



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Diego Barata Bandeira

**DESFECHOS MATERNOS E FETAIS EM GESTANTES
COM ADENOMAS HIPOFISÁRIOS E/OU SÍNDROME
DE CUSHING: REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-
ANÁLISES**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Associada Vania dos Santos Nunes Nogueira

**Botucatu
2025**

Diego Barata Bandeira

**DESFECHOS MATERNOS E FETAIS EM GESTANTES COM
ADENOMAS HIPOFISÁRIOS E/OU SÍNDROME DE
CUSHING: REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Associada Vania dos Santos Nunes Nogueira

Botucatu
2025

B214d Bandeira, Diego Barata
Desfechos maternos e fetais em gestantes com adenomas hipofisários e/ou síndrome de Cushing: : revisões sistemáticas e meta-análises / Diego Barata Bandeira. -- Botucatu, 2025
249 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Vania dos Santos Nunes-Nogueira

1. Gravidez. 2. Tumores hipofisários. 3. Acromegalia. 4. Prolactinoma. 5. Doença de Cushing. I. Título.

Impacto potencial desta pesquisa

O impacto científico desta tese se direciona, em primeiro lugar, aos profissionais de saúde que atuam no cuidado de mulheres grávidas com doenças hipofisárias (endocrinologistas, ginecologistas, obstetras, neonatologistas, neurocirurgiões, dentre outros profissionais das equipes multidisciplinares), mas também alcança de forma significativa as próprias pacientes acometidas por essas condições. Por se tratarem de doenças raras, há uma escassez de evidências consolidadas que avaliem o impacto da gestação em mulheres com adenomas hipofisários secretores de GH (acromegalia), prolactina (prolactinomas), ACTH (Doença de Cushing), TSH (TSHoma) e adenomas não secretores (ACNF), bem como as repercussões dessas condições hipofisárias sobre o conceito. Essa lacuna não apenas limita a prática clínica baseada em evidências, mas também gera insegurança em mulheres que desejam engravidar, muitas vezes postergando ou renunciando ao desejo da maternidade por medo de riscos mal compreendidos.

Do ponto de vista científico, esta tese busca preencher essa lacuna por meio de uma síntese metodológica rigorosa da literatura, baseada em revisões sistemáticas e meta-análises que avaliam os principais desfechos maternos e fetais em gestantes com doenças hipofisárias. Como resultado direto deste trabalho, foram produzidos quatro artigos científicos, sendo dois já publicados em revistas de alto impacto internacional e outros dois em fase final de submissão.

Do ponto de vista social, esta tese oferece subsídios informativos que podem minimizar a insegurança por parte dos profissionais de saúde e mulheres que desejam engravidar em vigência de um adenoma hipofisário e/ou síndrome de Cushing.

Em conclusão, esta tese contribui de forma relevante para o cruzamento entre as doenças hipofisárias e a medicina materno-fetal, lançando bases para a construção de diretrizes clínicas futuras e para a melhoria dos desfechos de saúde nessas populações.

Potential Impact of this Research

The scientific impact of this thesis is directed primarily toward healthcare professionals involved in the care of pregnant women with pituitary disorders — including endocrinologists, gynecologists, obstetricians, neonatologists, neurosurgeons, and other members of multidisciplinary teams — but it also significantly benefits the women affected by these conditions.

As these are rare diseases, there is a scarcity of consolidated evidence to safely guide clinical management and to assess the impact of pregnancy in women with pituitary adenomas secreting GH (acromegaly), prolactin (prolactinomas), ACTH (Cushing’s disease), TSH (TSHomas), and non-functioning adenomas (NFPAs), as well as the repercussions of these pituitary disorders on the fetus. This knowledge gap not only limits evidence-based clinical practice but also creates insecurity among women who wish to become pregnant, often leading them to postpone or even forgo motherhood due to fear of poorly understood risks.

From a scientific perspective, this thesis seeks to fill this gap through a rigorous methodological synthesis of the literature, based on systematic reviews and meta-analyses that evaluate the main maternal and fetal outcomes in pregnant women with pituitary disorders. As a direct result of this work, four scientific articles were produced—two already published in high-impact international journals and two in the final stages of submission and editorial processing. Collectively, these studies provide up-to-date evidence that supports safer clinical decision-making and contributes to individualized, risk-based management of pregnancies in women with pituitary adenomas.

From a clinical and scientific standpoint, the findings of this thesis promote safer and more evidence-informed practices, encouraging the development of standardized management strategies and reinforcing the importance of multidisciplinary collaboration in the care of these patients. Furthermore, they pave the way for new multicenter and collaborative studies that can further strengthen the field of reproductive endocrinology.

From a social standpoint, this thesis represents an important advancement in the promotion of reproductive rights for women with rare diseases, providing information that can reduce uncertainty among healthcare professionals and patients who wish to conceive while living with a pituitary adenoma and/or Cushing's syndrome. By reducing fear and fostering empowerment in reproductive decision-making, this work transforms uncertainty into clinical guidance, strengthening the bond between patients and healthcare providers and contributing to a more humanized, inclusive, and equitable model of care.

In conclusion, this thesis makes a significant contribution at the intersection of pituitary disease, endocrinology, and maternal–fetal medicine, laying the groundwork for future clinical guidelines and for improving health outcomes in these populations.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE DIEGO BARATA BANDEIRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 16 dias do mês de setembro do ano de 2025, às 8h30min, no(a) Via sistemas de videoconferência e outras ferramentas para comunicação a distância (Google Meet), realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de DIEGO BARATA BANDEIRA, intitulada **A RELAÇÃO ENTRE OS TUMORES HIPOFISÁRIOS E A GRAVIDEZ: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**, sob orientação da Profa. Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. VANIA DOS SANTOS NUNES NOGUEIRA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ANDREA GLEZER (Participação Virtual) do(a) Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Divisão de Clínica Médica I / HC-FM/São Paulo - Usp, Prof. Dr. CÉSAR LUIZ BOGUSZEWSKI (Participação Virtual) do(a) Depto de Clínica Médica / Universidade Federal do Paraná. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Documento assinado digitalmente

VANIA DOS SANTOS NUNES NOGUEIRA

Data: 16/09/2025 11:30:13-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. VANIA DOS SANTOS NUNES NOGUEIRA

Dedicatória

Dedico este trabalho à Inêz da Cruz Barata, minha avó, e aos meus filhos Caio, Luna e Samuel, que representam o meu passado e o meu futuro, e que me ensinaram sobre o mais perfeito amor.

Agradecimentos

À Professora Associada Vânia dos Santos Nunes Nogueira, agradeço profundamente por cada ensinamento compartilhado ao longo da Residência Médica e pós-graduação. Sua orientação firme, sua paciência generosa e sua motivação constante foram faróis nos momentos mais desafiadores desta caminhada.

À minha família, meu porto seguro e meu alicerce. À minha mãe Rosângela e ao meu pai Antônio, que me ensinaram a sonhar e a lutar. Ao meu esposo Victor, que caminha comigo com amor e paciência. Aos meus filhos Caio, Luna e Samuel, que são minha luz e meu principal motivo. Ao meu irmão Robson, à minha cunhada Caroline e aos meus sobrinhos Enzo e Vinícius, que completam esse laço precioso que me sustenta. Cada passo desta jornada foi possível por vocês e, por isso, meu agradecimento. Se eu pudesse escolher minha história mil vezes, pediria a Deus, em cada uma delas, que fosse ao lado de vocês.

Aos meus queridos amigos por tornarem o caminho mais leve e alegre.

À Professora Dra. Andrea Glezer e ao Professor Dr. Cesar Boguszewski, minha sincera gratidão por estarem presentes desde o início desta jornada, compartilhando tanto conhecimento e experiência. Agradeço pela generosidade, pela atenção dedicada a cada etapa e pela valiosa contribuição em todos os trabalhos realizados ao longo do caminho. Estendo esse agradecimento à Dra. Fernanda Bolfi e ao Professor Dr. Marcio Carlos Machado, que também foram fundamentais em momentos importantes desta pesquisa.

Às queridas alunas de Iniciação Científica — hoje, algumas já médicas — Thainá Oliveira Felício Olivatti, Letícia Santana Alves, Gabriela de Abreu Santos e Milena Santos Ferreira, expresso minha profunda gratidão pelo inestimável auxílio na execução deste projeto. A contribuição de vocês foi essencial para que esta pesquisa se concretizasse.

À Faculdade de Medicina de Botucatu, ao Departamento de Clínica Médica e, especialmente, à equipe de Endocrinologia — Dra. Gláucia, Dra. Célia, Dra. Adriana, Dra. Mariana, Dra. Renata, Dr. Adriano e todos os demais profissionais e residentes —, minha profunda gratidão por terem se tornado minha casa e minha eterna família.

A todos que colaboraram de alguma forma para a realização deste trabalho, meu mais sincero agradecimento.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os adenomas hipofisários representam até 15% das neoplasias intracranianas e, embora possam comprometer a fertilidade, muitas mulheres com esse diagnóstico engravidam. A gestação em portadoras desses tumores levanta preocupações clínicas quanto aos possíveis impactos mútuos entre a doença hipofisária e as alterações fisiológicas gestacionais. **OBJETIVO:** Avaliar os desfechos maternos e fetais de gestantes com adenomas hipofisários e ou síndrome de Cushing. **MÉTODOS:** Foram realizadas cinco revisões sistemáticas seguindo a metodologia do Instituto Joanna Briggs de etiologia e risco, incluindo estudos observacionais com gestantes que engravidaram mediante a presença de adenoma hipofisário e/ou síndrome de Cushing. Os desfechos avaliados foram: proporção geral de controle tumoral e hormonal, diabetes gestacional ou piora de um diabetes pré existente, hipertensão arterial, parto prematuridade, cefaleia, crescimento ou apoplexia do adenoma, alterações visuais, aborto espontâneo; entre os desfechos neonatais, mortalidade perinatal, baixo peso, anomalias congênicas e pequeno para a idade gestacional crescimento. A busca foi realizada nas bases Embase, Medline, LILACS e CENTRAL. Dois revisores independentes selecionaram os estudos, extraíram os dados e avaliaram o risco de viés. Para os desfechos dicotômicos foram realizadas meta-análises proporcionais no software no STATA 18, utilizando o comando 'metaprop_one'. **RESULTADOS:** Para acromegalia, 19 estudos foram incluídos, totalizando 273 gestações em 211 mulheres. A proporção geral de controle clínico da doença durante a gestação foi de 62%, e o crescimento tumoral foi observado em 9% dos casos. A proporção geral de piora do diabetes prévio ou desenvolvimento de diabetes gestacional foi de 9%, enquanto hipertensão pré-existente ou pré-eclâmpsia/eclâmpsia foi de 6% das gestações. A proporção geral de prematuridade foi de 9% e a de aborto espontâneo foi de 4%. No caso do prolactinoma, 52 estudos foram incluídos, abrangendo 2544 gestações em 1928 mulheres. A proporção geral de uso de agonistas dopaminérgicos no momento da concepção foi de 97%, com continuidade ou reintrodução do tratamento durante a gestação em 6% das pacientes. A proporção geral de aborto espontâneo foi de 10%, a de prematuridade foi de 3%. A proporção geral de malformações congênicas ocorreu em 2% dos recém-nascidos, a mortalidade perinatal em 2%, e baixo peso ao nascer em 6%. Para a síndrome de Cushing, 22 estudos foram avaliados, abrangendo 380 gestações em 200 mulheres. A proporção geral de aborto espontâneo foi de 6% e a de prematuridade foi 36%. Para diabetes gestacional ou agravamento de diabetes, a proporção geral foi de 23%, enquanto ados distúrbios hipertensivos da gravidez foi de 39% das gestações. A proporção geral de mortalidade perinatal foi de 7% e de baixo peso ao nascer 27%. Em relação aos adenomas clinicamente não funcionantes (ACNF), 5 estudos foram incluídos, abrangendo 36 gestações em 35 mulheres. A proporção geral de crescimento tumoral foi de 36% dos casos, prejuízo visual em 20% e apoplexia em 15%. A proporção geral de prematuridade foi de 10% e de mortalidade perinatal, 3%. Devido à raridade dos adenomas secretores de TSH (TSHomas) durante a gestação, foram identificados apenas 11 relatos de caso, totalizando 12 gestações (incluindo um caso de gestação gemelar) em 11 mulheres. Entre os estudos incluídos, foi relatado apenas um caso de óbito materno, ocorrido em uma paciente com síndrome de Cushing. Excetuando-se os casos de síndrome de Cushing, nas demais gestações a maioria das mulheres apresentava controle adequado da doença hipofisária antes da concepção. **CONCLUSÃO:** Em relação aos desfechos maternos e fetais de mulheres que engravidaram após o diagnóstico de uma doença hipofisária, observou-se que, excetuando-se os casos de síndrome de Cushing, as proporções de complicações foram semelhantes às descritas na literatura para gestações sem doenças hipofisárias. Diferentemente, entre as mulheres com síndrome de Cushing, a maioria apresentava hipercortisolismo não controlado no momento da concepção e durante a gestação, o que possivelmente contribuiu

para a maior proporção geral de prematuridade, hipertensão e diabetes mellitus observada nesse grupo. Registros na PROSPERO: CRD42021283757, CRD42020151416, CRD42024597682, CRD42024598697 e CRD420251065843.

Palavras chave: Gravidez · Tumores hipofisários · Acromegalia · Prolactinoma · doença de Cushing · Adenoma · Tireotropinoma · Revisão Sistemática · Meta-análise.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pituitary adenomas account for up to 15% of intracranial neoplasms and, although they may impair fertility, many women with this diagnosis are able to conceive. Pregnancy in women with these tumors raises clinical concerns regarding the potential mutual impacts between pituitary disease and the physiological changes of gestation. **OBJECTIVE:** To evaluate maternal and fetal outcomes in pregnant women with pituitary adenomas and/or Cushing's syndrome. **METHODS:** Five systematic reviews were conducted following the Joanna Briggs Institute methodology for etiology and risk, including observational studies of pregnant women diagnosed with pituitary adenoma and/or Cushing's syndrome. The outcomes evaluated included the frequency of tumor and hormonal control; gestational diabetes or worsening of pre-existing diabetes; hypertension; preterm birth; headache; tumor growth or apoplexy; visual disturbances; spontaneous abortion; and, among neonatal outcomes, perinatal mortality, low birth weight, congenital malformations, and small for gestational age infants. Searches were conducted in Embase, Medline, CENTRAL and LILACS databases. Two independent reviewers selected studies, extracted data, and assessed the risk of bias. For dichotomous outcomes, proportional meta-analyses were performed using STATA 18, employing the *metaprop_one* command. **RESULTS:** For acromegaly, 19 studies were included, comprising 273 pregnancies in 211 women. The overall rate of clinical disease control during pregnancy was 62%, and tumor growth was reported in 9% of cases. The frequency of gestational diabetes or worsening of pre-existing diabetes was 9%, hypertensive disorders occurred in 6% of pregnancies, preterm birth in 9%, and spontaneous abortion in 4%. For prolactinoma, 52 studies were included, encompassing 2,544 pregnancies in 1,928 women. Dopamine agonists were used at conception in 97% of cases, and treatment was continued or reintroduced during pregnancy in 6%. The overall frequency of spontaneous abortion was 10%, preterm birth 3%, congenital malformations 2%, perinatal mortality 2%, and low birth weight 6%. For Cushing's syndrome, 22 studies comprising 380 pregnancies in 200 women were analyzed. The overall rate of spontaneous abortion was 6%, preterm birth 36%, gestational or worsened diabetes 23%, and hypertensive disorders 39%. Perinatal mortality occurred in 7% and low birth weight in 27% of cases. For clinically non-functioning pituitary adenomas (NFPAs), 5 studies were included, comprising 36 pregnancies in 35 women. Tumor growth occurred in 36% of cases, visual impairment in 20%, and apoplexy in 15%. Preterm birth occurred in 10% and perinatal mortality in 3%. Due to the rarity of TSH-secreting adenomas (TSHomas) during pregnancy, only 11 case reports were identified, totaling 12 pregnancies (including one twin gestation) in 11 women. Among all studies, a single maternal death was reported, occurring in a patient with Cushing's syndrome. Except for women with Cushing's syndrome, most pregnancies occurred in patients with adequately controlled pituitary disease prior to conception. **CONCLUSION:** Regarding maternal and fetal outcomes in women who became pregnant after being diagnosed with a pituitary disorder, it was observed that, except for cases of Cushing's syndrome, complication rates were similar to those reported in the general obstetric population. In contrast, among women with Cushing's syndrome, most had uncontrolled hypercortisolism at conception and throughout pregnancy, which may have contributed to the higher frequency of preterm birth, hypertension, and diabetes mellitus observed in this group. **PROSPERO registrations:** PROSPERO

CRD42021283757, CRD42020151416, CRD42024597682, CRD42024598697, and CRD420251065843.

Keywords: Pregnancy · Pituitary tumors · Acromegaly · Prolactinoma · Cushing's disease · Cushing's syndrome · Adenoma · Thyrotropinoma · Systematic review · Meta-analysis.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVO	7
METODOLOGIA	9
RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
Acromegalia e Gestação.....	22
Prolactinoma e Gestação	32
Síndrome de Cushing e Gestação.....	42
Adenoma clinicamente não funcionante, TSHoma e Gestação.....	55
DISCUSSÃO	66
Comparação das Meta-análises com dados populacionais	85
CONCLUSÃO	89
CONFLITOS DE INTERESSE E FINANCIAMENTO	92
REFERÊNCIAS	93
MATERIAL SUPLEMENTAR	113
Acromegalia e Gestação.....	114
Prolactinoma e Gestação	133
Síndrome de Cushing e Gestação.....	149
Adenoma clinicamente não funcionante, TSHoma e Gestação.....	161
Anexos (Protocolos publicados)	
Anexo 1 – Acromegalia e Gestação	170
Anexo 2 – Prolactinoma e Gestação	178
Anexo 3 – Síndrome de Cushing e Gestação	186
Apêndices (Registros PROSPERO)	
Apêndice 1 – Acromegalia e Gestação	196
Apêndice 2 – Prolactinoma e Gestação	203
Apêndice 3 – Síndrome de Cushing e Gestação	210
Apêndice 4 – Adenoma Clinicamente não funcionante e Gestação	220
Apêndice 5 – TSHoma e Gestação	227

INTRODUÇÃO

A gestação em mulheres com alterações endócrinas pode ser um desafio. Esse conceito é particularmente importante quando há o acometimento da glândula hipofisária por adenomas. Estes representam, aproximadamente, 10-15% de todas as lesões intracranianas (¹).

Os adenomas hipofisários são neoplasias benignas originadas da linhagem de células adeno-hipofisárias com fenótipos clínicos determinados pelas células de origem e relacionados ou não à superprodução de hormônios específicos produzidos (^{2,3}). Esses tumores são classificados segundo seu tamanho — microadenomas (<10 mm), macroadenomas (≥10 mm) e adenomas gigantes (>40 mm) — ou conforme sua linhagem celular e padrão secretor, podendo ser produtores de prolactina, hormônio do crescimento (GH), adrenocorticotrófico (ACTH), tireoestimulante (TSH) ou não secretantes, denominados adenomas clinicamente não funcionantes (ACNF) (⁴⁻⁷). Os adenomas secretores de LH e FSH (gonadotropinomas) são frequentemente classificados como não funcionantes, pois a apresentação clínica normalmente se faz pelos efeitos massa locais da lesão, embora existam casos descritos de apresentação clínica pelo excesso de produção de gonadotrofinas (⁸).

Adenomas hipofisários estão relacionados à diminuição da fertilidade, seja devido à hipersecreção hormonal, como também pelo efeito de massa presente em macroadenomas, levando à destruição ou compressão das células secretoras de gonadotrofinas ou das células gonadotróficas normais, além da haste hipofisária, levando à hiperprolactinemia, anovulação e amenorreia (⁹). Apesar das limitações impostas pela doença, a gravidez é viável em muitas pacientes, particularmente entre aquelas com controle hormonal adequado ou que tenham sido submetidas a tratamentos de indução da fertilidade (^{10,11}).

Durante a gravidez normal, o sistema endócrino e o metabolismo da glândula hipofisária sofrem alterações significativas como resultado das secreções hormonais da placenta. Devido à hiperplasia das células lactotróficas e alterações em suas secreções hormonais, a hipófise aumenta de volume durante a gestação. Os níveis de prolactina e estrogênio se elevam durante toda a gravidez, e devido a síntese do GH pela placenta, ocorre uma supressão do GH hipofisário. Adicionalmente a isto, a placenta sintetiza o hormônio liberador de corticotropina (CRH), que estimula a liberação do ACTH e do cortisol (¹²).

Nesse contexto, ao mesmo tempo que a gravidez é um evento desejado para grande parte das mulheres que possuem adenoma hipofisário e a sua presença sinaliza reversão do hipogonadismo, existe a preocupação do adenoma influenciar negativamente na gravidez, assim como a gravidez interferir negativamente na história natural dos adenomas hipofisários

(¹³). O aumento da produção de estrogênios na gestação pode estimular o crescimento do adenoma, de forma direta, nos prolactinomas e, indiretamente, nos ACNF, e isso pode causar sintomas neuro-oftalmológicos, como dores de cabeça, alterações visuais e, em casos raros, perda de visão, devido à compressão de estruturas adjacentes pela expansão do tumor (^{14,15}).

Sabe-se que a abordagem terapêutica dos adenomas hipofisários pode incluir o uso contínuo de medicações, e muitas pacientes engravidam em uso destes fármacos, frequentemente sem planejamento reprodutivo. Ao mesmo tempo que tais intervenções são eficazes no tratamento da maioria dos adenomas hipofisários, o seu uso durante a gravidez pode ter implicações significativas tanto para a mãe, quanto para o desenvolvimento fetal (^{16,17}).

Prolactinomas são os tumores hipofisários mais comuns (¹⁸). A incidência e prevalência de tumores secretores de prolactina são observadas em 25–63 casos a cada 100.000 pessoas, e 3–5 novos casos/100.000/ano, respectivamente, representando aproximadamente 50% de todos os tumores hipofisários que requerem atenção médica (¹⁹). As mulheres são muito mais afetadas, com um número até três vezes maior de diagnósticos realizados do que nos homens. O pico de prevalência em mulheres é observado por volta dos 30 anos, quando estão em idade fértil (¹⁹).

Os prolactinomas aumentam os níveis séricos de prolactina causando disfunção orgânica em diferentes tecidos do corpo e são a principal causa de hipogonadismo e galactorreia em ambos os sexos, através de um mecanismo que envolve a inibição da pulsatilidade do GnRH pela kisspeptina (²⁰). Embora o prolactinoma seja uma importante etiologia de amenorreia e infertilidade em mulheres, o desenvolvimento de terapias clínicas e cirúrgicas, particularmente o uso de agonistas dopaminérgicos (AD), na maioria dos casos, tornou possível a gravidez (²¹).

Com isto, usando como exemplo as pacientes que têm prolactinomas, há duas questões importantes que surgem durante a gestação, a saber: os efeitos dos AD no feto em desenvolvimento; e o efeito da alta circulação dos níveis de estrogênio no tamanho do adenoma (²²).

Molitch revisou o crescimento tumoral em 800 mulheres grávidas com microprolactinomas e em 288 com macroprolactinomas sem antecedentes de cirurgia ou radioterapia, e em 148 gravidezes com macroprolactinomas com cirurgia e/ou radioterapia prévia; as taxas de crescimento do adenoma foram 2,5%, 18% e 4,7%, respectivamente (²²). Entretanto, tais dados são provenientes da década de 1970, quando grande parte dos casos carecia de confirmação do crescimento tumoral por meio de exames de imagem.

A síndrome de Cushing (SC) é uma condição rara e complexa, caracterizada pela produção patológica e sustentada de cortisol. Essa hiperprodução pode ocorrer secundariamente ao excesso de ACTH, como nos adenomas hipofisários, ou de forma autônoma, por tumores adrenais. Quando secundário à elevação de ACTH por uma lesão hipofisária, é denominado de doença de Cushing (DC) ⁽²³⁾. Apesar de sua raridade, a gravidez em pacientes com SC pode ser desafiadora, devido as complicações materno-fetais.

O hipercortisolismo relacionado à SC potencializa as manifestações clínicas já observadas em gestações normais. A morbidade materna ocorre em 60-70% dos casos, principalmente por hipertensão sistêmica, diabetes mellitus, intolerância à glicose e insuficiência cardíaca ⁽¹³⁾. A DC é potencialmente letal e está associada ao aumento do risco cardiovascular e de comorbidades clínicas, como hipertensão, diabetes, coagulopatias, entre outros ⁽²⁴⁾. Pré-eclâmpsia e eclâmpsia também são mais prevalentes em pacientes com SC do que em mulheres grávidas sem esta doença ⁽¹³⁾. Uma revisão sistemática de casos publicados na literatura de janeiro de 1952 a abril de 2015 com SC e gravidez incluiu 263 gestações com SC ativa durante a gravidez, mas com o hipercortisolismo tratado e curado no momento da gestação. O adenoma adrenal foi a principal causa de SC ativa durante a gravidez (44,1%), as grávidas com SC ativa tiveram mais diabetes mellitus gestacional (36,9 vs. 2,3%, $p = 0,003$), hipertensão gestacional (40,5 vs. 2,3%, $p < 0,001$) e pré-eclâmpsia (26,3 vs. 2,3%, $p = 0,001$) do que aquelas com doença controlada ²⁵. Em alguns casos, as gestantes apresentaram osteoporose, fratura óssea, doença psiquiátrica, insuficiência cardíaca materna e morte. Além disso, 50% dos recém-nascidos nascem prematuros, com uma taxa de mortalidade de 25-40%, enquanto a mortalidade materna é de aproximadamente 4%. As principais complicações fetais incluem abortos espontâneos, retardo de crescimento intrauterino e trabalho de parto prematuro ⁽¹³⁾.

