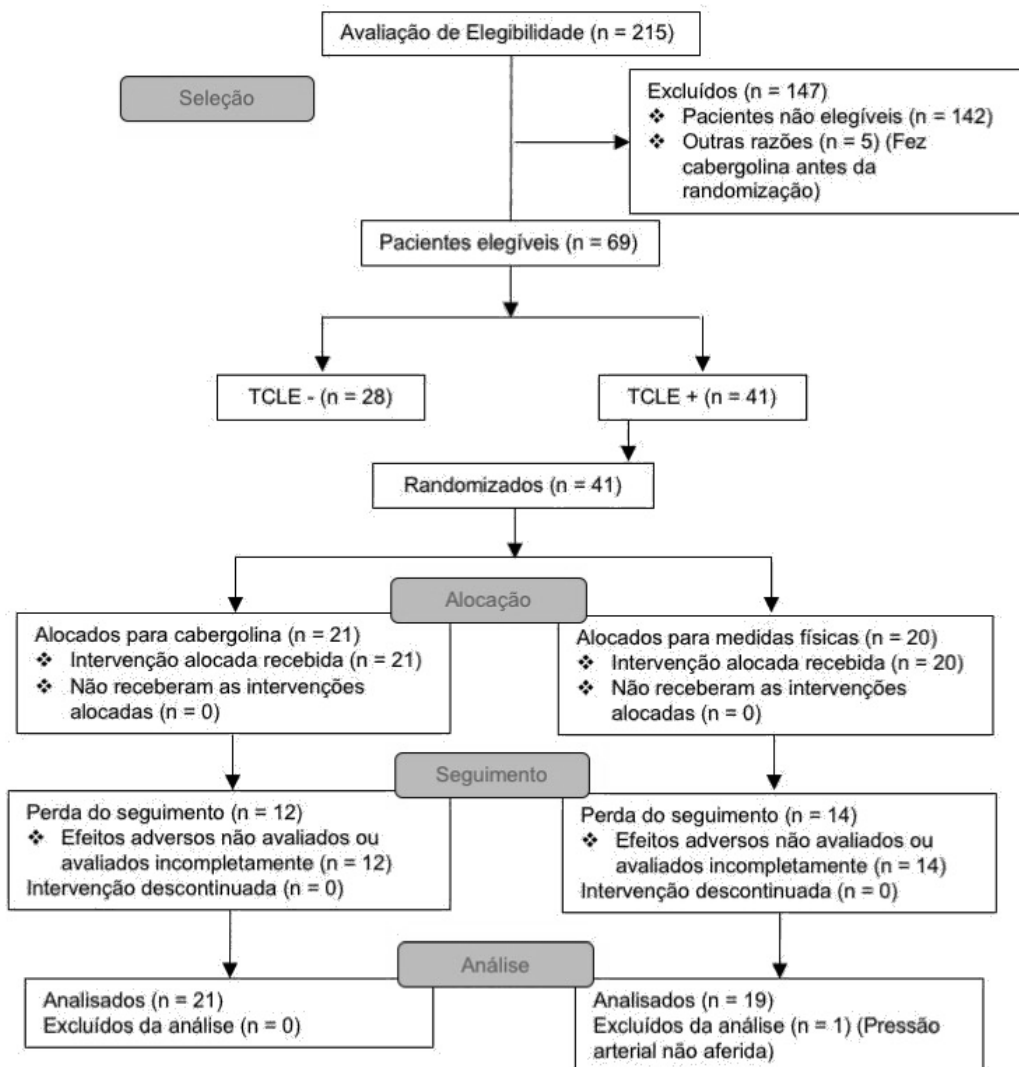


Tabela 1. Características da população estudada

Características das pacientes		Cabergolina	Medidas físicas	p*
		n (%) ou mediana (IIQ)	n (%) ou mediana (IIQ)	
Pessoais				
Idade materna (anos)		25(7)	26(11)	0.97
Estado marital	C/companheiro	18(85.7)	13(65)	0.12
	S/companheiro	3(14.3)	7(35)	
IMC (Kg/m ²)		28(8)	27.5(6.25)	0.66
Escolaridade (anos)	Até 4	1(4.8)	4(20)	0.26
	5-8	8(38.1)	5(25)	
	9-11	11(52.4)	8(40)	
	≥ 12	1(4.8)	3(15)	
Renda familiar	≤1.100,00	12(57.1)	15(75)	0.22
	>1.100,00	9(42.9)	5(25)	
Ocupação	Com renda	8(38.1)	6(31.6)	0.66
	Sem renda	13(61.9)	13(68.4)	
Obstétricas				
Idade gestacional	≥ 37 semanas	5(23.8)	4(20)	0.76
	< 37 semanas	16(76.2)	16(80)	
Tipo de parto	Vaginal	17(81)	16(80)	0.56
	Instrumental	1(4.8)	0(0)	
	Cesárea	3(14.3)	4(20)	
Número de filhos	Nascidos vivos	1(2)	0.5(2)	0.85
	Nascidos mortos	1(0)	1(0)	0.64
Amamentação prévia	Sim	11(52.4)	8(40)	0.42
Supressão prévia da lactação	Sim	4(19)	2(10)	0.41
Razão para supressão da lactação	Perda fetal tardia	17(81)	17(85)	0.73
	Neomorto até 24 horas	4(19)	3(15)	

Abreviações: *IIQ*: Intervalo interquartil, *IMC*: Índice de massa corpórea

* Teste “t” de Student ou Mann-Whitney/ Qui-quadrado ou Exato de Fisher

Tabela 2. Médias das pressões arteriais antes e 1 hora após o uso de cabergolina ou medidas físicas

Pressão Arterial	Antes	1 hora após	<i>p</i> *
	$\bar{X} \pm DP$	$\bar{X} \pm DP$	
Cabergolina			
Sistólica	116.4(16.8)	118.3(15.2)	0.35
Diastólica	69(12.2)	70.5(13.3)	0.35
Medidas físicas			
Sistólica	121.5(16.9)	124.2(20.3)	0.32
Diastólica	78(15)	77.3(16.3)	0.44

* Teste t de *Student*

Tabela 3. Efeitos adversos da cabergolina até 7 dias

Sinais/sintomas	n	%
Sonolência	16	76.2
Tontura	19	90.5
Agressividade	-	-
Hipotensão Ortostática	-	-
Palpitação	18	85.7
Síncope	-	-
Cefaleia	17	81
Náusea	20	95.2
Vômito	20	95.2
Dor abdominal	14	66.7
Dor epigástrica	20	95.2
Outros	-	-