Acromegalia é uma doença sistêmica crônica causada pela superprodução do GH e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), com prevalência variando de 2,8 para 13,7 casos a cada 100.000 pessoas e a incidência anual variando entre 0,2 e 1,1 casos novos a cada 100.000 pessoas ^(26,27).

Durante a gravidez normal, a secreção placentária de GH no segundo trimestre de gestação resulta em níveis elevados de IGF-1, mas através de feedback negativo, a produção de GH na hipófise está diminuída. Em mulheres com acromegalia que engravidam, também ocorre um mecanismo semelhante, levando ao aumento dos níveis de IGF-1, mas não à diminuição da

secreção autônoma de GH pelo adenoma hipofisário ⁽²⁸⁾. Além disso, a hiperplasia de células lactotróficas não leva ao aumento da lesão, mas pode levar a aparecimento de sintomas neuro-oftalmológicos, o que pode resultar em quiasma óptico compressão e perda de campo visual ⁽²⁹⁾. Conseqüentemente, na gravidez pode se pensar que haja piora do controle clínico da acromegalia.

Um estudo prospectivo por Dias e colaboradores mostrou estabilidade bioquímica e clínica de acromegalia durante a gravidez, especialmente em mulheres cujos tumores foram tratados eficazmente antes da concepção ⁽³⁰⁾. Jallad e colaboradores observaram níveis normais de IGF-1 em 13 de 15 grávidas mulheres com acromegalia que foram monitoradas sem qualquer tratamento médico ou cirúrgico ⁽³¹⁾.

A acromegalia está frequentemente associada a diabetes, hipertensão, e doenças cardíacas, e alguns estudos mostraram que a acromegalia não controlada antes da gravidez estava associada com um risco aumentado de agravamento dessas complicações durante a gravidez. Essas comorbidades também poderiam afetar adversamente o fluxo sanguíneo placentário e o crescimento fetal e causar potenciais complicações obstétricas e fetais em mulheres com acromegalia. No entanto, nem a hipertensão nem a hiperglicemia foram relatadas como um efeito adverso comum sobre o crescimento fetal ou resultados maternos em mulheres com acromegalia ⁽¹⁹⁾.

Os adenomas hipofisários secretores de Tireotropina - TSH (TSHomas) são incomuns e representam 0,5–3% de todos as lesões hipofisárias, além de serem também uma causa bastante rara de tireotoxicose ^(32,33). Sua patogênese ainda é desconhecida: os TSHomas são monoclonais e o fato de as células produtoras de TSH representarem < 5% das células hipofisárias pode explicar a raridade desses tumores ^(33,34).

Os TSHomas são geralmente diagnosticados como macroadenomas e, geralmente, apresentam extensão extrasselar. Além disso, 70% dos pacientes não apresentam manifestações clínicas de hipertireoidismo, o que pode retardar o diagnóstico, enquanto um perfil laboratorial de hipertireoidismo secundário é documentado em, aproximadamente, 90% dos casos ⁽³⁵⁾. No total, cerca de 540 pacientes com TSHoma são descritos na literatura mundial ^(35,36). Dessa forma, esta condição associada à gravidez é extremamente rara e, por isso, seu manejo clínico se torna um desafio.

Os ACNF são tumores que surgem da expansão de uma única linhagem de células adeno-hipofisárias precursoras e que não estão associados a evidências clínicas de

hipersecreção hormonal, o que os distingue de outros tipos de adenomas hipofisários ⁽³⁷⁾. Eles são tumores infrequentes em mulheres em idade reprodutiva, porém mesmo sem a complicação adicional do desequilíbrio hormonal ativo, esses tumores podem representar desafios significativos na gravidez. Recentemente, 28 casos foram reportados de mulheres que engravidaram em vigência de ACNF ^(38,39); oito macroadenomas foram diagnosticados durante a gravidez, e seis pacientes apresentavam sinais e sintomas de compressão tumoral. Adicionalmente, as mulheres com ACNF tiveram maior probabilidade de parto cesáreo em comparação às mulheres do grupo controle ⁽³⁸⁾.

Diante do fato de durante a gestação a hipófise aumentar de volume para atender às demandas hormonais da gravidez, o que pode exacerbar os efeitos de massa causados por um adenoma hipofisário pré-existente, é importante avaliar de que maneira a gestação atua na história dos adenomas hipofisários, e como o tratamento do mesmo pode influenciar os desfechos fetais. Embora dados relevantes neste tópico tenham sido publicados, a única revisão sistemática publicada na literatura foi entre DC e gravidez, porém a mesma inclui estudos publicados até o ano de 2015, e os principais desfechos maternos e fetais não foram avaliados por meio de meta-análise proporcional, resultados que serão reportados neste projeto ⁽²⁵⁾.

Dessa forma, há o questionamento se os adenomas hipofisários em mulheres grávidas estariam associados a desfechos adversos maternos e fetais. Semelhantemente, se a gravidez em mulheres com adenoma hipofisário poderia estar associada a desfechos adversos relacionados ao crescimento do adenoma. Portanto, foram realizadas revisões sistemáticas e meta-análises para aprofundar e sedimentar o conhecimento acerca dos desfechos materno-fetais em gestantes em tratamento para diferentes tipos de adenomas hipofisários e síndrome de Cushing.

OBJETIVO

Avaliar os desfechos maternos e fetais em gestantes com adenomas hipofisários e/ou síndrome de Cushing, considerando tanto o impacto da atividade tumoral e da hipersecreção hormonal quanto as possíveis consequências associadas ao tratamento destas condições durante a gestação.

METODOLOGIA

Foram conduzidas quatro revisões sistemáticas conforme a metodologia do Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos de etiologia e risco⁽⁴⁰⁾, abordando as seguintes associações: (i) acromegalia e gravidez; (ii) prolactinoma e gravidez; (iii) síndrome de Cushing e gravidez; e (iv) ACNF e TSHomas com a gravidez. Os resultados de cada revisão foram relatados de acordo com a diretriz PRISMA atualizada para relatos de revisões sistemáticas⁽⁴¹⁾. Os protocolos dessas revisões foram registrados na base PROSPERO. O protocolo da revisão sobre prolactinoma e gravidez está registrado sob o número CRD42021283757, tendo sido também publicado previamente⁽⁴²⁾. O mesmo ocorreu com os protocolos referentes à acromegalia (CRD42020151416)⁽⁴³⁾ e à síndrome de Cushing (CRD42024597682)⁽⁴⁴⁾. A revisão sobre ACNF e TSHomas foi registrada sob os números CRD42024598697 e CRD420251065843. Os protocolos publicados podem ser consultados nos Anexos de 1 a 3, enquanto os registros publicados na base PROSPERO nos Apêndices de 1 a 5.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos primários observacionais como coorte prospectivo e retrospectivo, e série de casos (com pelo menos três participantes), cujos critérios de elegibilidade de inclusão de pacientes seguiram a estrutura PEO descrita abaixo.

Participantes (P)

A revisão contemplou estudos primários que incluíram mulheres grávidas, com idade superior a 18 anos, diagnosticadas com adenoma hipofisário antes ou durante a gestação. No caso específico da síndrome de Cushing, o período para consideração do diagnóstico foi estendido até 12 meses após o parto, em virtude da dificuldade de confirmação diagnóstica

durante a gravidez e do fato de várias pacientes já apresentarem sinais e sintomas da doença hipofisária no decorrer da gestação.

Exposição de interesse (E)

A exposição de interesse foi a presença de adenoma hipofisário, independentemente do tamanho ou da produção hormonal e/ou à SC.

Como diagnóstico de prolactinoma considerou-se: evidência de hiperprolactinemia, por meio de dosagem de prolactina sérica em nível acima do limite superior da normalidade, sendo excluídas outras causas de elevação deste hormônio, que não seja a lesão hipofisária (exclusão do uso de medicamentos, insuficiência renal, hipotireoidismo e tumores parasselares em pacientes com hiperprolactinemia sintomática não fisiológica), associado a adenoma diagnosticado por algum exame de imagem ⁽⁴⁵⁾.

Em relação à SC, diretrizes atuais recomendam que o rastreamento inicial seja realizado em pacientes com suspeita clínica robusta, especialmente aqueles com múltiplas manifestações típicas, fraturas vertebrais precoces (<50 anos), ou adenomas adrenais incidentais ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. É recomendada a confirmação do hipercortisolismo, através de testes de validados, como o Teste de supressão com dexametasona 1 mg ou 2 mg overnight, cortisol livre urinário em 24 horas (UFC) e cortisol salivar noturno ^(49,50). Após confirmação bioquímica do hipercortisolismo, o próximo passo é a dosagem de ACTH plasmático matinal para distinguir entre causas ACTH-dependentes (doença de Cushing, secreção ectópica) e ACTH-independentes (tumores adrenais). ACTH <5 pg/mL sugere origem adrenal; valores elevados ou inapropriadamente normais indicam etiologia ACTH-dependente. Em casos de SC ACTH-dependente sem adenoma hipofisário evidente à RM, a amostragem dos seios petrosos inferiores pode ser indicada para diferenciar doença de Cushing de secreção ectópica de ACTH ^(47-49,51).

Especificamente, para o diagnóstico da doença de Cushing (DC), além dos critérios acima, foi considerada a confirmação de adenoma secretor de ACTH na análise patológica após cirurgia hipofisária. Para as pacientes que não foram submetidas a nenhuma cirurgia hipofisária foram consideradas portadoras de DC se o nível plasmático de ACTH for >10 pg/mL e se atender a um dos seguintes critérios: cateterização do seio petroso com uma proporção central-periférica do nível plasmático de ACTH $\geq 2,0$ pg/mL antes ou $\geq 3,0$ pg/mL após o teste de CRH ou administração de desmopressina; presença de um adenoma hipofisário medindo >6 mm na ressonância magnética em vigência de teste de supressão com alta dose de dexametasona e dosagens de ACTH e cortisol após estímulo com CRH ou desmopressina concordantes para DC (⁵²).

O diagnóstico da SC durante a gestação é particularmente desafiador, devido às alterações fisiológicas normais da gravidez que elevam os níveis de cortisol plasmático e urinário, além de modificarem a resposta aos testes diagnósticos convencionais. Durante a gravidez, especialmente no segundo e terceiro trimestres, a excreção urinária de cortisol livre (UFC) pode aumentar até 2 a 3 vezes acima do limite superior da normalidade para não grávidas, o que dificulta a interpretação dos resultados (^{47,53,54}). Desta forma, neste período, o diagnóstico se baseia na demonstração de hipercortisolismo significativo, com UFC > 3 vezes o limite superior da normalidade para não grávidas, perda da variação circadiana do cortisol com níveis elevados à meia-noite (cortisol sérico noturno > 440 nmol/L), e avaliação clínica compatível. Testes de supressão com dexametasona têm utilidade limitada devido à baixa especificidade na gestação (^{47,53-56}).

Para a acromegalia foi considerado o diagnóstico na presença de nível sérico elevado de IGF-1 e nível não supressível de GH durante a realização do teste oral de sobrecarga de glicose, na presença de um adenoma hipofisário confirmado (⁵⁷).

O diagnóstico de ACNF foi estabelecido em pacientes com evidência radiológica de adenoma hipofisário por meio de ressonância magnética (RM), na ausência de sinais clínicos ou bioquímicos de hipersecreção hormonal. A avaliação hormonal incluiu níveis séricos normais de prolactina, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), cortisol (em basal ou após teste de supressão com dexametasona em baixa dose) e testes de função tireoidiana, permitindo, assim, a exclusão de adenomas funcionantes (7,58).

O diagnóstico de TSHoma exigiu a detecção de níveis elevados de T4 livre e/ou T3 livre associados a valores de TSH inadequadamente normais ou elevados em medidas repetidas, após exclusão de possíveis interferências analíticas (como anticorpos heterofilos, macro-TSH ou uso de biotina). O diagnóstico foi confirmado em pacientes com adenoma hipofisário ≥ 6 mm à RM e que apresentassem pelo menos um dos seguintes critérios: (i) subunidade α da glicoproteína (α -GSU) elevada ou razão molar α -GSU/TSH aumentada, especialmente em mulheres pós-menopáusicas; (ii) ausência de supressão do T3 sérico após teste de supressão com T3; (iii) resposta exacerbada do TSH ao teste de estímulo com TRH; ou (iv) cintilografia positiva para receptores de somatostatina. A resistência ao hormônio tireoidiano (RTH) foi excluída com base no fenótipo clínico e, quando necessário, por análise genética do gene THRB (59).

Desfechos (O)

Desfechos maternos:

a) Proporção geral de controle do adenoma hipofisário; avaliado pelas dosagens hormonais após a gravidez referentes a cada tipo de adenoma, como também pelo tamanho da lesão durante e/ou após a gravidez;

b) Proporção geral de diabetes mellitus gestacional ou da piora de um diabetes mellitus pré-existente;

c) Proporção geral de distúrbios hipertensivos da gravidez (hipertensão e/ou pré-eclâmpsia ou eclampsia): avaliados pela pressão arterial. Para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, a paciente deve ter hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) após 20 semanas de gestação, com pelo menos duas aferições com intervalo de 4 horas e presença de proteinúria (≥ 300 mg em coleta de 24h, ou razão proteína/creatinina $\geq 0,3$) ou na ausência de proteinúria, sinais de disfunção orgânica (como plaquetopenia, insuficiência renal, insuficiência hepática, edema pulmonar, ou sintomas visuais/neuro). Para o diagnóstico de eclampsia, a paciente deve ter apresentado episódios convulsivos generalizados (tônico-clônicos) ocorrendo em contexto de pré-eclâmpsia. ⁽⁶⁰⁾

d) Proporção geral de nascimento pré-termo (menos que 37 semanas de idade gestacional);

e) Proporção geral de cefaleia durante a gestação (novo evento ou piora do quadro prévio);

f) Proporção geral de eventos adversos associados ao uso de alguma medicação para controle do adenoma durante a gravidez;

h) Proporção geral de crescimento sintomático do adenoma hipofisário durante a gestação;

i) Proporção geral de apoplexia do adenoma durante a gestação;

j) Proporção geral de lactação;

k) Proporção geral de alteração visual pelo adenoma hipofisário durante a gestação;

l) Proporção geral de aborto espontâneo;

m) Proporção geral de remissão do adenoma após a gravidez.

Desfechos fetais/ recém-nascidos:

- a) Proporção geral de mortalidade perinatal (incluindo natimorto, morte fetal ou neonatal);
- b) Proporção geral de nascidos com baixo peso ao nascimento (menor do que 2500g em gestações a termo);
- c) Proporção geral de anomalias congênitas;
- d) Proporção geral de crianças nascidas pequenas para a idade gestacional. Pequeno para a idade gestacional é definido como o recém-nascido cuja massa corporal ao nascer está abaixo do percentil 10 para a idade gestacional, geralmente ajustado por sexo, segundo padrões de referência populacionais ou internacionais, como o INTERGROWTH-21st⁽⁶¹⁻⁶³⁾.
- e) Proporção geral de macrosomia fetal

Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos que não seguiram a estrutura PEO citada acima, bem como estudos com menos de 3 participantes (mulheres grávidas). Excepcionalmente, no entanto, devido à raridade dos TSHomas, foram incluídos relatos de caso referentes a essa condição específica.

Estratégia de busca para identificação dos estudos elegíveis

Foram criadas estratégias gerais de pesquisa e adaptáveis às bases de dados de saúde eletrônicas: Embase, Medline (pelo PubMed), LILACS (pela Virtual Health Library), e a de Estudos Clínicos Controlados da Colaboração Cochrane (CENTRAL - Cochrane). As estratégias de busca contêm descritores da SC, acromegalia, TSHoma, prolactinoma, adenoma clinicamente não funcionante e gravidez. Foi utilizado o software Endnote para baixar todas as

referências e remover duplicatas. A triagem inicial dos títulos e resumos foi realizada por meio do Rayyan QCRI, ferramenta web gratuita de apoio à seleção de referências no contexto de revisões sistemáticas ⁽⁶⁴⁾.

Seleção dos estudos, Avaliação da qualidade metodológica, Extração dos dados

Dois revisores, de forma independente e em pares, avaliaram o título e o resumo dos estudos recuperados nas estratégias de buscas para cada um dos artigos. Aqueles potencialmente elegíveis para a inclusão na revisão foram selecionados para leitura na íntegra e avaliados quanto a adequação aos critérios de elegibilidade. Os estudos não incluídos após leitura na íntegra por não se enquadrarem nos critérios de inclusão das revisões terão as justificativas da exclusão apresentadas em forma de tabela.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada pelo instrumento de avaliação de risco de viés do JBI para estudos de série de casos ⁽⁶⁵⁾. Este instrumento avalia: se os critérios de inclusão dos casos foram claramente definidos e se foram adequadamente aplicados aos participantes do estudo; se a condição de saúde central ao estudo foi medida de forma padronizada e confiável em todos os participantes; se o desfecho de interesse foi medido de forma precisa utilizando instrumentos ou métodos confiáveis; se os resultados foram corretamente descritos e consistente entre os casos, se identificou potenciais confundidores que poderiam influenciar os resultados; se os métodos estatísticos empregados são apropriados para a análise dos dados; se os resultados são apresentados detalhadamente e se há clareza na apresentação dos mesmos; se avaliou a possibilidade de generalização dos resultados para outras populações além da estudada; como o estudo lidou com casos perdidos durante o

seguimento e sua potencial influência sobre os resultados ⁽⁶⁵⁾. Os resultados das análises críticas foram relatados em forma narrativa e por tabelas. Quando possível, os resultados da avaliação do risco de viés foram incorporados na análise de sensibilidade ou abordagem da meta-análise. Todos os estudos, independentemente dos resultados de sua qualidade metodológica, passaram por extração e síntese de dados (quando possível).

Para cada estudo selecionado, dois revisores independentemente e em pares utilizaram um formulário de extração para retirar detalhes específicos sobre exposição (tempo de doença, estado de controle antes da gravidez, idade, tipo de tratamento, macro ou microadenoma), desenho do estudo, número de pacientes, uso de medicações para controle do adenoma antes, durante e após a gestação, resultados de desfechos.

Em caso de discordâncias em cada uma destas etapas descritas, houveram reuniões de consenso com o grupo elaborador antes da decisão final.

Meta-análises

Resultados semelhantes em pelo menos dois estudos foram plotados em meta-análises usando Stata Statistical Software 18 (Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX, EUA).

Para calcular as proporções globais dos desfechos dicotômicos, realizaram-se meta-análises proporcionais, por meio do comando “metaprop_one” usando o modelo logístico normal de efeitos aleatórios ⁽⁶⁶⁾. O número de eventos foi utilizado como numerador, e o número de gestações e recém-nascidos foram utilizados como denominador dos desfechos maternos e dos desfechos fetais, respectivamente. Para evitar a superestimação do controle do adenoma e a subestimação do crescimento tumoral durante a gravidez, para esses desfechos foram utilizados como denominador o número de gestações em que esses desfechos foram

avaliados. Para os desfechos contínuos, quando disponíveis, foram extraídos dos estudos primários as médias e desvios padrões dos mesmos, e como efeito da exposição, foi calculada a diferença de médias (antes da gravidez versus depois da gravidez) com o intervalo de confiança de 95%.

Para determinar inconsistências entre os resultados dos estudos incluídos, os revisores inspecionaram visualmente os gráficos de florestas e aplicaram a estatística de Higgins (I²) e o teste qui-quadrado. A heterogeneidade estatística foi considerada por um valor de $p < 0,10$ para o teste qui-quadrado e um valor de I² $> 50\%$. Utilizou-se a metarregressão para explorar as causas das inconsistências. A idade média das mulheres na gravidez, o ano de publicação do manuscrito, o número de gestantes em uso de medicações na concepção, o número de gestantes que realizaram cirurgia transesfenoidal antes da gravidez, o número de eventos de apoplexia durante a gravidez e o número de micro e macro adenoma foram considerados como covariáveis. A correção de Knapp-Hartung foi utilizada para calcular a significância dos coeficientes de metarregressão ⁽⁶⁷⁾. O intervalo preditivo foi calculado para as meta-análises de efeitos aleatórios com I² fosse $> 30\%$ e mais de cinco estudos incluídos na meta-análise. O intervalo de preditivo reflete a variação no efeito da exposição ou intervenção em diferentes cenários, incluindo o efeito esperado em pacientes futuros ⁽⁶⁸⁾.

Quando a síntese quantitativa não foi adequada, forneceu-se a síntese descritiva.

No estudo da síndrome de Cushing, para os artigos que avaliaram a presença de hipercortisolismo não controlado durante a gestação, foi investigada a associação dessa condição com os desfechos maternos e fetais adversos, incluindo aborto, prematuridade, mortalidade perinatal, hipertensão e diabetes. As razões de chances (odds ratios – ORs) foram calculadas comparando-se a probabilidade desses desfechos em gestantes com hipercortisolismo não controlado em relação àquelas com a doença controlada. Utilizou-se uma

meta-análise com modelo de efeitos aleatórios, tendo o OR como medida de efeito, empregando o método de ponderação por variância inversa.

Análise de sensibilidade

A fim de avaliar a robustez nos resultados obtidos, quando possível, foram realizadas análises de sensibilidade de acordo com o risco de viés dos estudos incluídos.

Avaliação da Qualidade da Evidência

Para os desfechos provenientes dos dados controlados (desfechos contínuos antes da gravidez versus depois da gravidez), a avaliação da qualidade da evidência foi reportada de acordo com as diretrizes do sistema *GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)*. Geralmente as evidências de estudos observacionais são classificadas de baixa qualidade. Quando, no entanto, tais estudos produziram efeitos grandes e não houve nenhum viés óbvio que explicasse esses efeitos, os autores da revisão classificaram a evidência como moderada ou até mesmo de alta qualidade (⁶⁹).

Viés de Publicação

Testes para avaliar viés de publicação, como o teste de Egger, teste de Begg e gráficos de funil, foram desenvolvidos em contexto de dados comparativos. Eles assumem que estudos com resultados positivos são publicados com mais frequência do que estudos com resultados negativos. Embora seja possível realizar esses testes para meta-análise proporcional, não há evidências de que os dados proporcionais se ajustam adequadamente para esses testes (⁷⁰). Além disso, a hipótese de resultados positivos ser mais frequentemente publicado não é necessariamente verdadeiro para dados proporcionais dos estudos, uma vez que não há uma

definição clara ou consenso sobre o que é um resultado positivo em uma meta-análise de proporção. Portanto, não são recomendadas estas análises para meta-análises proporcionais, e é aconselhável que o viés de publicação seja avaliado qualitativamente (⁷⁰), o que foi realizado no presente projeto.

RESULTADOS

ACROMEGALIA E GESTAÇÃO

RESULTADOS

Os resultados apresentados a seguir foram publicados previamente em janeiro de 2022 na Pituitary (⁷¹).

Seleção dos estudos

As estratégias de busca identificaram numerosos artigos; após a remoção de duplicatas, permaneceram 1.028 estudos. Desses, 22 apresentaram alta probabilidade de atender aos critérios de inclusão para avaliação completa (Fig. 1). A análise detalhada dessas referências revelou que 19 preenchiam os critérios de elegibilidade e foram incluídos em nossa revisão (^{27,31,72-88}). Os motivos para exclusão de 3 estudos foram: dados incompletos e impossibilidade de contato com os autores; ausência de dados sobre mulheres grávidas com acromegalia nas publicações finais; e um deles tratava-se de revisão narrativa.

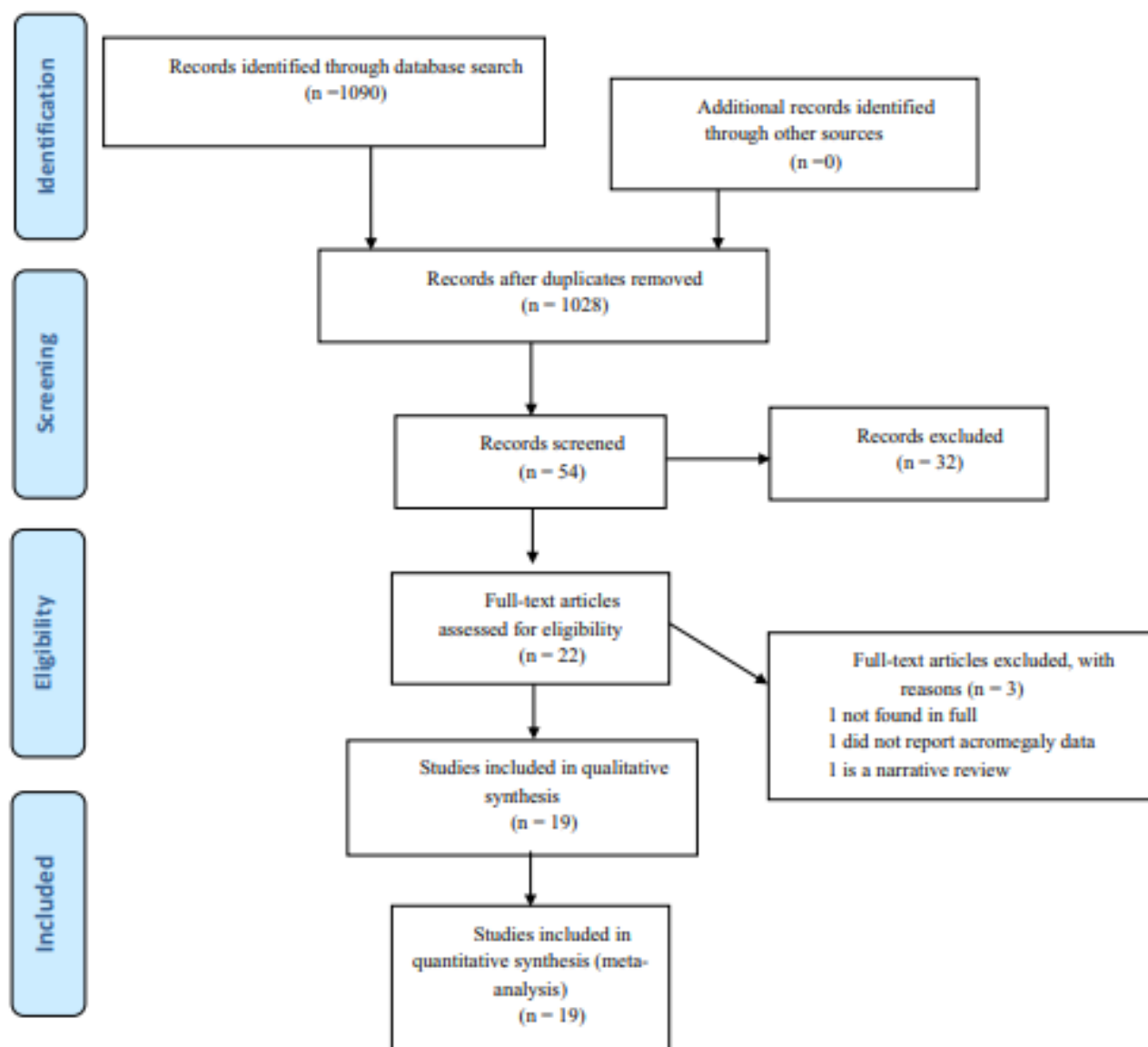


Figura 1 – Seleção dos Estudos de Acromegalia e Gravidez

Características dos estudos incluídos

Os 19 estudos incluídos em nossa revisão sistemática foram publicados entre 1998 e 2019, representando um total de 273 gestações em 211 mulheres com acromegalia. Dezesesseis estudos eram séries de casos, um estudo consistiu em investigação transversal analítica e, em dois estudos, os dados foram obtidos por meio de questionários enviados a centros locais de saúde ^(27,39). Todas as mulheres tinham mais de 18 anos e 96% relataram que o diagnóstico de

acromegalia havia sido estabelecido antes ou durante o primeiro trimestre da gestação. Em um estudo, sete gestantes apresentaram tumores mistos secretores de GH e prolactina (⁸⁸). A idade materna média foi de 33 anos. As principais características das participantes desses estudos estão apresentadas na Tabela 1.

Avaliação do risco de viés

Quase todos os relatos continham descrições claras e critérios padronizados de inclusão e exclusão dos participantes. Entretanto, devido à ausência de informações sobre o estágio e o diagnóstico da acromegalia, 5 estudos (26%) foram considerados com risco incerto de viés nos critérios de elegibilidade. Nove estudos (47%) não mencionaram se a inclusão dos participantes foi consecutiva. Em todos os estudos, os dados clínicos das pacientes foram claramente relatados, assim como os desfechos, resultados e análises estatísticas adequadas. A Tabela 1 (material suplementar) ilustra o risco de viés nos estudos incluídos.

Autor/Ano	País	Participantes	Média de idade no diagnóstico	Média de Idade na Gravidez	Média de duração dos sintomas	Controle de doença	Macro/Micro adenomas	Medicações antes da gestação	Medicações na gestação
Assal (2016)	Canadá	4	21,25	34,25		3	1/-	4	1
Atmaca (2006)	Turquia	7	28,3	-	4,3	5	5/1	4	4
Caron (2010)	França	34	-	31,7	3,5	-	39/7	34	31
Cheng (2012)	Canadá e Itália	10	-	32,5	-	4	2/3	10	3
Cozzi (2016)	Itália	7	-	33	-	6	4/2	7	2
Dias (2014)	Brasil	10	-	31,2	-	5	8/-	10	8
Hannon (2019)	Irlanda	14	34	34	-	14	11/1	14	6
Jallad (2017)	Brasil e Israel	17	29,3	32,2	-	23	-	17	13
Onder (2017)	Turquia	5	27,2	34	-	2	5/-	5	2
Persechini (2012)	França	6	-	40,4	-	2	5/-	6	6
Van der Lely (2014)	Acrostudy	27	-	33,3	-	-	-	27	3
Dogasen (2018)	Turquia	8	32,5	27,9	-	-	-	7	7
Herman-Bonert (1998)	EUA	3	-	31,5	-	1	4/-	3	0

Tabela 1 – Características dos Estudos de Acromegalia e Gravidez

Meta-análises

A proporção global de mulheres grávidas em uso de pelo menos uma medicação para acromegalia no momento da concepção foi de 67% (IC 95%, 50%–80%; 18 estudos; 262 gestações, material suplementar). A proporção geral de manutenção ou retomada do tratamento durante a gestação foi de 12% (IC95%, 6%–22%; 17 estudos; 199 gestações, material suplementar). Na concepção, os fármacos mais comumente utilizados foram os análogos de somatostatina (SRL; proporção global 27%; IC95%, 16%–41%; material suplementar). Durante a gestação, os mais utilizados foram os agonistas dopaminérgicos (DA), seguidos pelos SRL (proporção global 3%; IC95%, 1%–14% e 1%; IC95%, 0%–11%, respectivamente, material suplementar).

Desfechos maternos

A proporção global de controle da acromegalia durante a gestação foi de 62% (13 estudos; 123 gestações; IC95%, 49%–74%; qui-quadrado = 2,5; $p = 0,06$; Fig. 2a). Quinze mulheres apresentaram crescimento tumoral durante a gravidez (proporção global 9%; IC95%, 5%–14%; qui-quadrado = 0; Fig. 2b); sete foram tratadas cirurgicamente, em uma delas o SRL octreotida foi reintroduzido, e sete foram apenas acompanhadas sem intervenção médica ou cirúrgica.

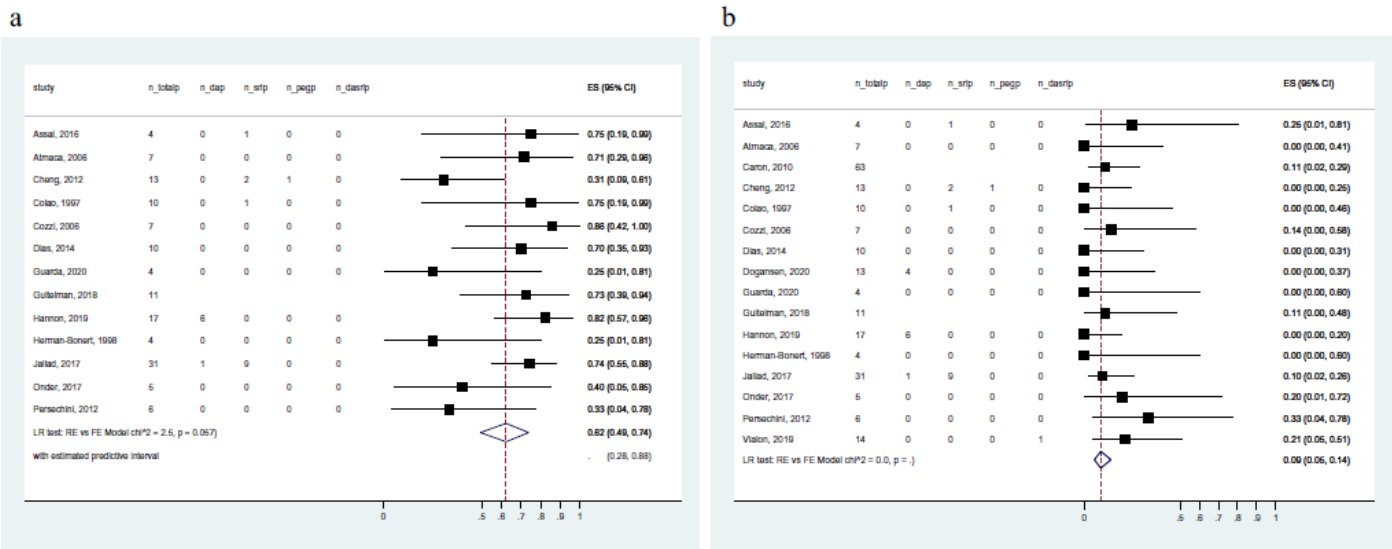


Fig.2 Achados da Meta-análise: controle de acromegalia (a) e crescimento tumoral (b) n_totalp total de gestações, n_dap número de mulheres usando agonistas dopaminérgicos durante a gestação, n_srlp número de mulheres usando receptores de somatostatina (SRL) durante a gravidez, n_dasrlp número de mulheres usando agonistas dopaminérgicos e SRL durante a gestação, n_pegp número de mulheres grávidas usando pegvisomant durante a gestação.

Em 18 estudos (257 gestações), a proporção global de piora do diabetes pré-existente ou desenvolvimento de diabetes gestacional foi de 9% (IC95%, 5%–18%; qui-quadrado = 7,3; p = 0,004; Fig. 3a). Em 16 estudos (232 gestações), a proporção geral da hipertensão pré-existente ou desenvolvimento de pré-eclâmpsia/eclâmpsia foi de 6% (IC95%, 3%–15%; qui-quadrado = 12; p = 0,000; Fig. 3b). Em 17 estudos (273 gestações), a proporção geral de prematuridade foi de 9% (IC95%, 5%–13%; qui-quadrado = 0; p = 0,5; Fig. 4a). Em 19 estudos (271 gestações), a proporção global de aborto espontâneo foi de 4% (IC95%, 2%–11%; qui-quadrado = 1; p = 0,16; Fig. 4b). Em 10 estudos (243 gestações), a proporção geral de cefaleia foi de 17% (IC95%, 9%–30%; qui-quadrado = 4,2; p = 0,02; material suplementar).

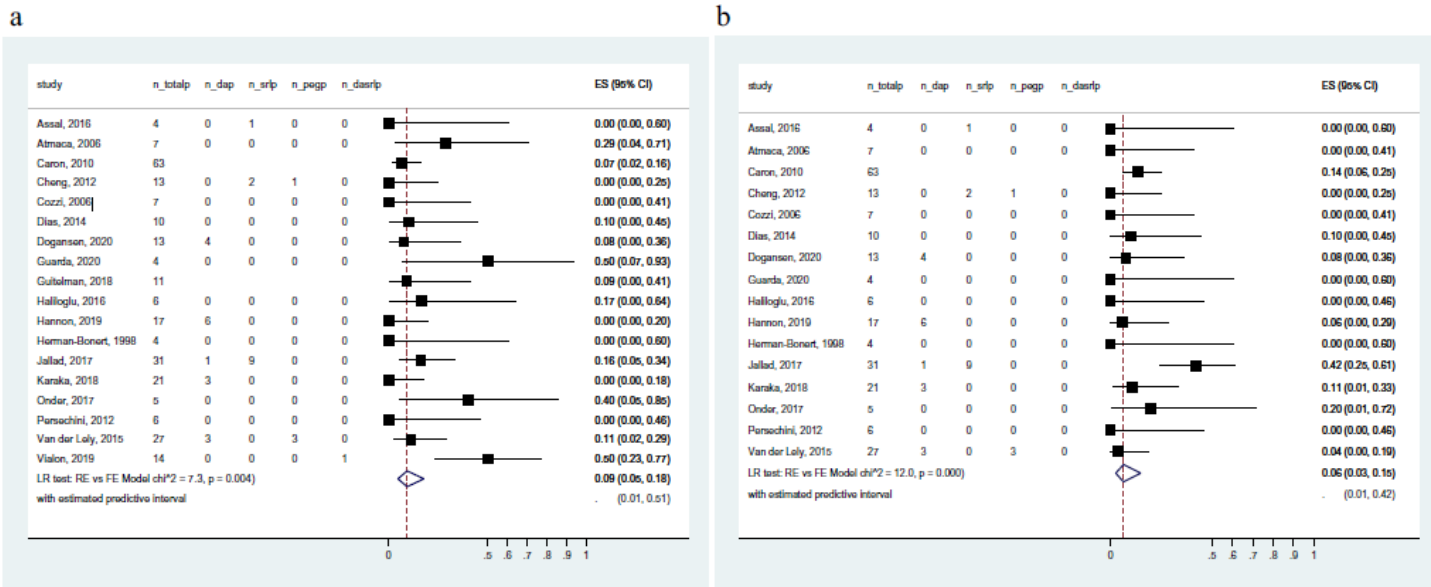


Fig. 3 Achados da Meta-análise: piora de diabetes prévio ou desenvolvimento de diabetes gestacional (a) e piora ou surgimento de distúrbios hipertensivos da gravidez (b) n_totalp total de gestações, n_dap número de mulheres usando agonistas dopaminérgicos durante a gestação, n_srlp número de mulheres usando receptores de somatostatina (SRL) durante a gravidez, n_dasrlp número de mulheres usando agonistas dopaminérgicos e SRL durante a gestação, n_pegp número de mulheres grávidas usando pegvisomant durante a gestação.

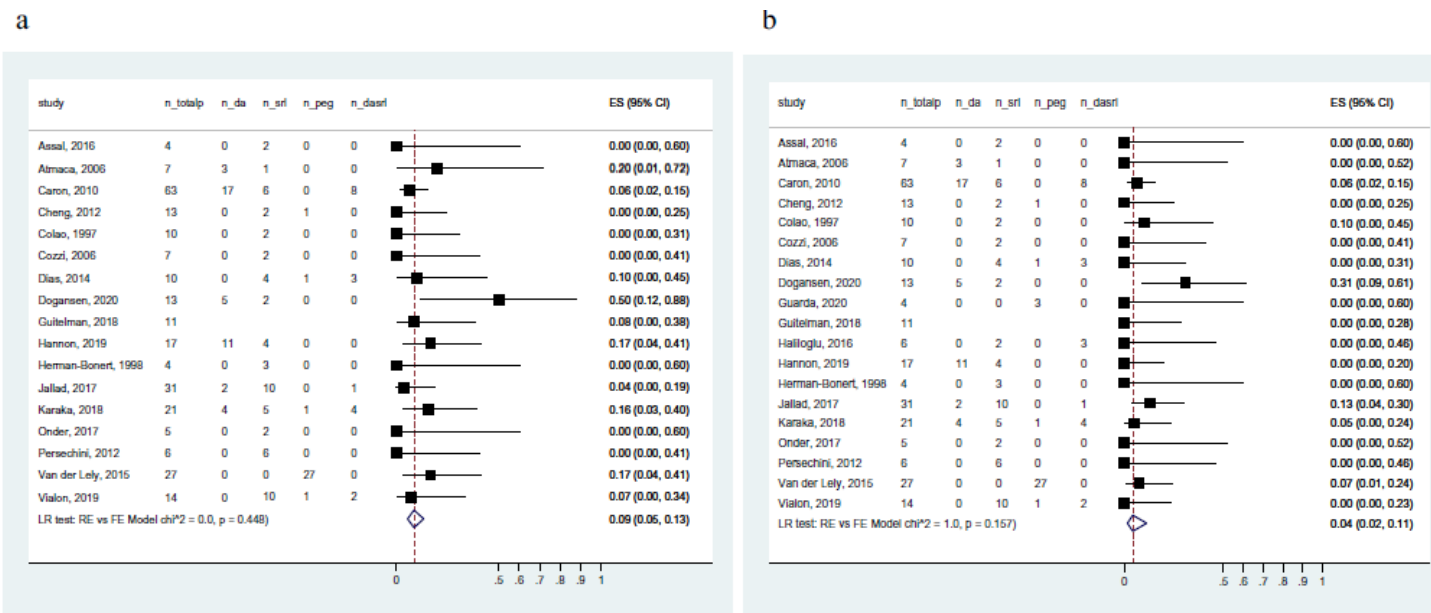


Fig. 4 Achados da Meta-análise: prematuridade (a) e abortamento espontâneo (b) n_totalp total de gestações, n_dap número de mulheres usando agonistas dopaminérgicos durante a gestação, n_srlp número de mulheres usando somatostatin receptor ligands

(SRL) durante a gravidez, n_{dasrlp} número de mulheres usando agonistas dopaminérgicos e SRL durante a gestação, n_{pegp} número de mulheres grávidas usando pegvisomant durante a gestação.

Desfechos neonatais

Nenhuma mortalidade perinatal foi relatada nos estudos. Em 15 estudos (216 recém-nascidos), a complicação perinatal mais comum foi o nascimento pequeno para a idade gestacional (proporção global 5%; IC95%, 3%–9%; qui-quadrado = 0; material suplementar). Desfechos secundários foram incomuns, conforme demonstrado na Tabela 2 e no material suplementar. Três casos de malformações congênitas foram relatados: um caso de rim único, um de estenose ureteral (³¹) e um de craniossinostose, microftalmia unilateral e catarata (³⁹).

Outcomes	Proportion (%)	95% CI (%)	Ch^2	P value	PI (%)	Studies (n)	Newborns (n)
Low birth weight	3	1–11	2.8	0.05	0–32	15	209
Small for gestational age	5	3–9	0	–	–	14	210
Congenital malformations	1	0–7	0.5	0.25	–	18	240
Fetal macrosomia	4	2–8	0	–	–	16	218

CI confidence interval, Ch^2 Chi-Square, *PI* prediction interval

Tabela 2: Sumário das meta-análises proporcionais que avaliaram os desfechos fetais.

Desfechos não incluídos na síntese quantitativa

Entre as mulheres que mantiveram o uso de medicamentos para acromegalia durante a gestação, nenhuma apresentou efeitos adversos relacionados ao tratamento. Dados sobre o tamanho tumoral antes, durante ou após a gestação não foram relatados em nenhum estudo incluído.

Em quatro estudos, os níveis de IGF-1 foram medidos antes e depois da gestação; em apenas um deles (6 gestações) os níveis pós-gestação foram significativamente maiores que os

pré-gestacionais (diferença média = 144,5; IC95%, 9–280; evidência de muito baixa certeza).

Em três estudos, os valores de GH pré e pós-gestação foram comparados, não sendo observadas diferenças (muito baixa certeza de evidência).

PROLACTINOMA E GESTAÇÃO

RESULTADOS

Os resultados apresentados a seguir foram publicados previamente em novembro de 2024 no *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* - JCEM ⁽¹⁶⁾.

Seleção dos estudos

A aplicação das estratégias de busca resultou em 1.629 estudos; após a remoção das duplicatas, permaneceram 1.148 estudos. Desses, 94 foram avaliados integralmente quanto à elegibilidade, dos quais 52 atenderam aos critérios de inclusão e foram incorporados à revisão (Fig. 5). Os motivos para exclusão de 42 estudos foram: ausência de desfecho de interesse (n = 16), séries de casos com menos de três participantes (n = 1), artigos duplicados (n = 10), estudos com resultados parciais de artigos completos já incluídos (n = 3), resumos (n = 2) e texto completo não localizado (n = 10). Os artigos não encontrados foram solicitados por e-mail e, embora tenha sido utilizado serviço de comutação bibliográfica, 10 referências permaneceram inacessíveis. As referências excluídas e suas respectivas justificativas estão apresentadas na Tabela I, material suplementar.

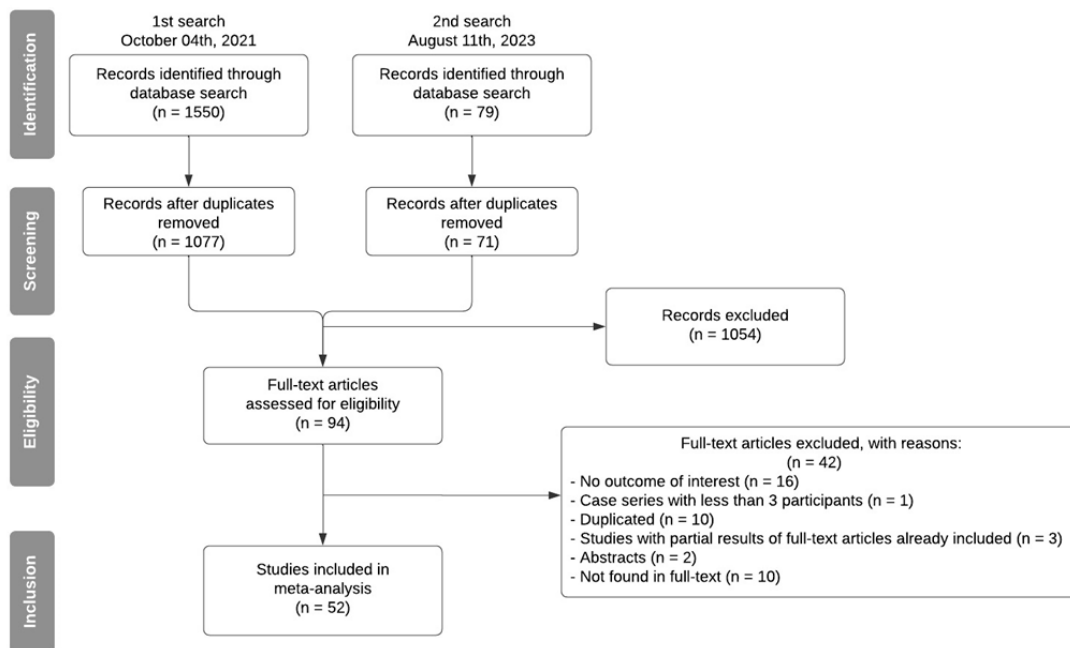


Fig. 5: Seleção de estudos prolactinoma e gravidez.

Características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos corresponderam a 52 artigos publicados entre 1978 e 2021, envolvendo 2.544 gestações em 1.928 mulheres ^(38,39,89-138). Entre os estudos, nove incluíram algumas pacientes com hiperprolactinemia não tumoral (HNTP), e um estudo incluiu duas pacientes com acromegalia e cinco com adenoma hipofisário clinicamente não funcionante (ACNF) ⁽¹³⁹⁾, Tabela 3). A definição de HNTP considerou a exclusão de causas farmacológicas e fisiológicas de hiperprolactinemia, com exames de imagem hipofisária normais. Entre todas as gestantes incluídas, 148 apresentavam HNTP, enquanto as pacientes com acromegalia e ACNF foram excluídas das análises. As principais características das participantes estão resumidas na Tabela 3.

Autores	Ano de publicação	País	Período de pesquisa	N (m)	N (g)	Idade média na gestação	Controle do prolactinoma antes da gravidez (n)	Macro/Micro(n)	Cirurgia do prolactinoma antes da gravidez (n)	Uso de AD na concepção (n)	Uso de AD durante a gravidez (n)
Ahmed et al.	1992	Arábia Saudita	1977–1989	4	10	27	5	4/0	0	10 (BRC = 10)	0
Araujo et al.	2017	Portugal	1996–2016	29	32	31	13	5/23	0	32 (BRC = 26, CAB = 6)	0
Auriemma et al.	2013	Itália	1998–2007	91	143	30,4	142	10/76	3	143 (CAB = 143)	0
Barraud et al.	2020	França	Antes de 2013	46	105	28,5	-	46/0	6	77 (BRC = 38, CAB = 30, QUINAGOLIDE = 9)	27 (BRC = 17, CAB = 6, QUINAGOLIDE = 4)
Bergh et al.	1978	Suécia	-	15	25	28,8	0	-	0	16 (BRC = 16)	1 (BRC = 1)
Bergh et al.	1982	Suécia	-	14	19	32	-	14/0	0	19 (BRC = 19)	1 (BRC = 1)
Bricaire et al.	1988	França	-	15	18	31	-	0/15	-	18 (BRC = 18)	1 (BRC = 1)
Bronstein et al.	2005	Brasil	-	91	135	-	-	35/56	43	71 (BRC = 71)	16 (BRC = 16)
Canales et al.	1981	México	-	8	8	28,4	-	6/2	-	8 (BRC = 8)	4 (BRC = 4)
*Crosignani et al.	1981	Itália	-	57	69	-	43	5/20	4	51 (BRC = 42, METERGOLINE = 9)	0
*Crosignani et al.	1985	Itália	Após 1974	4	4	29,4	0	0/4	-	-	1 (BRC = 1)
*Crosignani et al.	1989	Itália	-	54	64	-	-	-	4	48 (BRC = 37, METERGOLINE = 9, LISURIDE = 2)	0
de Wit et al.	1984	Holanda	1977–1982	10	13	28,8	-	10/0	1	12 (BRC = 12)	13 (BRC = 13)
Divers et al.	1983	EUA	-	54	54	-	-	0/54	-	-	-
Domingue et al.	2013	Bélgica	1992–2012	73	104	-	71	19/54	11	70 (BRC = 2, CAB 67, QUINAGOLIDE = 1)	0
Ferrer-Barriendos et al.	1982	Espanha	-	5	5	29,8	-	-	-	5 (BRC = 5)	1 (BRC = 1)
Galvão et al.	2016	Portugal	2006–2014	35	35	-	-	8/27	4	25 (BRC = 21, CAB = 4)	1 (BRC = 1)
Gangemi et al.	1983	Itália	-	11	15	26,7	-	2/4	2	12 (BRC = 12)	0
Hammond et al.	1983	EUA	1975–1982	44	57	-	25	-	26	32 (BRC = 32)	2 (BRC = 2)
Hirohata et al.	1991	Japão	1979–1989	35	67	28,9	29	10/25	35	17 (BRC = 17)	-
Holmgren et al.	1986	Suécia	-	38	60	29,9	-	9/-	5	33 (BRC = 33)	3 (BRC = 3)
Ionescu et al.	2001	Romênia	1985–2000	9	9	-	-	-	-	7 (BRC = 7)	0
Karaca et al.	2018	Turquia	-	60	83	30,7	79	13/36	7	78 (BRC = 33, CAB 45)	14 (BRC = 11, CAB = 3)
Kim et al.	2015	Coreia do Sul	2005–2013	50	65	31,7	-	21/34	-	65 (BRC = 33, CAB = 22)	-
Konopka et al.	1983	França	-	10	10	31,8	-	-	-	8 (BRC = 8)	10 (BRC = 10)
Kupersmith et al.	1994	EUA	1982–1992	65	111	30,6	7	-	0	-	4 (BRC = 4)
Lambert et al.	2017	UK	2010–2013	49	49	33,6	-	49/0	-	46 (BRC = 10, CAB = 32, QUINAGOLIDE = 4)	11 (BRC = 1, CAB = 5) *
Lamberts et al.	1979	Holanda	-	9	9	-	7	-	1	9 (BRC = 9)	-
Landolt et al.	1981	Suíça	1973–1979	11	14	33,2	-	-	11	5 (BRC = 5)	-

Laway et al.	2021	Índia	2016–2020	25	31	29,2	31	11/20	-	31 (CAB = 31)	7 (CAB = 7)
Laws et al.	1983	EUA	1972–1981	78	84	27,3	55	8/60	78	10 (BRC = 10)	-
Lebbe et al.	2010	Bélgica	1997–2009	72	100	31,8	-	15/45	7	100 (BRC = 100)	6 (BRC = 6)
López de la Torre Casares et al.	1991	Espanha	-	9	16	28,4	-	1/4	1	16 (BRC = 16)	13 (BRC = 13)
Morange et al.	1996	França	-	7	9	31,9	6	4/3	4	9 (QUINAGOLIDE = 9)	4 (QUINAGOLIDE = 4)
Naliato et al.	2018	Brasil	2002–2011	10	11	31,2	2	10/0	0	11 (BRC = 4, CAB = 7)	0
O'Sullivan et al.	2020	Nova Zelândia	2002–2014	47	57	-	41	11/36	1	57 (BRC 16, CAB = 41)	4 (CAB = 4)
Omodei et al.	1987	Itália	-	30	38	29,2	-	0/38	-	38 (BRC = 38)	0
Ono et al.	2010	Japão	2001–2005	80	95	-	95	27/53	-	93 (CAB = 93)	-
Rasmussen et al.	1990	Suécia	-	35	51	-	-	-	-	48 (BRC = 48)	1 (BRC = 1)
Rastogi et al.	2016	Índia	2005–2015	33	48	-	48	0/53	0	48 (CAB = 48)	25 (CAB = 25)
Richards et al.	1986	UK	1978–1982	40	49	-	-	7/30	40	7 (BRC = 7)	0
Sant'anna et al.	2020	Brasil	2000–2018	194	233	31	-	109/85	11	231 (CAB = 231)	47 (CAB = 47)
Stalldecker et al.	2010	Argentina	Antes de 2007	78	86	-	-	27/44	-	86 (CAB = 86)	0
Tanrikulu et al.	2021	Turquia	1996–2019	21	34	31	-	21/0	0	34 (BRC = 20, CAB = 14)	6 (BRC = 6)
Thomer et al.	1979	UK	1969–1978	76	92	-	70	-	-	92 (BRC = 92)	2 (BRC = 2)
Toffle et al.	1988	EUA	1980–1983	10	11	-	-	0/7	3	8 (BRC = 8)	-
Trejbalova et al.	2006	Eslováquia	-	3	5	-	3	3/0	0	4 (LISURIDE = 3, TERGURIDE = 1)	1 (LISURIDE = 1)
Ventz et al.	1996	Alemanha	-	17	27	28,6	-	7/9	7	24 (BRC = 17, LISURIDE = 7)	-
Wehba et al.	1998	Brasil	-	22	25	-	-	6/18	4	21 (BRC = 21)	1 (BRC = 1)
Weinsten et al.	1981	Israel	-	17	17	-	-	7/3	-	17 (BRC = 17)	-
Woosley et al.	1982	EUA	1977–1980	14	16	-	-	1/12	14	-	-
Zarate et al.	1979	México	-	14	17	29,7	9	0/14	0	17 (BRC = 17)	-

Tabela 3 – Características dos Estudos de Prolactinoma e Gravidez. N (m): número de mulheres; N (g): número de gestações; BRC: bromocriptina; CAB: cabergolina; AD: agonista dopaminérgico; NFPA: adenoma clinicamente não funcionante; NTHP: hiperprolactinemia não tumoral

A idade materna média foi de 30 anos. A proporção geral de mulheres que utilizavam medicação para prolactinoma no momento da concepção foi de 97% (intervalo de confiança [IC] 95%, 93%–99%; 48 estudos; 2.250 gestações, Fig. I, material suplementar), enquanto a proporção geral de manutenção ou retomada do tratamento durante a gestação foi de 6% (IC95%, 3%–13%; 40 estudos; 1.901 gestações, Fig. II, material suplementar). Os agonistas dopaminérgicos (DA) mais comumente utilizados na concepção e durante a gestação foram a bromocriptina (52% e 53%, respectivamente), seguida da cabergolina (45% e 40%, respectivamente). A modalidade terapêutica neurocirúrgica para prolactinoma foi relatada em 36 estudos, com proporção geral de 12% (IC95%, 4%–30%; 1.482 gestações; Fig. III, material suplementar).

Avaliação do risco de viés

Quase todos os estudos incluídos apresentaram critérios de inclusão e exclusão claramente descritos e padronizados. Além disso, métodos diagnósticos válidos para prolactinoma foram empregados na maioria das investigações. No entanto, a metodologia de alguns estudos definiu critérios de inclusão mais restritos, por exemplo: apenas gestantes com macroprolactinomas, aquelas que utilizaram exclusivamente determinado fármaco ou somente pacientes submetidas à cirurgia. Isso resultou em ausência de inclusão consecutiva de participantes em 75% dos estudos. Entre os trabalhos incluídos, 40% não relataram de forma clara as características demográficas das participantes. Em contrapartida, em todos os estudos, os dados clínicos, os desfechos avaliados, os resultados e as análises estatísticas foram claramente descritos. A avaliação detalhada do risco de viés está apresentada na Tabela II, material suplementar.

Meta-análise

Desfechos maternos

A proporção global de abortamento espontâneo foi de 10% (IC95%, 8%–12%; 39 estudos; 2.104 gestações; qui-quadrado = 20,5; $p = 0,000$; Fig. 6A). Na metarregressão, apenas o ano de publicação do manuscrito mostrou-se modificador significativo ($p = 0,004$; R^2 ajustado = 100%; Fig. IX, material suplementar). O percentual de variação residual atribuível à heterogeneidade entre estudos (I^2_{res}) foi de 3,12%, e a proporção da variância explicada pelo ano de publicação foi de 100%. Estudos publicados antes de 2000 apresentaram proporção geral de abortamento superior à observada em estudos publicados após 2010. A proporção geral de prematuridade foi de 3% (IC95%, 2%–5%; 39 estudos; 1.612 gestações; qui-quadrado = 24,0; $p = 0,000$; Fig. 6B).

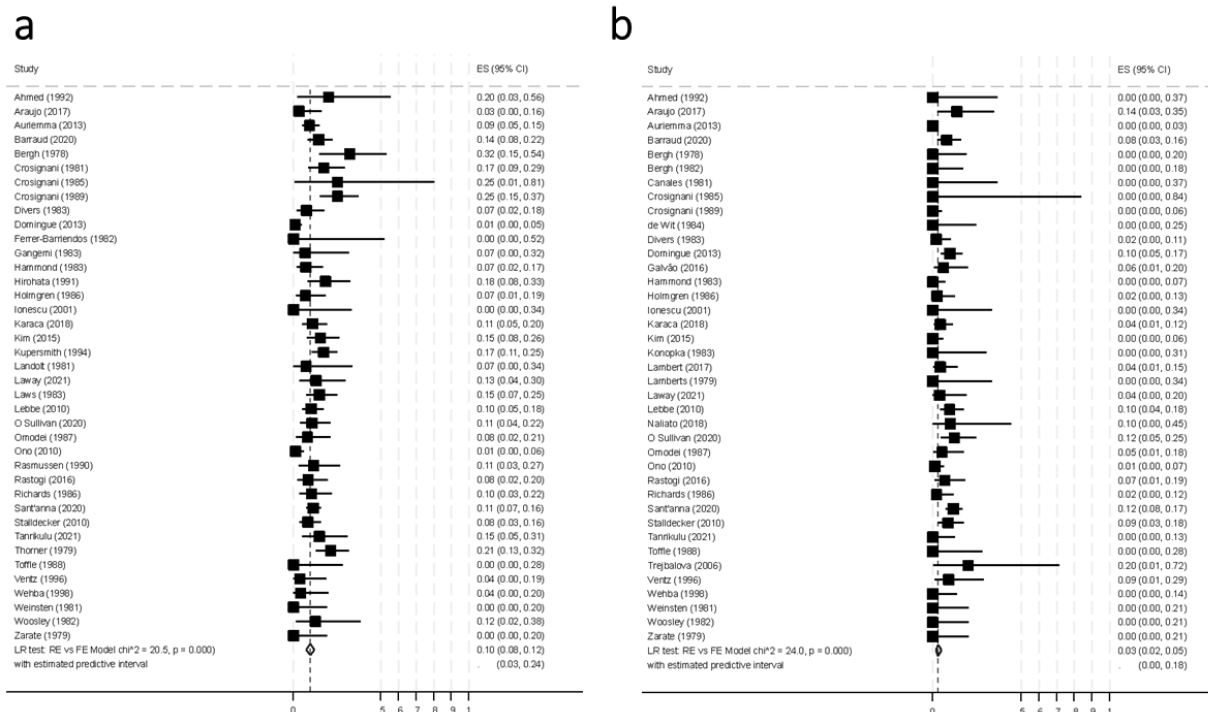


Fig. 6 Achados da Meta-análise: abortamento espontâneo (a) e prematuridade (b).

A proporção geral de piora da acuidade visual foi de 4% (IC95%, 2%–7%; 34 estudos; 1.478 gestações; qui-quadrado = 26,7; $p = 0,000$; Fig. 7A), enquanto a proporção geral de cefaleia foi de 6% (IC95%, 4%–9%; 31 estudos; 1.455 gestações; qui-quadrado = 31,2; $p = 0,000$). O número de gestantes com microprolactinoma nos estudos foi um modificador significativo para o desfecho deficiência visual ($p = 0,000$; R^2 ajustado = 90,52%; Fig. X, material suplementar): quanto maior o número de microadenomas, menor a proporção geral de deficiência visual reportada.

A proporção global de crescimento tumoral sintomático durante a gestação foi de 4% (IC95%, 2%–8%; 20 estudos; 751 gestações; qui-quadrado = 15,7; $p = 0,000$; Fig. 7B). Entre as 38 gestantes com crescimento tumoral confirmado por ressonância magnética, 33 apresentavam macroadenoma e 5 microadenoma.

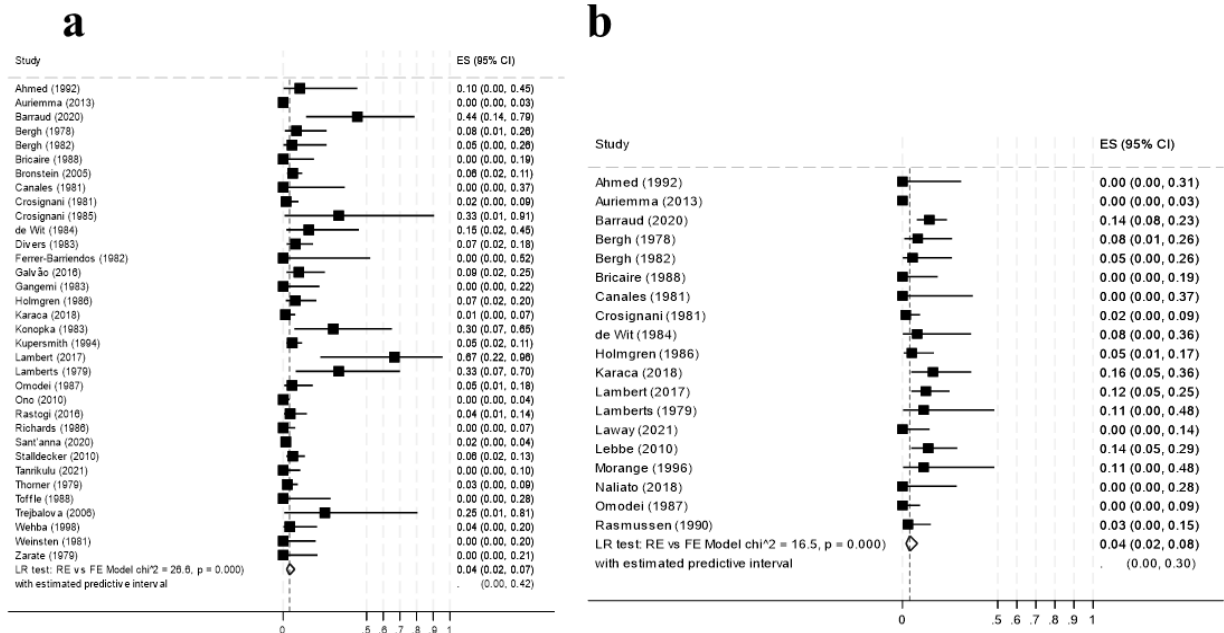


Fig. 7 Achados da Meta-análise: piora visual (a) e crescimento tumoral sintomático (b).

A proporção geral de diabetes gestacional (DG) foi de 4% (IC95%, 3%–7%; 9 estudos; 666 gestações; qui-quadrado = 0,1; p = 0,388; Fig. IV, material suplementar).

A proporção global de remissão da hiperprolactinemia após a gestação foi de 31% (IC95%, 18%–49%; 18 estudos; 592 mulheres; qui-quadrado = 69,8; p = 0,000; Fig. V, material suplementar).

A proporção geral de aleitamento materno foi de 73% (IC95%, 61%–82%; 27 estudos; 1.191 gestações; qui-quadrado = 192,6; p = 0,000; Fig. 6, Fig. VI, material suplementar).

A proporção geral de apoplexia hipofisária foi de 3% (IC95%, 2%–6%; 8 estudos; 496 gestações; qui-quadrado = 0,8; p = 0,183; Fig. VII, material suplementar). Entre as 12 mulheres com apoplexia, pelo menos seis não utilizavam DA; duas foram tratadas de forma conservadora (reintrodução de DA ou apenas observação com remissão espontânea dos sintomas), seis foram submetidas a cirurgia transesfenoidal; duas foram tratadas com resolução da gestação associada ao tratamento cirúrgico, e uma apenas com resolução da gestação sem cirurgia hipofisária. Um óbito fetal foi relatado em uma gestação gemelar.

Desfechos neonatais

A complicação perinatal mais frequente foi o baixo peso ao nascer, com proporção global de 6% (IC95%, 3%–9%; 17 estudos; 843 recém-nascidos; qui-quadrado = 4,8; p = 0,014; Fig. 8A). A proporção geral de malformações congênitas foi de 2% (IC95%, 1%–4%; 23 estudos; 1.212 recém-nascidos; qui-quadrado = 1,8; p = 0,089; Fig. 8B). A proporção global de mortalidade perinatal foi de 2% (IC95%, 1%–2%; 18 estudos; 1.150 recém-nascidos; qui-quadrado = 0,00; Fig. VIII, material suplementar). A proporção geral de pequenos para a idade

gestacional foi de 9% (IC95%, 3%–28%; 5 estudos; 156 recém-nascidos; qui-quadrado = 11,7; $p = 0,000$).

Exceto para abortamento espontâneo e deficiência visual, as análises de metarregressão não identificaram associação entre as covariáveis e os desfechos avaliados ($p > 0,05$).

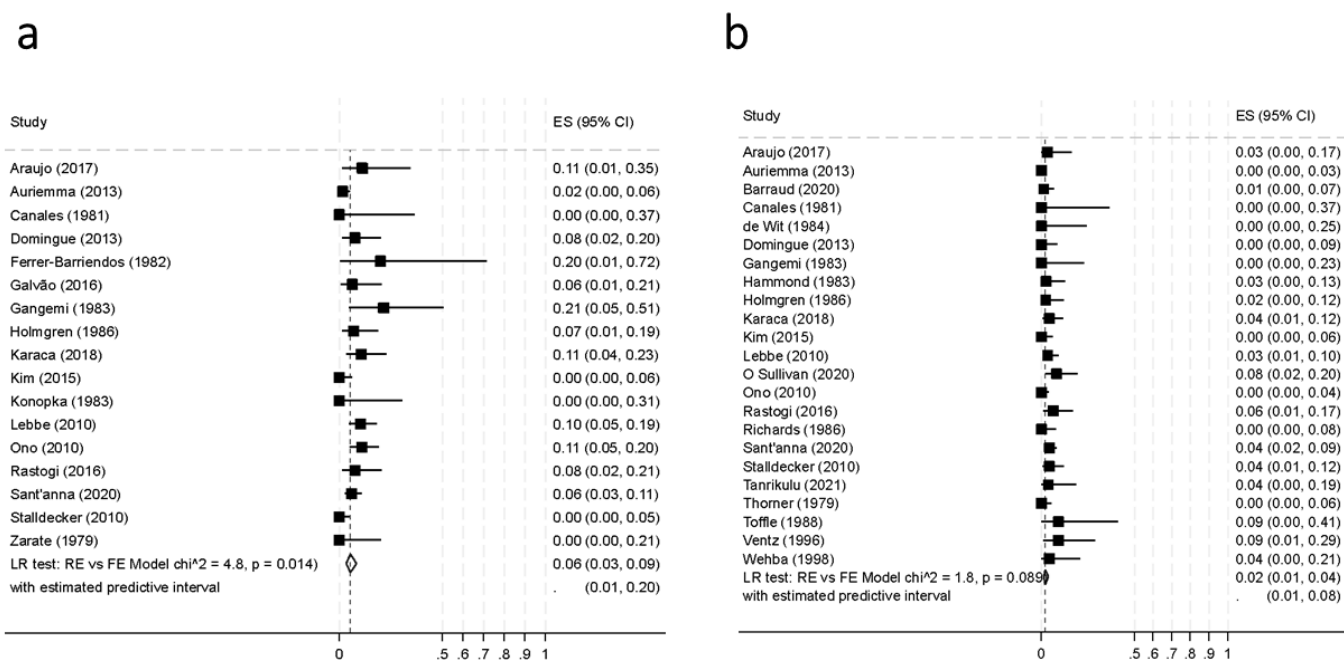


Fig. 8 Achados da Meta-análise: baixo peso ao nascer (a) e má formação fetal (b).

Desfechos não incluídos na síntese quantitativa

Entre as 131 pacientes que necessitaram manter ou retomar medicação durante a gestação, 21 relataram efeitos adversos, sendo os mais comuns: tontura (28%), náusea (19%), cefaleia (19%), sintomas vasomotores (4%) e sintomas inespecíficos (28%). Nenhum dos estudos relatou piora de diabetes pré-existente.

SÍNDROME DE CUSHING E GESTAÇÃO

RESULTADOS

Seleção de estudos

A aplicação das estratégias de busca resultou em 2638 estudos; após a remoção de duplicatas, permaneceram 2393. Destes, 36 foram avaliados integralmente para determinação da elegibilidade, e 22 atenderam aos critérios de inclusão, sendo incorporados à revisão (Fig. 9). As razões para exclusão dos 14 estudos foram: ausência de desfecho de interesse (n = 5), séries de casos com menos de três participantes (n = 5), resumos (n = 1) e texto completo não localizado (n = 3). Os artigos não encontrados foram solicitados por e-mail, e, embora tenha sido utilizado um serviço de comutação bibliográfica, 3 referências permaneceram inacessíveis. As referências excluídas e suas respectivas justificativas encontram-se na Tabela I, material suplementar.

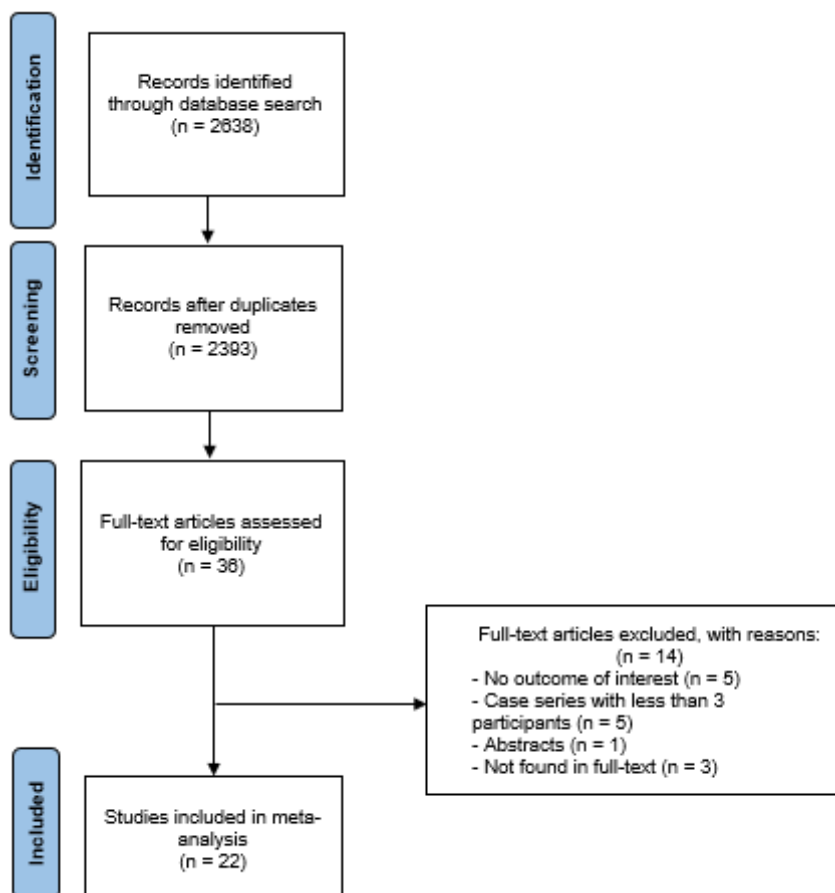


Fig. 9: Seleção de estudos síndrome de Cushing e gravidez.

Características dos estudos incluídos

Os 22 artigos incluídos, publicados entre 1953 e 2024, reportaram um total de 380 gestações^(55,140-160). Entre as 200 mulheres em que a etiologia da síndrome de Cushing (SC) foi informada, 54% foram atribuídas à doença de Cushing, 24% a adenoma adrenal, 11% a carcinoma adrenal, 4% à doença adrenocortical nodular pigmentada primária, 2% a SC ectópica e 5% apresentaram síndrome de Nelson. A idade materna média no momento da gestação foi de 30 anos. Informações sobre o momento do diagnóstico de SC estavam disponíveis em 15 estudos: aproximadamente 42% dos diagnósticos ocorreram antes da concepção, 24% durante a gestação e 34% após o parto. As principais características das participantes incluídas estão resumidas na Tabela 4.

Apenas quatro estudos sobre doença de Cushing relataram se a cirurgia hipofisária havia sido realizada e o momento do procedimento (antes, durante ou após a gestação). Em três desses estudos, quase todas as cirurgias foram realizadas antes da gestação^(145,146,152). Apenas um estudo relatou cirurgias realizadas durante a gravidez⁽⁵⁵⁾.

Quanto ao tratamento medicamentoso, 11 estudos abordaram o uso de terapia farmacológica para controle do hipercortisolismo na concepção ou durante a gestação. Entre 153 gestações, duas ocorreram sob tratamento com cetoconazol, e três mulheres receberam medicação durante a gravidez (cetoconazol, metirapona e cipro-heptadina), sem relato de efeitos adversos associados^(55,142,153). Nos demais estudos que trataram deste desfecho, não foi utilizada terapia farmacológica no período da concepção ou da gestação.

Autor	Ano de publicação	País	Períodos de pesquisa	N (m)	N (g)	Idade média na gravidez	Etiologia da SC	SC controlada antes da gestação (n)	Uso de medicação na concepção (n)	Uso de medicação durante a gravidez (n)
Abiven-Lepage	2010	França	1963-2007	12	12	28,8	AC	0	0	0
Andreescu	2017	Bélgica	–	3	3	28	AA	0	0	0
Aron	1990	EUA	1978-1986	4	4	–	AA: 2 / PPNAD: 1 / EAS: 1	–	–	1
Baghlaif	2021	Canadá	2004-2014	–	135	–	–	–	–	–
Cannavo	2011	Itália	–	3	5	–	DC	–	0	0
Carmalt	1977	UK	1964-1973	3	5	–	DC	5	0	0
Chico	1996	Espanha	–	5	6	32,5	DC	0	0	0
Gaujoux	2020	França	2003-2018	8	8	35,37	PPNAD: 1 / DC: 2 / AA: 5	–	–	–
George	2010	Singapura	–	3	3	–	AA	–	–	–
Guilhaume	1992	França	–	22	22	27,3	AA:8 / AC: 8 / DC: 4 / EAS: 2	–	–	–
Hochman	2021	França	1989-2020	60	78	29,7	DC	57	0	0
Hunt	1953	EUA	1944-1953	7	12	–	PPNAD: 6 / AC: 1	5	–	–
Jornayvaz	2011	França	–	11	20	30	Síndrome de Nelson	–	0	–
Juárez-Allen	2013	Argentina	–	5	5	–	AA	–	2	1
Lindsay	2005	EUA	–	4	7	30,75	DC	2	0	1
Odot	2025	França	2008-2023	4	4	–	DC	0	–	–
Shi	1992	Taiwan	–	3	3	–	AA	0	–	–
Stoinis	2024	Austrália	2006-2022	5	7	32,8	DC: 4 / EAS: 1	1	0	0
Tang	2020	China	2010-2019	19	19	27,68	DC	–	–	–
Wang	2024	China	2016-2023	5	5	31	AA	0	0	0
Welbourn	1971	Irlanda	1953-1968	6	10	27,16	AA	–	–	–
Zhu	2024	China	2002-2022	8	8	29,87	AA	0	–	–

Tabela 4 – Características dos Estudos de Síndrome de Cushing e Gravidez. Abreviações: N(m), número de mulheres; N(g), número de gestações; SC, Síndrome de Cushing; AC, carcinoma adrenal; AA, adenoma adrenal; PPNAD, doença adrenocortical nodular pigmentada primária; EAS, secreção ectópica do hormônio adrenocorticotrófico; DC, doença de Cushing.

Avaliação do risco de viés

A maioria das séries de casos incluídas definiu de forma clara critérios padronizados de inclusão e utilizou métodos válidos para identificação da síndrome de Cushing. De modo consistente, os estudos relataram informações clínicas e avaliaram os desfechos; entretanto, a maior parte não forneceu detalhes demográficos relevantes, como a idade média das gestantes ou outros fatores de risco que poderiam influenciar os resultados da gravidez. Ressalta-se que o estudo com maior número de participantes não informou a causa subjacente da SC (¹⁴³).

Ademais, a inclusão consecutiva de pacientes foi limitada, e as descrições dos contextos de atendimento mostraram-se frequentemente incompletas, o que pode reduzir a generalização dos achados. É importante salientar que, em relatos ou séries de casos, a análise estatística formal é geralmente considerada “não aplicável”, uma vez que tais estudos são descritivos e não comparativos; portanto, a ausência de análise estatística não constitui limitação metodológica. O risco de viés em cada domínio nos estudos incluídos encontra-se apresentado no material suplementar.

Meta-análise

Meta-análise de proporção dos desfechos maternos

A proporção global de gestantes com hipercortisolismo controlado durante a gestação foi de 5% (IC 95%, 0–46%; 12 estudos; 150 mulheres), com heterogeneidade substancial entre os estudos. Essa heterogeneidade foi principalmente atribuída a relatos outliers em que as taxas de controle superaram 70% (material suplementar). A proporção geral de distúrbios hipertensivos durante a gestação foi de 39% (IC 95%, 23%–58%; 19 estudos; 362 gestações; $\chi^2 = 40,0$; $p < 0,001$; Fig. 10), enquanto a proporção global de diabetes gestacional ou agravamento de diabetes pré-existente foi de 24% (IC 95%, 13%–39%; 16 estudos; 344 gestações; $\chi^2 = 22,4$;

$p < 0,001$; Fig. 11). A proporção geral de parto prematuro foi de 37% (IC 95%, 24%–52%; 18 estudos; 342 recém-nascidos; $\chi^2 = 43,8$; $p < 0,001$; Fig. 12), ao passo que a proporção geral de abortamento espontâneo foi de 6% (IC 95%, 3%–13%; 21 estudos; 245 gestações; $\chi^2 = 7,8$; $p = 0,003$; material suplementar).

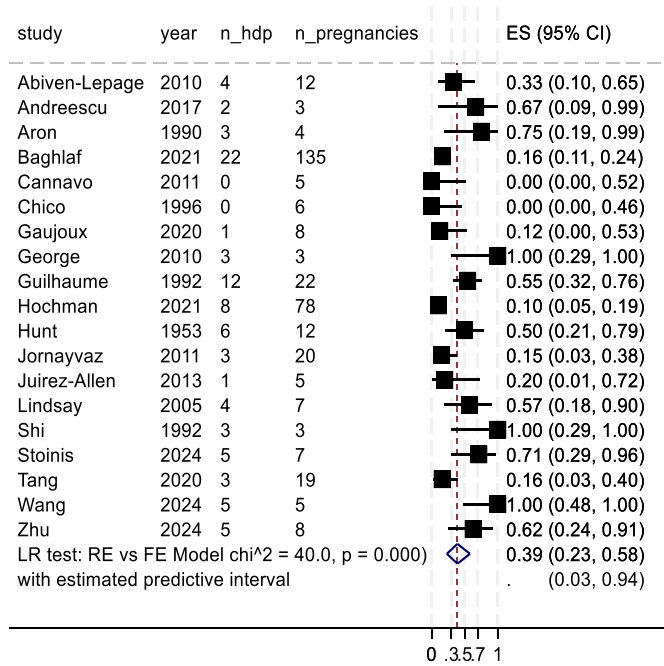


Fig. 10 Achados da Meta-análise: Distúrbios hipertensivos da gravidez.

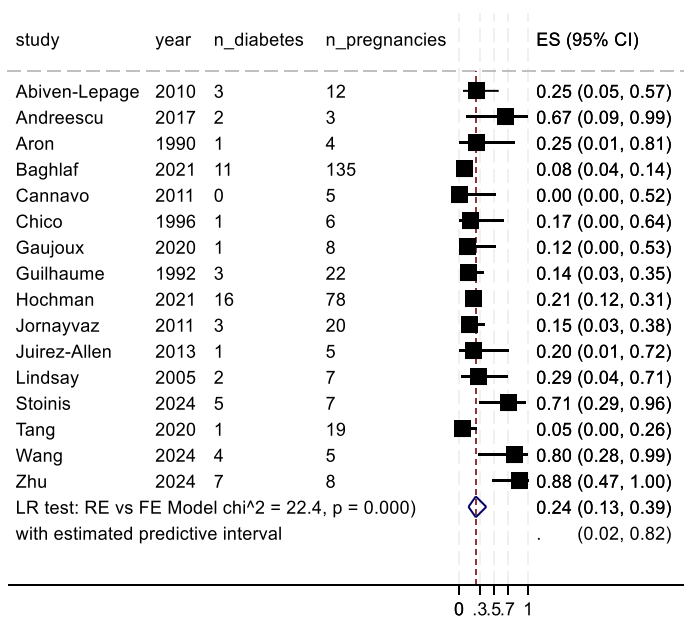


Fig. 11 Achados da Meta-análise: Diabetes gestacional ou piora do diabetes prévio.

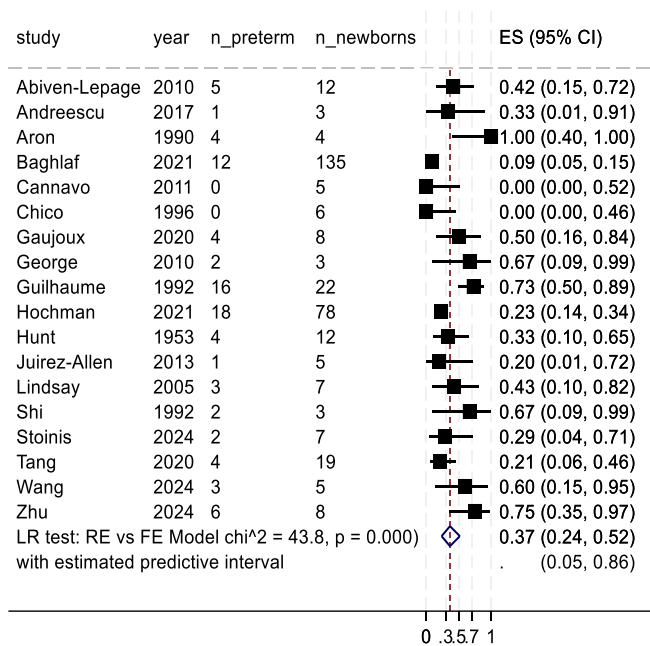


Fig. 12 Achados da Meta-análise: Prematuridade.

Meta-análise proporcional dos desfechos fetais

A complicação perinatal mais frequente foi o baixo peso ao nascer, com proporção global de 26% (IC 95%, 15%–42%; 11 estudos; 114 recém-nascidos; $\chi^2 = 4,2$; $p = 0,02$; Fig. 13). A proporção combinada de mortalidade perinatal foi de 7% (IC 95%, 3%–14%; 18 estudos; 342 recém-nascidos; $\chi^2 = 11,2$; $p < 0,001$; Fig. 14). O status de pequeno para a idade gestacional foi observado em 9% dos recém-nascidos (IC 95%, 3%–23%; 8 estudos; 196 recém-nascidos; $\chi^2 = 4,7$; $p = 0,015$; material suplementar). A proporção global de malformações congênicas foi de 1% (IC 95%, 0%–7%; 11 estudos; 306 recém-nascidos; $\chi^2 = 4,5$; $p = 0,017$; Fig. 15).

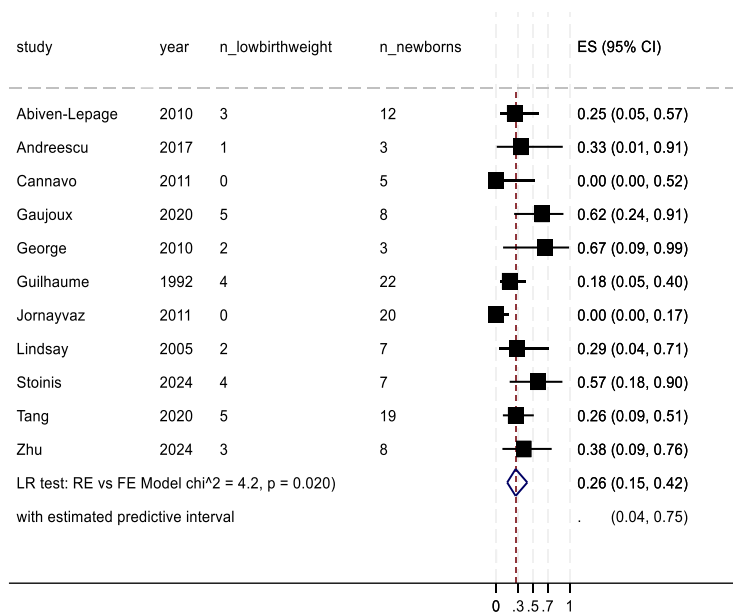


Fig. 13 Achados da Meta-análise: Baixo peso ao nascer.

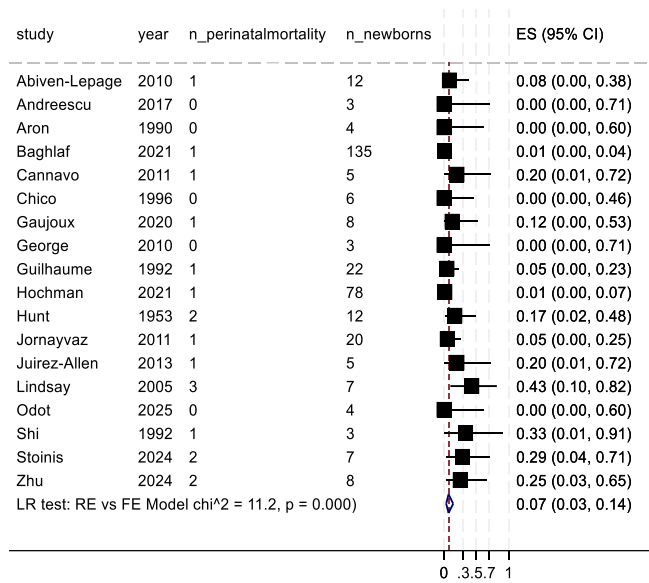


Fig. 14 Achados da Meta-análise: Mortalidade perinatal.

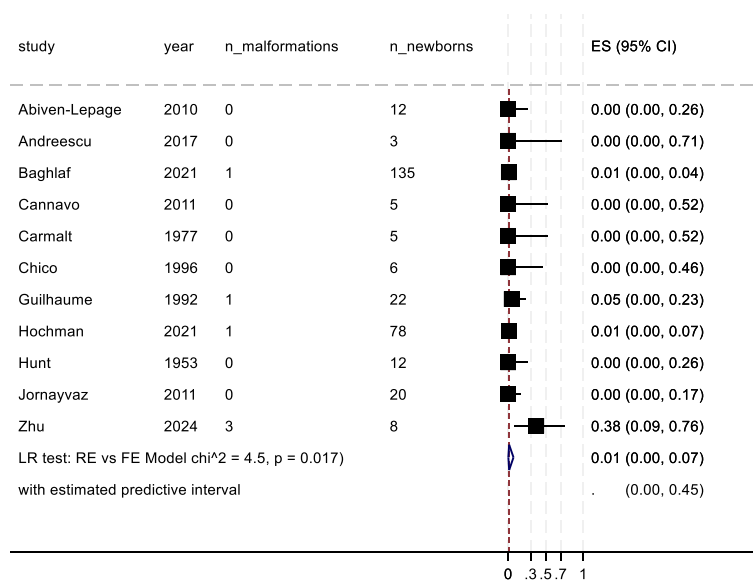


Fig. 15 Achados da Meta-análise: Mal formações congênitas.

Meta-análises da associação entre os desfechos maternos e fetais e o controle do hipercortisolismo

Quatro estudos avaliaram o impacto do controle do hipercortisolismo durante a gestação nos desfechos maternos e neonatais ^(55,150,151,156).

Para os distúrbios hipertensivos da gestação, gestantes com hipercortisolismo não controlado apresentaram risco significativamente maior, com OR combinado de 6,02 (IC 95%, 1,81–20,05; $n = 104$; $I^2 = 0,0\%$; Fig. 16; baixa certeza da evidência, Tabela 2).

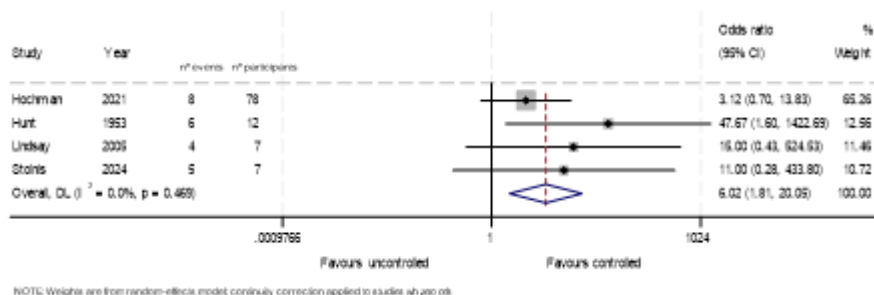


Fig. 16 Achados da Meta-análise: OR dos distúrbios hipertensivos da gestação.

Para diabetes mellitus, a metanálise demonstrou associação ainda mais forte, com OR de 7,38 (IC 95%, 2,49–21,85; n = 92; I² = 0,0%; Fig. 17; baixa certeza da evidência, Tabela 2), indicando risco marcadamente aumentado na presença de hipercortisolismo não controlado.

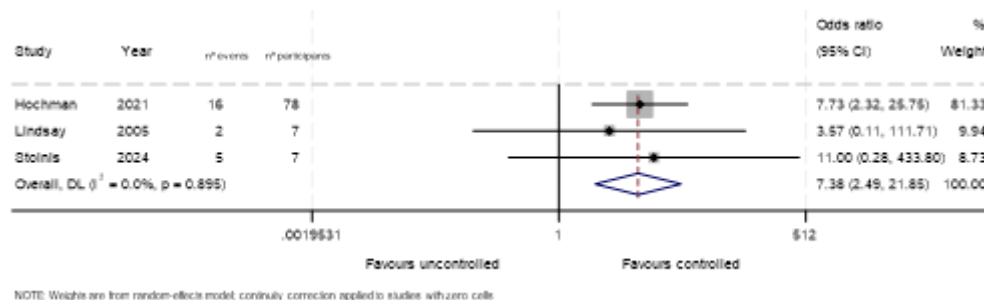


Fig. 17 Achados da Meta-análise: OR de diabetes mellitus gestacional.

Para parto prematuro, a SC não controlada também esteve associada a maiores chances, com OR de 2,98 (IC 95%, 1,17–7,78; n = 104; I² = 0,0%; baixa certeza da evidência, material suplementar).

Em contraste, a associação entre SC não controlada e mortalidade perinatal mostrou OR de 6,65 (IC 95%, 0,98–44,94; n = 97; I² = 0,0%; certeza muito baixa da evidência, material suplementar), sugerindo possível aumento do risco, embora sem significância estatística. De modo semelhante, a análise combinada para abortamento revelou OR de 2,23 (IC 95%, 0,26–26,62; n = 90; I² = 19,9%; certeza muito baixa da evidência, material suplementar), sem associação estatisticamente significativa.

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Outras considerações	[Exposição]	[Comparação]	Relativa (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Prematuridade												
4 (104 mulheres)	Estudos não randomizados	sério ^a	Não sério	Não sério	sério ^b	Forte associação gradiente de dose-resposta	27 casos 77 controles		OR 2.98 (1.14 to 7.78)	-	⊕⊕○○ Baixo ^{a,b}	CRÍTICO
							-	17.0%				
Diabetes gestacional ou piora do diabetes pré-existente												
3 (92 pregnant women)	Estudos não randomizados	sério ^a	Não sério	Não sério	sério ^b	Forte associação gradiente de dose-resposta	23 casos 69 controles		OR 7.38 (2.49 to 21.85)	-	⊕⊕○○ Baixo ^{a,b}	CRÍTICO
							-	10.0%				
Disordens hipertensivas da gestação												
4 (104 pregnant women)	Estudos não randomizados	sério ^a	Não sério	Não sério	sério ^b	Forte associação gradiente de dose-resposta	23 casos 81 controles		OR 6.02 (1.81 to 20.05)	-	⊕⊕○○ Baixo ^{a,b}	CRÍTICO
							-	6.0%				
Abortamento espontâneo												
2 (90 pregnant women)	Estudos não randomizados	sério ^a	Não sério	Não sério	Muito sério ^{b,c}	nenhum	3 casos 87 controles		OR 2.23 (0.19 to 26.62)	-	⊕○○○ Muito baixo ^{a,b}	CRÍTICO
							-	1.6%				
Perimortalidade												
3 (97 pregnant women)	Estudos não randomizados	sério ^a	Não sério	Não sério	Muito sério ^{b,c}	nenhum	6 casos 0 controles		OR 6.65 (0.98 to 44.94)	-	⊕○○○ Muito baixo ^{a,b,c}	CRÍTICO
							-	0.0%				

Tabela 5 – Resumo dos resultados: Associação do hipercortisolismo não controlado na gravidez com resultados maternos e neonatais. Abreviações: CI: intervalo de confiança; OR, odds ratio

Desfechos não reportados na Síntese quantitativa

Nenhum dos estudos incluídos forneceu dados sobre desfechos relacionados ao crescimento tumoral sintomático durante a gestação, tais como cefaleia, deterioração visual ou apoplexia. Informações sobre aleitamento materno também estavam ausentes. Importante destacar que não foram relatados óbitos maternos.

**ADENOMA CLINICAMENTE NÃO FUNCIONANTE E TSHOMA
ASSOCIADOS À GESTAÇÃO**

RESULTADOS

Seleção de estudos

Para os adenomas clinicamente não funcionantes (ACNF), a estratégia de busca identificou 1.742 estudos; após a remoção de duplicatas, permaneceram 1.729 registros. Destes, 7 artigos de texto completo foram avaliados quanto à elegibilidade, e 5 atenderam aos critérios de inclusão, sendo incluídos na revisão (Fig. 18). Dois estudos foram excluídos: um devido à ausência de desfechos relevantes e outro por se tratar de resumo posteriormente publicado em versão completa. Detalhes dos estudos excluídos e respectivos motivos são apresentados na Tabela I, material suplementar.

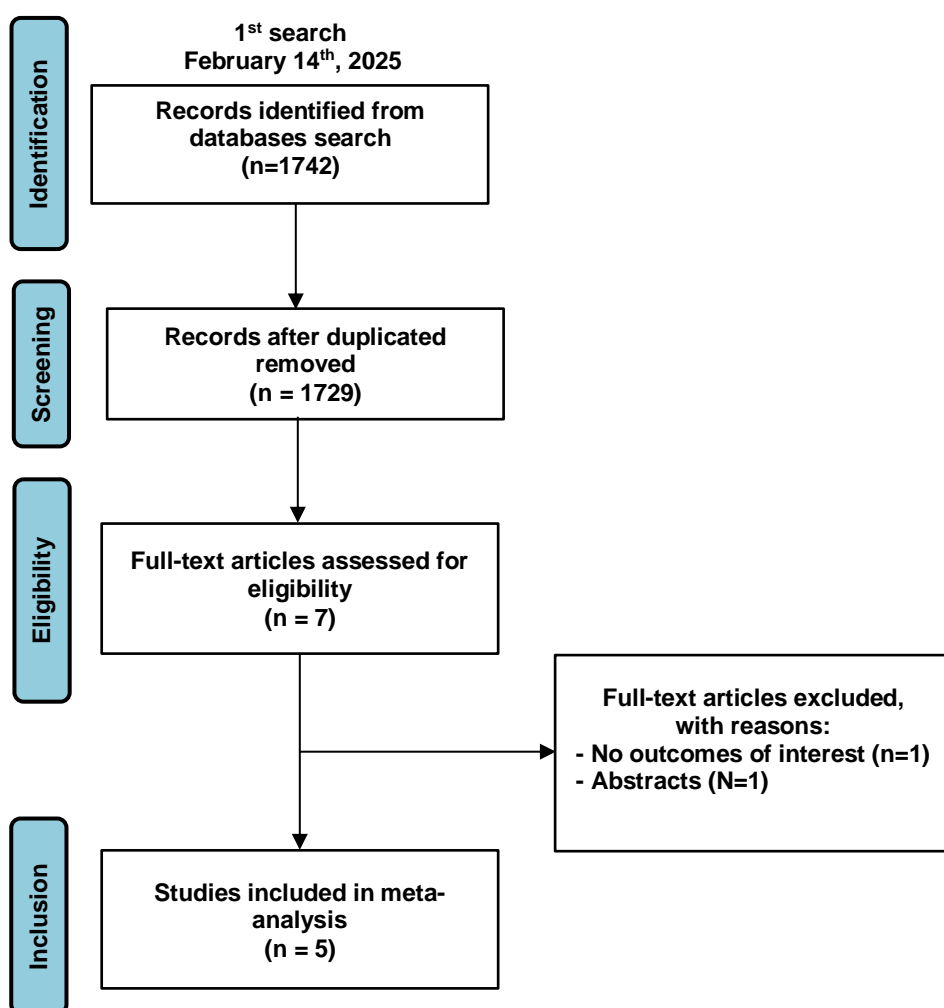


Fig. 18: Seleção de estudos ACNF e gravidez.

Para TSHoma, a busca resultou em 1.164 estudos; após a remoção de duplicatas, permaneceram 1.128 registros. Onze relatos de caso atenderam aos critérios de elegibilidade. Não foram identificadas séries de casos ou estudos de coorte (Fig. 19).

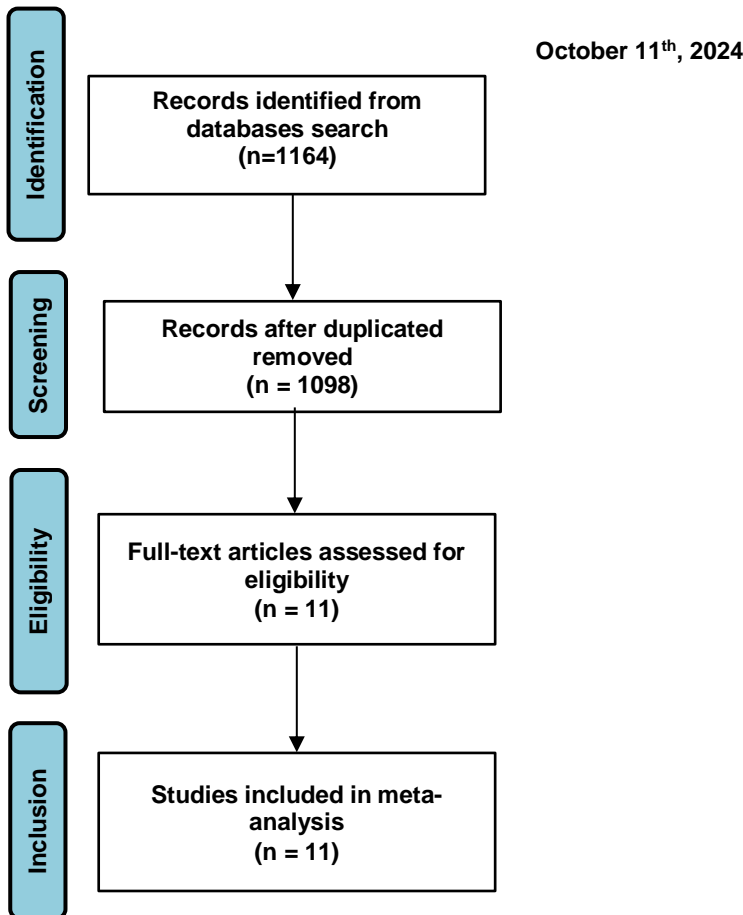


Fig. 19: Seleção de estudos TSHoma e gravidez.

Características dos estudos incluídos

Para os ACNF, cinco estudos publicados entre 1994 e 2023 incluíram 36 gestações em 31 mulheres (^{139,161-164}). A idade materna média foi de 32 anos. A Tabela 6 resume os principais dados clínicos e demográficos.

Apenas um estudo relatou o uso contínuo de cabergolina desde a concepção, sem efeitos adversos maternos ou fetais (¹⁶³). Quatro gestações necessitaram de tratamento adicional devido

ao crescimento tumoral ou sintomas: cabergolina foi utilizada em três casos e bromocriptina em um, todos sem eventos adversos.

Quatro estudos relataram o tamanho tumoral: macroadenomas foram ligeiramente mais comuns (11 mulheres) do que microadenomas (8 mulheres) ^(39,139,161). Foram descritas oito cirurgias transesfenoidais — quatro durante o segundo trimestre, uma antes da concepção, duas no pós-parto e uma com momento não especificado.

Para os TSHomas, onze relatos de caso publicados entre 1996 e 2022 descreveram 12 gestações em 11 mulheres, incluindo uma gestação gemelar ^(165–175). A idade materna média foi de 31,8 anos. Macroadenomas foram descritos em oito casos. Drogas antitireoidianas (carbimazol ou propiltiouracil) foram utilizadas em nove gestações. Octreotida foi administrada na concepção em três casos, com continuidade ou reintrodução durante a gestação. Em outro caso, o tratamento foi iniciado durante a gravidez devido à recorrência de tireotoxicose e recrescimento tumoral após cirurgia. A cirurgia transesfenoidal foi realizada durante a gestação em uma paciente (27 semanas), devido a cefaleia e comprometimento visual. A cirurgia havia sido realizada antes da concepção em duas mulheres, após o parto em cinco, e não foi especificada em três.

Autor	Ano de publicação	País	Período da pesquisa	N (m)	N (g)	Idade média na gravidez	Macro (n)	Micro (n)	Cirurgia antes da gravidez (n)	Cirurgia durante a gravidez (n)	Uso de medicação na concepção (n)	Uso de medicação durante a gravidez (n)
Jia	2023	China	1990-2021	4	4	31,75	–	–	0	4	–	1
Karaka	2017	Turquia	–	7	8	33,3	3	4	–	–	1	1
Kupersmith	1994	EUA	1982-1992	5	–	–	–	–	0	1	–	–
Lambert	2017	UK	2010-2013	16	16	31,6	–	–	–	1	0	2
Rosmino	2020	Argentina	–	3	3	31,33	2	1	1	0	0	1

Tabela 6 – Características dos Estudos de ACNF e Gravidez. Abreviações: N(m), número de mulheres; N(g), número de gestações.

Avaliação do Risco de viés

Para o ACNF, os estudos incluídos consistiram em séries de casos com pelo menos três gestantes por relato, permitindo avaliação metodológica mais estruturada. Todos os estudos de ACNF definiram claramente os critérios de inclusão e empregaram métodos diagnósticos válidos e padronizados entre as participantes. Entretanto, apenas 60% relataram inclusão consecutiva de casos, e a mesma proporção descreveu inclusão completa, sugerindo possível viés de seleção na ausência de estratégias de recrutamento transparentes. Ademais, 60% não relataram características demográficas das pacientes, e 80% não forneceram detalhes sobre o contexto demográfico do local ou instituição. As informações clínicas e os desfechos foram consistentemente bem descritos, com 100% dos estudos relatando detalhes clínicos suficientes e 80% documentando de forma adequada os dados de seguimento. A ausência de transparência demográfica e de inclusão sistemática de casos limitou a validade externa desses achados. Nenhum dos estudos realizou ou relatou análise estatística, o que, embora não seja obrigatório em séries de casos descritivas, restringe a interpretação dos desfechos agregados.

Em contraste, a literatura sobre TSHoma na gestação é composta exclusivamente por relatos de caso isolados, refletindo a extrema raridade desse cenário clínico. Embora todos os relatos tenham descrito claramente a justificativa para inclusão e utilizado critérios diagnósticos válidos, limitações metodológicas foram mais evidentes. Apenas 40% dos relatos apresentaram cronologia ou narrativa clínica consecutiva, e 60% não descreveram dados demográficos da paciente, sendo que somente 20% mencionaram o contexto demográfico da instituição de cuidado. Ainda assim, a apresentação clínica e os desfechos do tratamento foram adequadamente descritos na maioria dos casos, oferecendo informações relevantes sobre esse raro distúrbio endócrino. Considerando a natureza de relato único de paciente, a análise estatística foi compreensivelmente não aplicável. Em geral, apesar da evolução clínica bem

documentada, o risco de viés nos relatos de TSHoma permanece moderado devido ao relato incompleto de características das pacientes e do contexto, limitando a reprodutibilidade e a generalização.

Em síntese, enquanto as séries de casos de ACNF ofereceram uma estrutura metodológica mais robusta devido ao número maior de pacientes, ambos os grupos de estudos demonstraram risco moderado de viés, principalmente pela ausência de inclusão consecutiva e pelo relato incompleto de informações demográficas em nível de paciente e institucional. Esses achados ressaltam a importância da adesão a critérios de relato padronizados para aprimorar a qualidade e a utilidade de futuros relatos clínicos sobre adenomas hipofisários na gravidez. Uma avaliação detalhada do risco de viés está ilustrada nas Tabelas II e III, material suplementar.

Meta-análise

Adenomas clinicamente não funcionantes (ACNF)

Desfechos maternos

A proporção global de crescimento tumoral foi de 36% (IC95%, 4%–89%; quatro estudos; 31 gestações; $Qui^2=4,6$; $p=0,016$, Fig. 20). A proporção global de comprometimento visual foi de 20% (IC95%, 2%–72%; cinco estudos; 36 gestações; $Qui^2=7,4$; $p=0,003$, Fig. 21). A proporção geral de apoplexia foi de 15% (IC95%, 1%–75%; três estudos; 23 gestações; $Qui^2=3,2$; $p=0,036$, Fig. 22). A prematuridade ocorreu em 10% dos casos (IC95%, 3%–26%; quatro estudos; 31 gestações; $Qui^2=0,0$; Fig. 23).

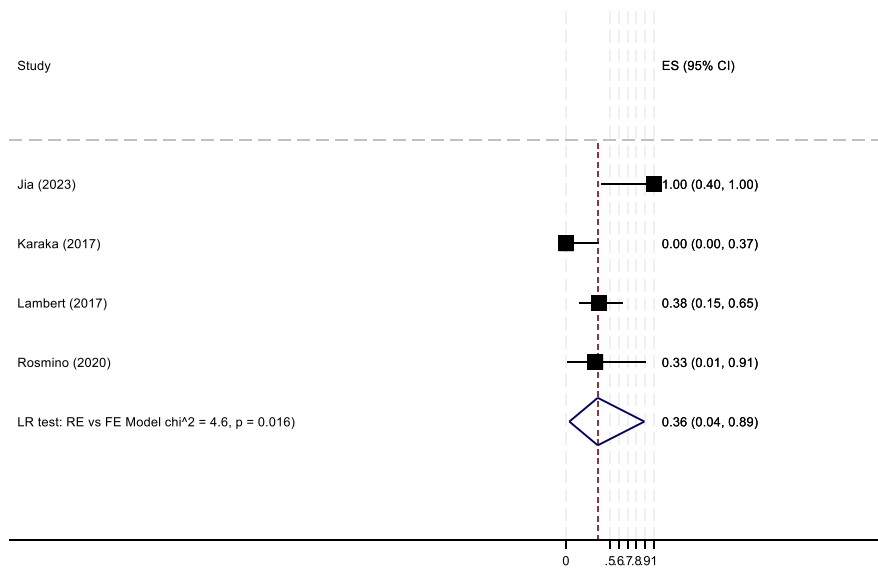


Fig. 20 Achados da Meta-análise: Crescimento tumoral.

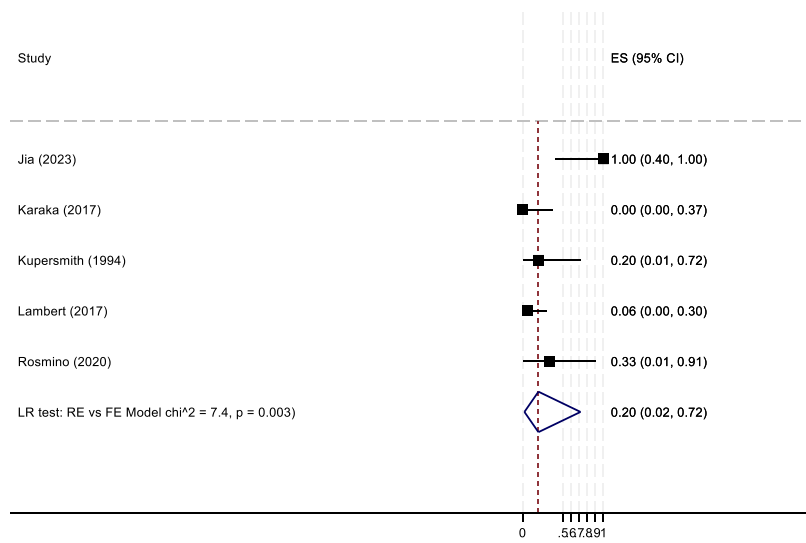


Fig. 21 Achados da Meta-análise: Piora visual.

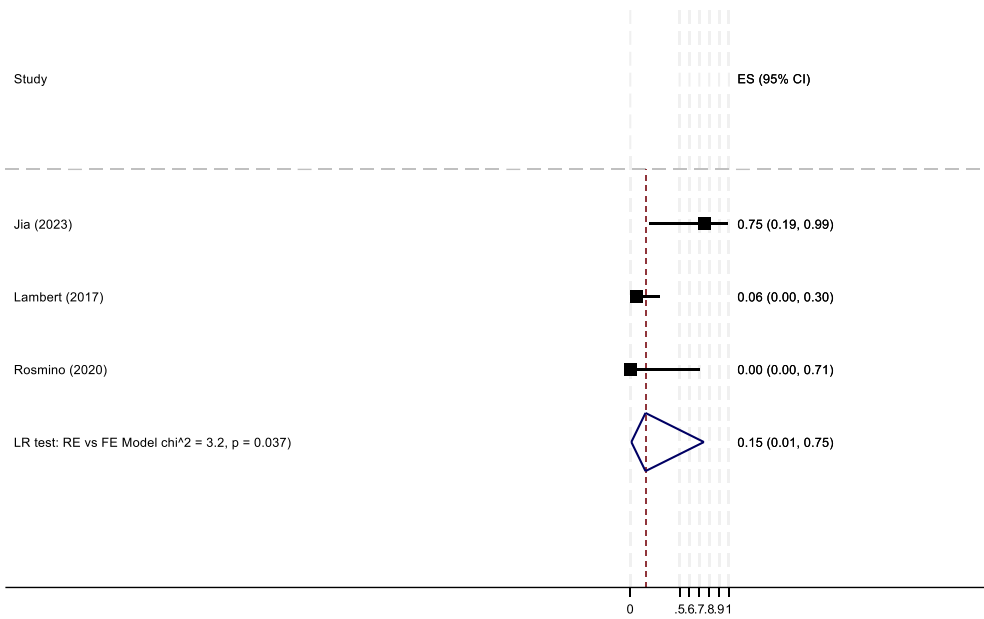


Fig. 22 Achados da Meta-análise: Apoplexia

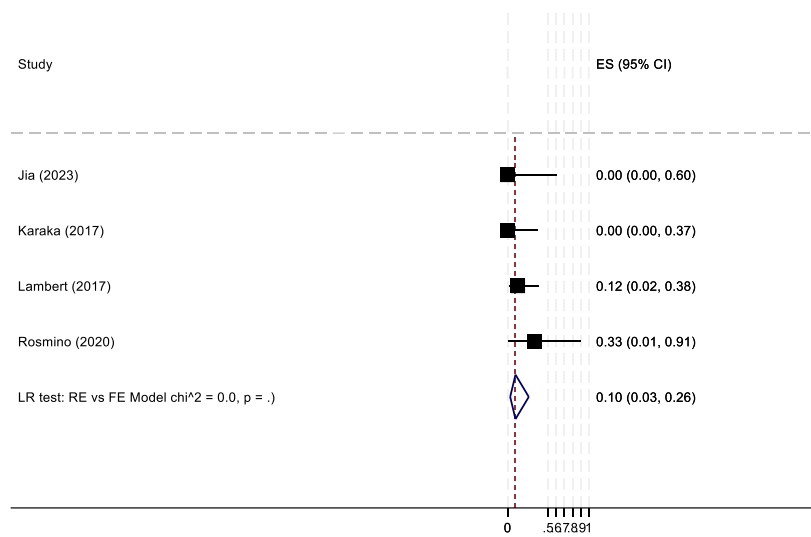


Fig. 23 Achados da Meta-análise: Prematuridade.

Desfechos neonatais

A mortalidade perinatal foi de 3% (IC95%, 0%–20%; quatro estudos; 31 recém-nascidos; $Q_{i^2}=0,0$; Fig. 24).

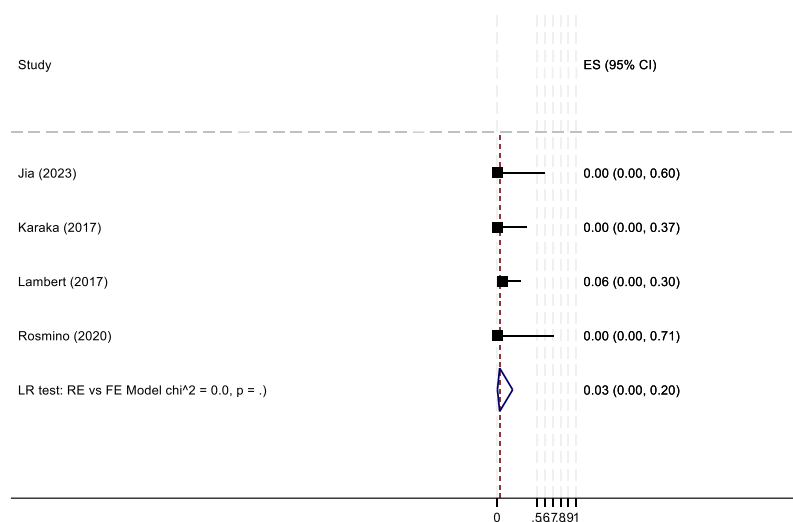


Fig. 24 Achados da Meta-análise: Mortalidade perinatal.

Desfechos não reportados na síntese quantitativa

Não foram relatados casos de diabetes gestacional nos estudos incluídos. Distúrbios hipertensivos foram incomuns, com apenas um caso descrito. Além disso, não foram observados eventos tromboembólicos ou óbitos maternos. Em relação aos desfechos neonatais, não foram relatadas malformações fetais, tampouco baixo peso ao nascer. Embora um estudo tenha avaliado a ocorrência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, nenhum caso foi identificado.

Adenomas secretores de Tireotropina (TSHomas)

As complicações maternas incluíram três casos de parto prematuro, sendo um eletivo, um associado à gestação gemelar e um secundário à pré-eclâmpsia. Além disso, foram relatados

dois casos de diabetes mellitus gestacional e um de hipertensão gestacional. Uma interrupção eletiva da gestação ocorreu às 12 semanas por motivos não médicos (sociais). Não foram descritos desfechos fetais adversos. Não foram relatados eventos tromboembólicos nem óbitos maternos. Um resumo dos principais achados dos onze estudos incluídos é apresentado na Tabela 7.

Autor	Achados clínicos	Achados Radiológicos	Cirurgia	Tratamento	Desfechos
Caron (1996)	31 anos. Tireotóxicose, galactorreia e oligomenorreia.	Macroadenoma com extensão supraselar.	Not reportado.	Octreotida iniciado 3 meses antes da gestação e suspensa após confirmação. Reiniciado no 6º mês da gravidez.	Cesariana eletiva na 36ª semana. Desfechos maternos: Prematuridade (optado), piora do campo visual aos 6 meses de gestação. Sem desfechos fetais.
Blackhurst (2002)	21 anos. Tireotóxicose e galactorreia	25 × 25 × 30 mm macroadenoma	Cirurgia TE antes da gravidez.	Octreotida e radioterapia foram iniciados (terapias estavam sendo realizadas na concepção e foram mantidas na gestação).	Parto na 36ª semana de gemelares. Desfechos maternos: Prematuridade. Sem desfechos fetais.
Chaiamnuay (2003)	39 anos. Tireotóxicose, galactorreia e amenorreia.	Macroadenoma de 20 × 20 × 17 mm.	Cirurgia TE na 27ª semana de gestação.	Propiltiouracil e Bromocriptina (uso na concepção). Cirurgia na 27ª semana.	Cesariana eletiva na 39ª semana. Desfechos maternos: Cefaleia, piora do campo visual na 27ª semana. Ausência de desfechos fetais.
Bolz (2013)	28 anos Tireotóxicose.	Microadenoma de 5 × 8 mm anteroposterior à direita	Não reportado.	Propiltiouracil iniciada na 28ª semana	Parto a termo (40 semanas). Desfechos Maternos: hipertensão. Ausência de desfechos fetais. Amamentação completa.
Okuyucu (2016)	37 anos. Exoftalmia.	Macroadenoma de 13 × 11 mm adjacente ao quiasma óptico.	Cirurgia TE após a gravidez.	Propiltiouracil durante a gestação. Pós parto: Tireoidectomia total + Cirurgia TE.	Parto a termo. Sem desfechos maternos e fetais.
Perdomo (2016)	21 anos. Tireotóxicose.	Macroadenoma de 28 × 19 × 17 mm envolvendo à artéria carótida interna direita.	Cirurgia TE antes da gravidez.	Octreotida LAR iniciado, devido recorrência. Em uso na concepção. Descontinuado na gestação.	Parto na 38ª semana. Sem desfechos maternos e fetais.
Shah (2018)	37 anos. Fibrilação atrial e Tireotóxicose.	9 mm microadenoma.	Cirurgia TE após a gravidez.	Inicial: Levotiroxina suspensa na 28ª semana. Na 35ª semana: Propiltiouracil	Cesariana de emergência na 35ª semana. Desfechos maternos: Pré-eclâmpsia, prematuridade.
Almeida (2020)	34 anos. Tireotóxicose.	20 mm macroadenoma.	Não reportado.	Octreotida LAR (Maintained during pregnancy)	Parto na 39ª semana. Desfechos Maternos: diabetes. Ausência de desfechos fetais
Namboodiri (2020)	35 anos. Tireotóxicose e hiperêmese gravídica.	Macroadenoma (Incidentaloma)	Cirurgia TE após a gravidez.	Carbimazole	Parto na 38ª semana. Sem desfechos maternos e fetais.
Ng (2021)	32 anos Tireotóxicose.	Macroadenoma 10 mm	Cirurgia TE após a abortamento cirúrgico.	Carbimazole	Aborto por questões sociais na 12ª semana.
Wu (2022)	35 anos. Cefaleia.	Macroadenoma 13 × 9 × 11 mm.	Cirurgia TE após a gravidez.	Carbimazole after pregnancy.	Parto na 38ª semana. Desfechos Maternos: diabetes. Ausência de desfechos fetais

Tabela 7 – Características dos Estudos de TSHoma e Gravidez. Abreviações: cirurgia TE, cirurgia transesfenoidal.

DISCUSSÃO

A coexistência de adenomas hipofisários e gestação representa um desafio clínico singular, em virtude das profundas alterações fisiológicas do eixo hipotálamo–hipófise durante a gravidez, que incluem hiperplasia lactotrófica, aumento do fluxo sanguíneo hipofisário e modificações hormonais que podem interferir tanto na atividade tumoral quanto nos desfechos maternos e fetais. Revisões abrangentes demonstram que, quando adequadamente acompanhadas, muitas mulheres com tumores hipofisários podem engravidar com segurança, ainda que o risco de crescimento tumoral, descompensações hormonais e complicações obstétricas varie substancialmente conforme o subtipo tumoral e o grau de controle da doença^(22,39). Nesse contexto, a presente revisão sistemática e meta-análise buscou integrar criticamente as evidências disponíveis sobre os principais adenomas hipofisários funcionantes e não funcionantes durante a gestação, com foco nos desfechos maternos, fetais e neonatais, bem como nas implicações do manejo terapêutico.

No que se refere à acromegalia, esta revisão sistemática e meta-análise, que incluiu 19 estudos e 273 gestações em 211 mulheres, demonstrou que, quando a gestação foi diagnosticada em mulheres em tratamento farmacológico para acromegalia, apenas uma minoria manteve ou retomou a terapia durante a gravidez. Observamos também que aproximadamente dois terços das pacientes permaneceram em controle bioquímico da doença durante o período gestacional. Quinze mulheres apresentaram crescimento tumoral, e, na maioria delas, o tratamento cirúrgico foi realizado com segurança. Aproximadamente 1 em cada 10 mulheres apresentou piora do diabetes preexistente ou desenvolvimento de diabetes gestacional, e a mesma proporção apresentou parto prematuro. A proporção geral de pré-eclâmpsia foi de 6% e a de abortamento espontâneo de 4%.

Nenhum óbito perinatal foi relatado, e o desfecho adverso neonatal mais comum foi o nascimento pequeno para a idade gestacional. Malformações congênitas foram raras, e não houve relatos de efeitos adversos graves associados ao uso de medicamentos. Em mulheres que receberam tratamento farmacológico, os resultados maternos e neonatais foram comparáveis aos das mulheres não tratadas.

Historicamente, até a década de 1970, a gravidez em mulheres com acromegalia era considerada rara (²⁶). De fato, relatórios anteriores sugeriam que a infertilidade era um problema frequente nessa população, principalmente devido ao hipogonadismo associado ao excesso de GH (^{26,176}). Desde o desenvolvimento e a disseminação de terapias médicas eficazes — como os análogos de somatostatina (SRL), agonistas dopaminérgicos (DA) e antagonistas do receptor de GH (pegvisomanto) —, relatos de gestações bem-sucedidas em mulheres com acromegalia têm se tornado cada vez mais comuns.

A proporção geral de concepção sob uso de medicamentos foi relativamente alta em nossa revisão (67%). Por outro lado, apenas 12% das mulheres necessitaram retomar a medicação durante a gestação, o que sugere que, na maioria das pacientes, a suspensão temporária da terapia não resultou em progressão significativa da doença durante a gravidez. A decisão de manter ou suspender o tratamento deve considerar a segurança materna e fetal, assim como a gravidade clínica da doença (³⁰). Nossos achados reforçam que a interrupção do tratamento pode ser uma opção segura para muitas mulheres, embora o acompanhamento clínico rigoroso seja essencial.

O crescimento tumoral sintomático durante a gestação foi observado em 9% das mulheres. Embora esse número não seja desprezível, ele se mostra consistente com relatos de crescimento tumoral em gestantes com prolactinomas, em que a taxa de expansão é de 2–3% nos microadenomas e de 20–30% nos macroadenomas (¹⁷⁷). Entre os casos de crescimento

tumoral relatados em nossa revisão, a maioria foi tratada cirurgicamente com segurança, e apenas uma paciente necessitou de reintrodução de análogo de somatostatina durante a gestação.

Em relação às complicações maternas, observamos taxas de diabetes gestacional (9%) e hipertensão/pré-eclâmpsia (6%) comparáveis ou ligeiramente superiores às da população geral (^{178,179}). Esses achados sugerem que mulheres com acromegalia podem estar sob risco aumentado para tais complicações, possivelmente devido à fisiopatologia da própria doença ou ao impacto residual do excesso hormonal mesmo após o controle parcial.

Quanto aos desfechos perinatais, a prematuridade ocorreu em 9% dos casos, taxa semelhante à descrita em gestações da população geral (¹⁷⁹). A proporção geral de abortamento espontâneo (4%) também foi compatível com os índices esperados para mulheres da mesma faixa etária (¹⁸⁰). A restrição de crescimento intrauterino (5%) foi o achado neonatal mais frequente, embora ainda relativamente raro. Malformações congênitas foram incomuns, e nenhuma morte perinatal foi relatada, o que é encorajador e consistente com outras revisões narrativas (^{30,181}).

Um aspecto relevante de nossa revisão foi a ausência de efeitos adversos graves relacionados ao uso de fármacos durante a gestação. Embora o número de casos ainda seja limitado, os dados disponíveis sugerem que SRL e DA podem ser utilizados de forma relativamente segura em situações selecionadas. Contudo, o uso de pegvisomanto durante a gravidez permanece pouco documentado, e a experiência clínica é insuficiente para estabelecer conclusões robustas sobre sua segurança (³⁰).

As evidências relativas às variações hormonais durante e após a gestação foram inconsistentes. Alguns estudos relataram aumento dos níveis de IGF-1 após o parto, enquanto outros não observaram alterações significativas. Essas discrepâncias podem refletir limitações

metodológicas, pequeno tamanho amostral e a ausência de padronização na coleta e análise dos dados hormonais.

Nossa revisão apresenta algumas limitações. Primeiro, todos os estudos incluídos foram observacionais, predominantemente séries de casos, com alto risco de viés e ausência de grupos controles adequados. Segundo, a qualidade dos dados variou, havendo ausência de informações sobre parâmetros relevantes em alguns estudos, como tamanho tumoral ou valores hormonais durante a gestação. Terceiro, a maioria dos relatos envolveu pequeno número de pacientes, o que limita a generalização dos achados e reduz a precisão das estimativas.

Apesar dessas limitações, nosso trabalho representa a síntese mais abrangente até o momento sobre gravidez em mulheres com acromegalia. Os resultados fornecem evidências úteis para orientar o aconselhamento pré-concepcional, o manejo clínico durante a gestação e a tomada de decisão compartilhada entre médicos e pacientes.

Em relação aos prolactinomas, nossa revisão sistemática demonstrou que, no momento do diagnóstico da gestação, a maioria das mulheres encontrava-se em uso de agonistas dopaminérgicos (AD), embora apenas uma parcela minoritária tenha mantido ou retomado a terapia durante a gravidez. Entre as pacientes que necessitaram permanecer em uso da medicação, não foram observados eventos adversos graves. Esses achados indicam que, em sua maioria, as mulheres apresentaram controle da doença durante a gestação.

Apesar da hiperplasia fisiológica da hipófise contribuir para o aumento da secreção de prolactina nesse período, a descontinuação da terapia com AD é geralmente recomendada após a confirmação da gestação, devido ao baixo risco de crescimento tumoral sintomático e à necessidade de reduzir potenciais riscos materno-fetais induzidos pela medicação ⁽¹⁸²⁾. Em nossa revisão, observou-se crescimento tumoral sintomático em 4% das pacientes portadoras de macroprolactinomas.

Nos estudos em que foi identificada progressão tumoral durante a gestação, a principal conduta foi a reintrodução dos AD, ao passo que a indicação cirúrgica foi majoritariamente reservada para casos de apoplexia, relatada em 3% dos casos. Ademais, sintomas clínicos decorrentes do crescimento tumoral, como cefaleia e comprometimento visual por compressão do quiasma óptico, foram incomuns, sendo reportados em apenas 6% e 4% das pacientes, respectivamente. Uma revisão narrativa anterior demonstrou que 2,4% (18/764) das pacientes com microadenomas apresentaram risco de crescimento tumoral sintomático durante a gestação, 21,0% (50/238) das portadoras de macroadenomas sem cirurgia ou irradiação prévias, e 4,7% (7/148) das pacientes com macroadenomas submetidas previamente a cirurgia ou radioterapia. Entretanto, tais dados remontam à década de 1970, sendo que muitos dos casos não apresentaram confirmação do crescimento tumoral por meio de exames de imagem ⁽²²⁾.

A taxa de mortalidade perinatal apresenta variação mundial, estimada mais recentemente em 5,54 óbitos por 1000 nascimentos nos Estados Unidos ⁽¹⁸³⁾, 15,5 por 1000 nascimentos no Brasil ⁽¹⁸⁴⁾, e 34,7 por 1000 nascimentos em países da África Subsaariana ⁽¹⁸⁵⁾. Na presente revisão, a proporção global de mortalidade perinatal foi de 2%; contudo, parte dos dados coletados remonta à década de 1980. Considerando que as taxas de mortalidade perinatal declinaram em diversos países nas últimas décadas ^(183,186), é possível que a proporção geral desse desfecho em gestantes com prolactinoma seja ainda menor em estudos futuros.

As proporções globais de baixo peso ao nascer, parto prematuro e malformações congênitas foram de 6%, 3% e 2%, respectivamente. Em estudos populacionais conduzidos em gestantes sem prolactinoma, as prevalências globais estimadas para esses desfechos foram de 14,6% ⁽¹⁸⁷⁾, 2,4% ⁽¹⁸⁸⁾ e 11% ⁽¹⁸⁹⁾, respectivamente.

Embora a maioria das mulheres com prolactinoma estivesse em uso de AD no momento da concepção, a taxa de abortamento espontâneo observada foi inferior à reportada na

população geral. O risco global estimado de abortamento espontâneo é de 15,3% (IC 95%, 12,5–18,7) de todas as gestações reconhecidas ⁽¹⁹⁰⁾. Para explicar as inconsistências entre os estudos incluídos na meta-análise, foi realizada metarregressão. O ano de publicação dos manuscritos constituiu fator modificador: estudos publicados antes de 1990 apresentaram maior proporção geral de abortamento em comparação aos publicados após 2010. Ressalta-se que, na população geral, as taxas de abortamento parecem estar aumentando em alguns países, como Estados Unidos ⁽¹⁹¹⁾, China ⁽¹⁹²⁾ e Suécia ⁽¹⁹³⁾, mas declinando em outros, como Finlândia ⁽¹⁹⁴⁾. Essas variações podem estar relacionadas ao aumento progressivo da idade materna no momento da concepção, especialmente nos Estados Unidos, China e Suécia, mas não na Finlândia ⁽¹⁹⁰⁾.

O diabetes gestacional (DG) não está frequentemente associado ao prolactinoma, embora constitua preocupação relevante em mulheres com desejo reprodutivo. Tem sido sugerido que o aumento fisiológico da prolactina na segunda metade da gestação poderia exercer efeito protetor contra o DG, enquanto níveis patologicamente elevados reduziram o tônus dopaminérgico, diminuiriam a secreção de insulina e agravariam a resistência insulínica, favorecendo o desenvolvimento da doença ^(195,196). Em nossa análise, a baixa proporção geral de DG (4%) contradiz tal hipótese. Essa discrepância pode ser atribuída ao fato de que 97% das pacientes encontravam-se em uso de AD no momento da concepção, e apenas 6% necessitaram manter ou retomar a medicação durante a gestação. Esses dados reforçam que a maioria dos prolactinomas encontrava-se controlada no momento da concepção e manteve esse status durante a gestação.

Com relação à discrepância entre as taxas de desfechos adversos observadas em nossa meta-análise e aquelas reportadas na população geral, é relevante destacar que incluímos apenas

séries de casos, e, em virtude do manejo específico do prolactinoma, a maioria das mulheres encontrava-se em seguimento regular e sob assistência médica no momento da concepção.

As principais limitações desta revisão sistemática estão relacionadas ao delineamento dos estudos incluídos e ao número de participantes. Na ausência de grupos-controle, não foi possível avaliar de forma acurada o verdadeiro impacto da gestação sobre o prolactinoma em termos de controle da doença, tampouco o impacto do prolactinoma na gestação quanto aos desfechos materno-fetais. Além disso, por tratar-se de condição rara, diversos estudos apresentaram amostras reduzidas. Também foi identificada heterogeneidade estatística em grande parte das meta-análises. Para mensurá-la, utilizamos o teste χ^2 , que, no entanto, apresenta elevada sensibilidade para detectar pequenas heterogeneidades quando aplicado em análises com grande número de estudos, mesmo quando estas não têm relevância clínica (¹⁹⁷). Assim, em situações de heterogeneidade estatística envolvendo mais de cinco estudos, calculamos o intervalo de predição, de modo a refletir a variação esperada das proporções globais em pesquisas futuras. Ainda que tenhamos realizado metarregressão para explorar inconsistências, é importante ressaltar que os dados utilizados corresponderam a médias populacionais, e não a dados individuais, o que pode ter impactado a significância da variabilidade nos resultados. Outra limitação relevante refere-se ao fato de termos previamente selecionado apenas variáveis relacionadas ao prognóstico do prolactinoma como covariáveis explicativas, não sendo possível avaliar fatores maternos relevantes, como índice de massa corporal, idade, escolaridade, ocupação, etnia, paridade e condição socioeconômica, devido à escassez de dados. Por exemplo, embora o índice de massa corporal esteja associado a desfechos adversos na gestação (¹⁹⁸), apenas três estudos reportaram tais informações (^{105,115,121}), enquanto os demais não forneceram médias ou dados individuais das participantes.

Assumimos previamente que a proporção geral de cirurgias transesfenoidais poderia estar associada a desfechos adversos, uma vez que essas intervenções eram indicadas principalmente para redução tumoral ou em casos de resistência/intolerância aos AD. Contudo, nos estudos incluídos nesta revisão, os autores não especificaram os motivos das indicações cirúrgicas. Com base no período das publicações, inferimos que a maioria das cirurgias foi realizada em épocas em que os AD ainda não estavam disponíveis. Com a introdução desses agentes, eles passaram a ser a primeira escolha no manejo dos prolactinomas, restringindo a cirurgia a situações específicas.

No que concerne à síndrome de Cushing (SC), observou-se que apenas uma minoria das mulheres recebia tratamento farmacológico no momento da concepção ou manteve/retomou a terapia durante a gravidez. Entre os recém-nascidos, o desfecho adverso mais frequente foi o baixo peso ao nascer, enquanto malformações congênitas foram incomuns. Os desfechos maternos diferiram marcadamente daqueles observados em mulheres sem SC, com maiores taxas de agravamento do diabetes, distúrbios hipertensivos, parto prematuro e mortalidade perinatal. Poucas mulheres receberam medicação direcionada à SC durante a gestação, e não foram observadas reações adversas graves; eventos tromboembólicos foram descritos em apenas um caso. Não foram relatados óbitos maternos.

Dos 22 estudos incluídos, 15 descreveram o momento do diagnóstico de SC. A proporção geral foi de aproximadamente 42% dos diagnósticos antes da concepção, 24% durante a gestação e 34% após o parto. Considerando que a maioria dos diagnósticos foi realizada durante a gravidez e após o parto, é possível que isso justifique a baixa taxa de controle da doença neste estudo, bem como o maior uso de medicação durante a gestação em comparação ao momento da concepção.

Ao comparar nossos achados com os previamente descritos na literatura, Caimari et al. (2017) conduziram uma revisão sistemática que incluiu 220 pacientes com SC ativa durante 263 gestações entre 1952 e 2015 (¹⁹⁹). Nesse estudo, 44,1% dos casos de SC ativa na gestação foram atribuídos a adenomas adrenais. Em contraste, nossa revisão identificou a doença de Cushing (DC) como a etiologia subjacente em 54% dos casos de hipercortisolismo durante a gestação. Destaca-se que nossa análise incorporou publicações mais recentes, incluindo séries maiores de casos publicadas após 2015, e restringiu-se a séries que incluíssem ao menos três mulheres gestantes com SC — critério não aplicado na revisão anterior.

Com o objetivo de expandir nossa análise, também foram avaliados todos os relatos de caso e séries de casos com ao menos duas mulheres gestantes diagnosticadas com SC, totalizando 249 gestações não incluídas em nosso conjunto principal. Dentre essas, a etiologia mais frequentemente relatada foi adenoma adrenal (125 casos), seguido por DC (70 casos), carcinoma adrenocortical (24 casos), SC ectópica (12 casos) e PPNAD (2 casos). Outros 16 casos foram atribuídos a etiologias menos comuns, incluindo complexo de Carney, hiperplasia adrenal nodular, ativação aberrante de receptores hormonais ou etiologia não especificada.

Mesmo que esses casos adicionais fossem incorporados à análise, a proporção geral de DC permaneceria superior à de SC devida a adenoma adrenal (39,6% versus 38,5%, respectivamente). Ressalta-se que o estudo com a maior população (135 gestantes) não relatou a causa subjacente da SC, o que limita comparações entre etiologias (¹⁴³).

No que diz respeito aos distúrbios hipertensivos da gestação (DHG), a elevação prolongada do cortisol plasmático em pacientes com SC está associada a diversas complicações, como hipertensão e hiperglicemia. A prevalência de hipertensão na SC endógena é de 80% em adultos, podendo chegar a 95% nos casos de secreção ectópica de ACTH (²⁰⁰). Sua patogênese resulta da interação de diferentes mecanismos fisiopatológicos que regulam o volume

plasmático, a resistência vascular periférica e o débito cardíaco, entre os quais se destacam a atividade mineralocorticoide do cortisol e a ativação do sistema renina-angiotensina (^{201–203}). Na gestação, a hipertensão é uma comorbidade que aumenta independentemente os riscos maternos e fetais, além de ser um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia/eclâmpsia (²⁰⁴). Nesta revisão, a proporção geral de distúrbios hipertensivos da gestação (hipertensão/pré-eclâmpsia/eclâmpsia) foi de 39%. Aproximadamente 10% das gestações na população geral apresentam alterações hipertensivas, com 8–10% dos casos de hipertensão e prevalência de pré-eclâmpsia variando entre 2–8% (^{205–208}).

O hipercortisolismo também está associado ao aumento crônico da glicemia, pois estimula o fígado a promover a gliconeogênese e reduz a sensibilidade à insulina (²⁰⁹). Esses fatores, somados às alterações gestacionais — como aumento da secreção de hormônios anti-insulínicos, resistência crônica à insulina e disfunção das células β —, justificam o achado desta revisão de 23% de alterações hiperglicêmicas entre as gestações avaliadas. Esse valor é superior ao descrito para a população geral, em que a proporção geral de diabetes gestacional ou agravamento de diabetes prévio varia entre 10,9–16,9% (^{210–214}).

Para qualquer mulher que deseja engravidar, uma das maiores preocupações é o abortamento. Nesta revisão, a proporção geral observada foi de 6%. Surpreendentemente, esse valor é inferior ao descrito na população geral, em que as taxas de abortamento espontâneo variam entre 10–15,3% nas gestações clinicamente reconhecidas (^{190,215}). Andersen et al. (2000) identificaram que a idade materna é um fator determinante crucial, com risco maior entre mulheres mais velhas, sobretudo em decorrência de anomalias cromossômicas fetais (²¹⁶). Entre os estudos incluídos em nossa meta-análise que apresentaram essa informação, a baixa idade média (30,07 anos) pode justificar a menor incidência de abortamento na população avaliada.

A mortalidade perinatal é um indicador importante da qualidade do cuidado obstétrico e neonatal, refletindo desigualdades sociais e estruturais entre diferentes regiões do mundo. A taxa global de mortalidade perinatal é de 36 óbitos por 1000 nascidos vivos (^{217,218}). Em países com maior Índice de Desenvolvimento Humano, essa taxa pode ser inferior a 1%, enquanto em países de baixa renda, especialmente na África Subsaariana, as taxas ultrapassam 4–6% (²¹⁹). Nesta revisão, a proporção geral foi de 7%, ainda que a maioria dos estudos avaliados tenha sido conduzida em países de alta renda, o que pode indicar o impacto negativo do hipercortisolismo sobre esse desfecho.

A proporção geral de baixo peso ao nascer em gestações complicadas por SC foi de 27%, em estreita relação com a alta taxa de prematuridade (36%) observada nesta revisão. O estudo “Baby-Cush” (²⁵), que comparou os desfechos gestacionais de acordo com o status de cortisol materno, relatou que a ausência de eucortisolismo durante a gestação — incluindo hipocortisolismo — esteve associada ao aumento do risco de prematuridade e comorbidades materno-fetais em comparação à população geral. Em contraste, as taxas de prematuridade na população geral variam de 9,9% a 10,4% (^{220,221}), e a de baixo peso ao nascer é estimada em 14,6%, destacando o impacto substancial da SC materna sobre os desfechos neonatais (¹⁸⁷).

Proporções globais de 1% para malformações congênicas e de 9% para pequenos para a idade gestacional foram descritas nesta revisão, inferiores às relatadas para a população geral, que chegam a 11% e 27%, respectivamente (^{189,222}). Nenhum óbito materno foi especificamente descrito no período relacionado à gestação.

Até onde sabemos, esta é a primeira avaliação meta-analítica a investigar especificamente o impacto do controle do hipercortisolismo sobre os desfechos maternos e neonatais em gestações complicadas por SC. Nossa análise demonstra que o hipercortisolismo não controlado pode estar associado a risco aumentado de DHG e diabetes durante a gestação,

com razões de chances agrupadas de 6,02 e 7,38, respectivamente. Esses achados reforçam a importância crítica do controle da doença na mitigação da morbidade materna. A associação observada com parto prematuro (OR 2,98) destaca ainda mais os potenciais efeitos adversos do hipercortisolismo persistente sobre os desfechos fetais, enfatizando que o manejo inadequado da doença durante a gestação pode comprometer a saúde perinatal.

Embora tendências de aumento da mortalidade perinatal e de abortamento tenham sido observadas em mulheres com SC não controlada, essas associações não atingiram significância estatística, provavelmente em função do número limitado de estudos e do tamanho reduzido das amostras. Esses resultados reforçam a necessidade clínica de monitorar e manejar os níveis de cortisol ao longo da gestação para otimizar os desfechos maternos e neonatais.

As principais limitações desta revisão sistemática são inerentes ao delineamento e ao tamanho amostral dos artigos incluídos, refletindo a raridade da SC durante a gestação ⁽⁷³⁾. Na ausência de grupos controle, o verdadeiro impacto da gravidez sobre o controle da doença e os desfechos materno-fetais permanece incerto. Além disso, em condições incomuns como a SC, muitos estudos necessariamente incluíram apenas pequenas coortes. Entre os artigos avaliados, apenas um estudo controlado foi identificado: Baghlaif et al. (2021) relataram 135 gestações em mulheres com SC ⁽³¹⁾. Seus achados demonstraram aumento das comorbidades maternas, mas menor proporção geral de complicações maternas em comparação a estudos anteriores com menor número de casos. Importante salientar que o estudo destacou que as complicações fetais foram raras e comparáveis às taxas observadas na população controle. Contudo, a ausência de relato detalhado sobre o número total de mulheres com SC que engravidaram limitou a análise completa de determinados desfechos maternos, que não puderam ser incorporados à nossa meta-análise ⁽¹⁴³⁾.

Em relação à revisão de gestantes portadoras de adenomas hipofisários não funcionantes (ACNF), verificou-se que a maioria não estava em uso de terapia medicamentosa no momento da concepção, e apenas uma minoria iniciou, continuou ou retomou o tratamento durante a gestação. A principal indicação para início de terapia durante a gravidez foi o crescimento tumoral associado a sintomas compressivos. Entre os desfechos neonatais, a mortalidade perinatal foi o único evento adverso relatado, sem identificação de casos de malformações congênicas. Os desfechos maternos estiveram principalmente relacionados à taxa de expansão tumoral durante a gestação. Dados sobre o desenvolvimento ou agravamento de diabetes e distúrbios hipertensivos não foram relatados ou foram descritos como raros, impossibilitando qualquer associação definitiva com ACNF. Notavelmente, não foram relatados óbitos maternos. Além disso, não foram identificadas reações adversas graves à terapia medicamentosa, e eventos tromboembólicos foram observados em apenas uma gestação.

Em gestantes com ACNF, o aumento fisiológico da glândula hipofisária pode se sobrepor a uma massa adenomatosa pré-existente, aumentando o risco de sintomas compressivos ou, em casos raros, apoplexia hipofisária^(223,224). O risco de crescimento tumoral é particularmente importante em um subgrupo de pacientes nas quais a lesão apresenta extensão suprasselar ou está localizada próxima ao quiasma óptico antes da gestação^(162,223). Em nossa revisão, a proporção geral de aumento tumoral durante a gravidez foi de 36%, e a deterioração visual ocorreu em 20% dos casos.

Importante ressaltar que os estrogênios não estimulam diretamente as células tumorais gonadotrópicas, o que ajuda a explicar por que nem todos os ACNF aumentam de tamanho durante a gestação⁽²²⁵⁾.

Apoplexia hipofisária foi observada em 20% das mulheres grávidas com ACNF, uma proporção geral notavelmente maior do que a relatada na população geral com tumores

hipofisários. Embora a apoplexia seja geralmente considerada um evento raro, estudos retrospectivos em larga escala e coortes populacionais relataram taxas de incidência variando de 0,6% a 10%, com taxas mais elevadas associadas a macroadenomas e tumores não funcionantes (^{223,224}). Em contraste, uma revisão sistemática recente de nosso grupo (¹⁶), avaliando desfechos maternos e fetais em gestações complicadas por prolactinomas relatou uma taxa de apoplexia de apenas 3%, destacando ainda mais o comportamento clínico distinto dos ACNF durante a gestação. A proporção geral substancialmente maior observada em nossa coorte pode refletir os efeitos aditivos do aumento fisiológico da hipófise relacionado à gravidez, aumento da demanda vascular e espaço intracraniano limitado dentro da região selar. Esses fatores podem predispor mulheres com macroadenomas pré-existentes — especialmente aquelas com extensão supraselar — a hemorragia intratumoral aguda ou infarto durante a gestação (^{225,226}). No entanto, é importante reconhecer que o pequeno número de estudos e o tamanho limitado da amostra incluídos em nossa análise podem ter contribuído para uma superestimação desse achado, e novos dados prospectivos em larga escala são necessários para esclarecer esse risco.

O parto prematuro é um importante problema de saúde global, afetando aproximadamente 10% das gestações em todo o mundo, com cerca de 15 milhões de nascimentos prematuros anualmente (^{227,228}). Em países de alta renda, as taxas de parto prematuro geralmente variam entre 5% e 9%, enquanto em regiões de baixa e média renda, as taxas costumam ser maiores (^{227,228}). Mecanismos potenciais que relacionam ACNF ao aumento do risco de parto prematuro incluem o efeito de massa de macroadenomas em crescimento, que pode interromper o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal ou as vias da vasopressina, levando a desequilíbrios neuroendócrinos que podem desencadear atividade uterina. Além disso, adaptações fisiológicas durante a gestação — como hiperplasia hipofisária e expansão vascular

— podem exacerbar o estresse hemodinâmico ao redor do tecido adenomatósico, potencialmente levando ao parto precoce, particularmente quando sintomas compressivos motivam monitoramento mais rigoroso ou intervenção médica (³⁸). No entanto, nossa revisão sistemática encontrou uma taxa de parto prematuro de 10%, alinhando-se de perto com as expectativas da população geral, não confirmando um risco elevado dessa complicação em gestações complicadas por ACNF.

A mortalidade perinatal serve como um marcador crítico tanto da qualidade obstétrica quanto neonatal e está intimamente ligada a desigualdades sociais e de saúde mais amplas entre regiões. Globalmente, as estimativas sugerem uma taxa de mortalidade perinatal de aproximadamente 36 por 1.000 nascimentos totais, embora essa cifra varie substancialmente conforme o contexto socioeconômico (^{217,218}). Em nações de alta renda, particularmente aquelas com elevado Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), as taxas de mortalidade perinatal são tipicamente inferiores a 1%, enquanto em locais com poucos recursos — especialmente em partes da África Subsaariana — as taxas frequentemente ultrapassam 4% a 6%, refletindo desafios persistentes no acesso ao pré-natal e à assistência qualificada ao parto (^{227,229,230}). Em nossa revisão, a taxa de mortalidade perinatal entre gestações complicadas por adenomas hipofisários não funcionantes foi de 3%, um valor que se alinha às taxas observadas em países de média a alta renda e sugere desfechos neonatais relativamente favoráveis dentro dessa população específica.

Por fim, no que se refere aos TSHomas, observou-se que medicamentos antitireoidianos — principalmente carbimazol e propiltiouracil (PTU) — foram os tratamentos mais comumente utilizados para controlar os sintomas tireotóxicos característicos dos TSHomas.

O uso de drogas antitireoidianas durante a gravidez tem sido associado a um aumento no risco de malformações congênitas, particularmente com metimazol e carbimazol. Uma meta-

análise de sete estudos observacionais encontrou que o metimazol estava significativamente associado a anomalias congênitas, com uma razão de chances (OR) de 1,76 (intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,47–2,10) em comparação a gestações não expostas (²³¹). Em contraste, o PTU mostrou um risco menor, com uma OR de 1,18 (IC 95%, 0,97–1,42), apoiando seu uso como uma opção relativamente mais segura durante o primeiro trimestre (²³¹). Apesar dessas associações, nenhum dos casos em nossa revisão descreveu desfechos fetais adversos diretamente atribuídos à exposição a drogas antitireoidianas.

Octreotida, um análogo da somatostatina, é uma das medicações que podem ser utilizadas para controlar os sinais e sintomas do TSHoma, e foi administrada na concepção em três gestações e continuada durante a gestação em dois casos. Quando se consideram os efeitos desta medicação durante a gestação, a literatura relata casos de pacientes com acromegalia em uso da droga. Entre estes, um caso descreveu a administração de octreotida de liberação prolongada (LAR) ao longo de toda a gestação em uma mulher com acromegalia ativa; a paciente deu à luz um lactente saudável, sem complicações neonatais, e foi observado desenvolvimento pós-natal normal (²³²). De modo semelhante, em outro relato, a octreotida foi utilizada como terapia de “resgate” para preservar a visão em uma mulher grávida com acromegalia e expansão tumoral; o feto manteve crescimento adequado e desenvolvimento normal (²³³). No entanto, algumas evidências recentes levantam preocupação quanto a uma possível associação entre octreotida e restrição do crescimento fetal. Por exemplo, Geilswijk et al. (2017) relataram um caso de hipoglicemia hiperinsulinêmica familiar tratada com octreotida a partir da 23^a semana de gestação, o qual foi associado à redução da velocidade de crescimento fetal; notavelmente, uma gestação subsequente sem exposição à octreotida resultou em crescimento fetal normal (²³⁴). Esse efeito adverso não foi observado na presente revisão.

As complicações maternas incluíram três casos de parto prematuro (um eletivo, uma gestação gemelar e um secundário à pré-eclâmpsia), dois casos de diabetes mellitus gestacional, um caso de hipertensão gestacional e uma interrupção eletiva da gestação às 12 semanas por razões sociais. Embora o tamanho limitado da amostra e a natureza dos relatos de casos impeçam conclusões definitivas sobre causalidade, a proporção geral relativamente alta de partos prematuros e complicações gestacionais sugere que gestações complicadas por TSHomas podem carregar riscos aumentados, justificando monitoramento cuidadoso. Além disso, macroadenomas podem exacerbar mudanças hipofisárias relacionadas à gestação, potencialmente causando sintomas compressivos que exigem intervenção oportuna.

Dada a raridade dos TSHomas na gestação, comparações diretas com dados populacionais mais amplos são desafiadoras. Relatos disponíveis sugerem que complicações podem ocorrer apesar do tratamento, e os desfechos gerais parecem desfavoráveis do ponto de vista materno.

As principais limitações desta revisão sistemática estão intrinsecamente ligadas à raridade das condições estudadas e às correspondentes limitações no delineamento dos estudos e no tamanho das amostras nas publicações incluídas. ACNF durante a gestação representam um cenário clínico pouco descrito, enquanto a coexistência de gravidez e TSHomas é ainda mais excepcional, com apenas alguns relatos de casos isolados disponíveis na literatura. Como resultado, a ausência de estudos controlados dificulta a determinação do real impacto da gravidez na progressão da doença e nos desfechos materno-fetais nessas populações de pacientes.

Para os ACNF, a maioria dos dados foi derivada de séries de casos, que inerentemente fornecem níveis iniciais baixos de evidência segundo os critérios GRADE para estudos não randomizados (²³⁵). Reduções adicionais foram aplicadas devido a preocupações sobre risco de

viés, inconsistência, imprecisão e falta de objetividade. No caso dos TSHomas, todos os dados disponíveis vieram de relatos de casos individuais, resultando em evidência de qualidade muito baixa devido a sérios problemas de imprecisão, direção e potencial viés de publicação ⁽²³⁵⁾. Outra limitação notável foi o pequeno tamanho da amostra, o que limitou a capacidade de realizar análises estatísticas robustas ou estratificar desfechos por diferentes variáveis. Além disso, a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos — como diferenças nos critérios diagnósticos, protocolos de imagem, regimes de tratamento e duração do seguimento — limitou ainda mais a possibilidade de realizar uma síntese quantitativa significativa ou aplicar conclusões uniformes entre os casos.

Essas limitações destacam a necessidade de colaborações multicêntricas e registros prospectivos para melhor caracterizar o comportamento dos adenomas hipofisários durante a gravidez e melhorar estratégias de manejo baseadas em evidências.

**COMPARAÇÃO DAS META-ANÁLISES COM DADOS
POPULACIONAIS**

A comparação entre as meta-análises incluídas revela importantes particularidades relacionadas a cada subtipo de adenoma hipofisário. No entanto, é fundamental destacar que essas estimativas não podem ser comparadas de forma direta aos dados populacionais, uma vez que se referem a contextos clínicos distintos e baseados em casuísticas reduzidas. As proporções gerais das meta-análises performadas e dados da população geral estão descritas na Tabela 8. Na revisão de TSHoma não foram realizadas meta-análises (somente relatos de casos), desta forma não houve inclusão de dados na tabela.

No caso da acromegalia, observou-se que aproximadamente 9% das pacientes apresentaram crescimento tumoral durante a gestação, proporção geral próxima à encontrada para distúrbios hipertensivos (9%) e discretamente superior à relatada para diabetes mellitus gestacional ou piora do diabetes prévio (6%). A proporção geral de prematuridade foi de 9%, alinhando-se ao intervalo descrito para a população geral (8–10%)^(220,221), enquanto o aborto espontâneo ocorreu em 4% das gestações. Não foram reportados casos de mortalidade perinatal, e os desfechos neonatais adversos, como baixo peso ao nascer (3%) e malformações fetais (1%), apresentaram proporção geral inferior à média populacional.

Entre as mulheres com prolactinomas, as proporções globais de complicações maternas e fetais mostraram variações importantes. O crescimento tumoral foi documentado em 4% das pacientes, e complicações metabólicas como diabetes gestacional ou agravamento do diabetes ocorreram em 4% dos casos. A prematuridade foi descrita em 3% e o aborto espontâneo em 10%, valor que se sobrepõe à faixa populacional (10–15,3%)^(220,221). Em contrapartida, a mortalidade perinatal foi relatada em apenas 2%, semelhante ao limite inferior da população geral. Malformações fetais estiveram presentes em 2% dos casos, proporção inferior à média populacional (11%)⁽¹⁸⁹⁾.

Na síndrome de Cushing, os riscos maternos e fetais foram notavelmente mais elevados. Alterações hipertensivas ocorreram em 39% das gestações, e diabetes mellitus gestacional em 24%, índices superiores aos esperados para a população geral. A prematuridade foi descrita em 37% e o aborto em 6%. Ainda, a mortalidade perinatal atingiu 7% dos casos, e 26% dos recém-nascidos apresentaram baixo peso ao nascer, valores significativamente mais altos do que o observado em gestações sem a alteração.

Para os adenomas clinicamente não funcionantes (ACNF), a proporção geral de crescimento tumoral foi de 36%. A prematuridade foi descrita em 10%, dado que se aproxima das estimativas populacionais, e a mortalidade perinatal ocorreu em 3%, também compatível com as taxas observadas em países de média a alta renda.

De forma geral, a análise das meta-análises sugere que, embora em alguns subtipos de adenomas hipofisários as taxas de complicações não ultrapassem de forma expressiva os valores populacionais (como na acromegalia e nos prolactinomas), em outros, como na síndrome de Cushing, há um impacto materno-fetal maior. Nos ACNF, embora não se observe aumento substancial de eventos neonatais adversos, o risco de progressão tumoral e complicações relacionadas precisa de atenção. Esses achados reforçam a necessidade de cautela na interpretação dos resultados e da individualização do manejo clínico.

Meta-análises	Crescimento tumoral	Distúrbios Hipertensivos	DMG ou piora do DM	Prematuridade	Abortamento	Perimortalidade	Baixo peso ao nascer	Má formação fetal
Acromegalia	9%	9%	6%	9%	4%	Não reportado	3%	1%
Prolactinoma	4%	Não reportado	4%	3%	10%	2%	6%	2%
síndrome de Cushing	Não reportado	39%	24%	37%	6%	7%	26%	1%
ACNF	36%	Não reportado	Não reportado	10%	Não reportado	3%	Não reportado	Não reportado
Dados populacionais		8 - 10% ²⁰⁵⁻²⁰⁸	10,9 - 16,9% ²¹⁰⁻²¹⁴	9,9 -10,4% ^{220,221}	10 - 15,3% ^{190,215}	1%, 4-6% ²¹⁹	14,60% ¹⁸⁷	11% ¹⁸⁹

Tabela 8 – Sumário das proporções gerais das meta-análises e dados populacionais.

CONCLUSÃO

A presente tese, composta por cinco revisões sistemáticas e meta-análises sobre a associação entre doenças hipofisárias e gestação, evidencia um panorama abrangente acerca dos riscos e desfechos maternos e fetais nessas condições específicas. Em relação à acromegalia e aos prolactinomas, observou-se que a gestação é, em geral, segura, tanto para a mãe quanto para o feto, com taxas de aborto, restrição de crescimento intrauterino e malformações congênitas semelhantes ou até mesmo inferiores às descritas na população geral. Nessas situações, a ocorrência de complicações hipertensivas foi mais frequente em mulheres com acromegalia, porém sem impacto clínico grave, enquanto o uso de agonistas dopaminérgicos, como bromocriptina e cabergolina, mostrou-se seguro quando utilizados no período da concepção e durante a gestação.

Por outro lado, a síndrome de Cushing apresentou um perfil distinto, caracterizado por risco elevado de desfechos adversos, como prematuridade, hipertensão gestacional, piora ou surgimento de diabetes gestacional e baixo peso ao nascer, configurando esse grupo como de maior vulnerabilidade e necessitando de vigilância clínica intensiva.

No que se refere aos adenomas hipofisários não funcionantes, a gestação tende a transcorrer de forma segura, porém merece destaque a possibilidade de complicações neuro-oftalmológicas associadas ao crescimento tumoral ou à apoplexia hipofisária, descritas em até um terço das pacientes, reforçando a importância do acompanhamento individualizado e multidisciplinar. Já no contexto dos TSHomas, embora os dados disponíveis sugiram maior proporção geral de prematuridade e complicações gestacionais, a escassez e baixa qualidade das evidências limitam conclusões definitivas, destacando a necessidade de estudos multicêntricos para melhor compreensão e manejo desses casos raros.

Em síntese, os resultados apresentados indicam que, embora a maioria das doenças hipofisárias permita uma gestação segura com desfechos semelhantes aos da população geral,

existem condições, como a síndrome de Cushing e os TSHomas, que se associam a maior risco de complicações, demandando atenção especial, monitoramento rigoroso e estratégias terapêuticas bem estabelecidas. Esses achados ressaltam a importância do acompanhamento individualizado, da atuação conjunta de equipes multidisciplinares e da produção de novas evidências de qualidade para aprimorar o cuidado materno-fetal nesse contexto.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não existiram conflitos de interesse nesse projeto.

FINANCIAMENTO

Esse projeto teve financiamento através de bolsas FAPESP e PIBIC de Iniciação Científica. Participaram do projeto as alunas de iniciação: Thainá Oliveira Felicio Olivatti (processo 2020/04818-1); Letícia Santana Alves (processo 2021/10078-3); Gabriela de Abreu Santos (processo: 2024/03507-3) e Milena Santos Ferreira (PIBIC; processo: 175193/2024-0). Este projeto também foi aprovado na chamada CNPq 09/2022 - Bolsas de Produtividade em Pesquisa, Número do Processo: 309788/202, e teve um projeto regular FAPESP aprovado (processo: 2024/07690-7).

REFERÊNCIAS

1. Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(5):301-310. doi:10.1038/nrendo.2011.38
2. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr Rev*. 2022;43(6):1003-1037. doi:10.1210/edrv/bnac010
3. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, et al. Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2003;14(1):25-39. doi:10.1016/S1042-3680(02)00035-9
4. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):R121-R132. doi:10.1530/EJE-13-1031
5. Buchfelder M, Schlaffer S. Imaging of pituitary pathology. In: 2014:151-166. doi:10.1016/B978-0-444-59602-4.00011-3
6. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas. *JAMA*. 2023;329(16):1386. doi:10.1001/jama.2023.5444
7. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *JAMA*. 2017;317(5):516. doi:10.1001/jama.2016.19699
8. Broughton C, Mears J, Williams A, Lonnen K. A clinically functioning gonadotroph adenoma presenting with abdominal pain, ovarian hyperstimulation and fibromatosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018. doi:10.1530/EDM-18-0123
9. Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in Acromegaly: Successful Therapeutic Outcome¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):727-731. doi:10.1210/jcem.83.3.4635
10. Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female Gonadal Function before and after Treatment of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4518-4525. doi:10.1210/jc.2009-2815
11. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(2):128-134. doi:10.1016/j.ando.2016.04.001
12. Petersenn S, Christ-Crain M, Droste M, et al. Pituitary Disease in Pregnancy: Special Aspects of Diagnosis and Treatment? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(04):365-374. doi:10.1055/a-0794-7587
13. Glezer A, Jallad RS, Machado MC, Fragoso MC, Bronstein MD. Pregnancy and pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol*. 2016;41(3):341-350.
14. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. *Journal of Clinical Investigation*. 2002;109(2):277-283. doi:10.1172/JCI14264

15. Haydar Ali Tajuddin A, Kamaruddin N, Sukor N, Azizan EA, Omar AM. Estrogen Receptors in Nonfunctioning Pituitary Neuroendocrine Tumors: Review on Expression and Gonadotroph Functions. *J Endocr Soc*. 2020;4(12). doi:10.1210/jendso/bvaa157
16. Bandeira DB, Alves LS, Glezer A, Boguszewski CL, dos Santos Nunes-Nogueira V. Disease Activity and Maternal–fetal Outcomes in Pregnant Women With Prolactinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(4):e1241-e1251. doi:10.1210/clinem/dgae821
17. Bandeira DB, Olivatti TOF, Bolfi F, Boguszewski CL, dos Santos Nunes-Nogueira V. Acromegaly and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2022;25(3):352-362. doi:10.1007/s11102-022-01208-0
18. Colao A, Sarno A, Cappabianca P, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol*. Published online March 1, 2003:325-331. doi:10.1530/eje.0.1480325
19. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101290. doi:10.1016/j.beem.2019.101290
20. Brown RSE, Herbison AE, Grattan DR. Prolactin Regulation of Kisspeptin Neurones in the Mouse Brain and its Role in the Lactation-Induced Suppression of Kisspeptin Expression. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(12):898-908. doi:10.1111/jne.12223
21. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(2):128-134. doi:10.1016/j.ando.2016.04.001
22. Molitch ME. ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):R205-R213. doi:10.1530/EJE-14-0848
23. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing’s syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526-1540.
24. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing’s disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(12):847-875. doi:10.1016/S2213-8587(21)00235-7
25. Caimari F, Valassi E, Garbayo P, et al. Cushing’s syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine*. 2017;55(2):555-563. doi:10.1007/s12020-016-1117-0
26. Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female Gonadal Function before and after Treatment of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4518-4525. doi:10.1210/jc.2009-2815

27. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and Pregnancy: A Retrospective Multicenter Study of 59 Pregnancies in 46 Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4680-4687. doi:10.1210/jc.2009-2331
28. Caron P. Acromegaly and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2011;72(4):282-286. doi:10.1016/j.ando.2011.07.002
29. GOLUBOFF LG, EZRIN C. Effect of Pregnancy on the Somatotroph and the Prolactin Cell of the Human Adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969;29(12):1533-1538. doi:10.1210/jcem-29-12-1533
30. Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, et al. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(2):301-310. doi:10.1530/EJE-13-0460
31. Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(6):896-907. doi:10.1111/cen.13599
32. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. *Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas.*; 2000.
33. Önnestam L, Berinder K, Burman P, et al. National Incidence and Prevalence of TSH-Secreting Pituitary Adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):626-635. doi:10.1210/jc.2012-3362
34. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):519-526. doi:10.1530/EJE-14-0144
35. Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management. *Pituitary.* 2019;22(1):79-88. doi:10.1007/s11102-018-0921-3
36. De Herdt C, Philipse E, De Block C. ENDOCRINE TUMOURS: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(2):R65-R74. doi:10.1530/EJE-21-0162
37. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21(2):111-118. doi:10.1007/s11102-018-0869-3
38. Lambert K, Rees K, Seed PT, et al. Macroprolactinomas and Nonfunctioning Pituitary Adenomas and Pregnancy Outcomes. *Obstetrics & Gynecology.* 2017;129(1):185-194. doi:10.1097/AOG.0000000000001747
39. Karaca Z, Yarman S, Ozbas I, et al. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):129-141. doi:10.1007/s40618-017-0709-8
40. Moola S, Munn Z, Tufunaru C, et al. Systematic reviews of Aetiology and risk. In: *JBI Manual for Evidence Synthesis.* JBI; 2024. doi:10.46658/JBIMES-24-06

41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. Published online March 29, 2021:n71. doi:10.1136/bmj.n71
42. Bandeira DB, Santana Alves L, Glezer A, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira V dos S. Prolactinoma and Pregnancy: A Study Protocol. *Asian Journal of Advanced Research and Reports*. Published online January 15, 2022:25-31. doi:10.9734/ajarr/2022/v16i130445
43. Bandeira DB, Olivatti TOF, Bolfi F, Boguszewski CL, Nogueira V dos SN. Acromegaly and Pregnancy: A Systematic Review Protocol. *Asian Journal of Advanced Research and Reports*. Published online November 21, 2020:12-18. doi:10.9734/ajarr/2020/v14i430338
44. Bandeira DB, Santos G de A, Glezer A, Machado MC, Boguszewski CL, Nunes–Nogueira V dos S. Cushing’s Syndrome and Pregnancy: A Systematic Review Protocol on Maternal and Neonatal Outcomes. *Asian Journal of Advanced Research and Reports*. 2025;19(5):396-404. doi:10.9734/ajarr/2025/v19i51026
45. Glezer A, Garmes HM, Kasuki L, et al. Diagnosis of hyperprolactinemia in women: A Position Statement from the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations (Febrasgo) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Arch Endocrinol Metab*. 2024;68. doi:10.20945/2359-4292-2023-0502
46. Reincke M, Fleseriu M. Cushing Syndrome. *JAMA*. 2023;330(2):170. doi:10.1001/jama.2023.11305
47. Nieman LK, Castinetti F, Newell-Price J, et al. Cushing syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2025;11(1):4. doi:10.1038/s41572-024-00588-w
48. Shah MH, Goldner WS, Benson AB, et al. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(7):839-868. doi:10.6004/jnccn.2021.0032
49. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas. *JAMA*. 2023;329(16):1386. doi:10.1001/jama.2023.5444
50. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, Biller BMK, Tritos NA. Accuracy of Laboratory Tests for the Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):2081-2094. doi:10.1210/clinem/dgaa105
51. Savas M, Mehta S, Agrawal N, van Rossum EFC, Feelders RA. Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(11):3162-3174. doi:10.1210/clinem/dgac492
52. Machado MC, Fragoso MCBV, Moreira AC, et al. Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing’s disease in Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(3):267-286. doi:10.1590/2359-3997000000174

53. Brue T, Amodru V, Castinetti F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(6):R259-R266. doi:10.1530/EJE-17-1058
54. Livia Gheorghiu M, Fleseriu M. Conundrums of Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2024;53(3):421-435. doi:10.1016/j.ecl.2024.05.007
55. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Extensive clinical experience: Cushing's syndrome during pregnancy: Personal experience and review of the literature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(5):3077-3083. doi:10.1210/jc.2004-2361
56. Sridharan K, Sahoo J, Palui R, et al. Diagnosis and treatment outcomes of Cushing's disease during pregnancy. *Pituitary*. 2021;24(5):670-680. doi:10.1007/s11102-021-01142-7
57. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-3951. doi:10.1210/jc.2014-2700
58. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):894-904. doi:10.1210/jc.2010-1048
59. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *Eur Thyroid J*. 2013;2(2):76-82. doi:10.1159/000351007
60. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;135(6):e237-e260. doi:10.1097/AOG.0000000000003891
61. Debere MK, Haile Mariam D, Ali A, Mekasha A, Chan GJ. Factors associated with small-for-gestational-age births among preterm babies born <2000 g: a multifacility cross-sectional study in Ethiopia. *BMJ Open*. 2022;12(11):e064936. doi:10.1136/bmjopen-2022-064936
62. Lee AC, Kozuki N, Cousens S, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ*. Published online August 17, 2017;j3677. doi:10.1136/bmj.j3677
63. Xiang L, Li X, Mu Y, et al. Maternal Characteristics and Prevalence of Infants Born Small for Gestational Age. *JAMA Netw Open*. 2024;7(8):e2429434. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.29434
64. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4

65. Munn Z, Barker TH, Moola S, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evid Synth.* 2020;18(10):2127-2133.
66. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Archives of Public Health.* 2014;72(1):39. doi:10.1186/2049-3258-72-39
67. Harbord RM, Higgins JPT. Meta-Regression in Stata. *The Stata Journal: Promoting communications on statistics and Stata.* 2008;8(4):493-519. doi:10.1177/1536867X0800800403
68. IntHout J, Ioannidis JPA, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(7):e010247. doi:10.1136/bmjopen-2015-010247
69. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407-415. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.017
70. Barker TH, Migliavaca CB, Stein C, et al. Conducting proportional meta-analysis in different types of systematic reviews: a guide for synthesisers of evidence. *BMC Med Res Methodol.* 2021;21(1):189. doi:10.1186/s12874-021-01381-z
71. Bandeira DB, Olivatti TOF, Bolfi F, Boguszewski CL, dos Santos Nunes-Nogueira V. Acromegaly and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2022;25(3):352-362. doi:10.1007/s11102-022-01208-0
72. Hannon AM, O'Shea T, Thompson CA, et al. Pregnancy in acromegaly is safe and is associated with improvements in IGF-1 concentrations. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):K21-K29. doi:10.1530/EJE-18-0688
73. Assal A, Malcolm J, Lochnan H, Keely E. Preconception counselling for women with acromegaly: More questions than answers. *Obstet Med.* 2016;9(1):9-14. doi:10.1177/1753495X15598699
74. Atmaca A, Dagdelen S, Erbas T. Follow-Up of Pregnancy in Acromegalic Women: Different Presentations and Outcomes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2006;114(03):135-139. doi:10.1055/s-2005-873004
75. Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):2777-2781. doi:10.1210/jcem.82.9.4257
76. Vialon M, Grunenwald S, Mouly C, et al. Gestational diabetes and acromegaly: Single-centre experience of 14 pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(6):805-809. doi:10.1111/cen.14097
77. van der Lely AJ, Gomez R, Heissler JF, et al. Pregnancy in acromegaly patients treated with pegvisomant. *Endocrine.* 2015;49(3):769-773. doi:10.1007/s12020-014-0508-3

78. Persechini ML, Gennero I, Grunenwald S, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. Acromégalie et grossesse : six nouvelles observations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014;43(9):704-712. doi:10.1016/j.jgyn.2013.04.008
79. ÖNDER E, AYDIN Y, SOYSAL T, TUNA M, GÜNGÖR A. Acromegaly and Pregnancy: Five New Cases. *The Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;21(4):136-139. doi:10.25179/tjem.2017-56497
80. Guarda FJ, Gong W, Ghajar A, Guitelman M, Nachtigall LB. Preconception use of pegvisomant alone or as combination therapy for acromegaly: a case series and review of the literature. *Pituitary*. 2020;23(5):498-506. doi:10.1007/s11102-020-01050-2
81. Karaca Z, Yarman S, Ozbas I, et al. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):129-141. doi:10.1007/s40618-017-0709-8
82. Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in Acromegaly: Successful Therapeutic Outcome ¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):727-731. doi:10.1210/jcem.83.3.4635
83. Haliloglu O, Dogangun B, Ozcabi B, et al. General health status and intelligence scores of children of mothers with acromegaly do not differ from those of healthy mothers. *Pituitary*. 2016;19(4):391-398. doi:10.1007/s11102-016-0717-2
84. Dogansen SC, Tanrikulu S, Yalin GY, Yarman S. Female gonadal functions and ovarian reserve in patients with acromegaly: experience from a single tertiary center. *Endocrine*. 2018;60(1):167-174. doi:10.1007/s12020-018-1540-5
85. Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, et al. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(2):301-310. doi:10.1530/EJE-13-0460
86. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):279-284. doi:10.1530/eje.1.02215
87. Cheng V, Fairman C, Kennedy L, et al. Pregnancy and acromegaly: a review. *Pituitary*. 2012;15(1):59-63. doi:10.1007/s11102-011-0330-3
88. Guitelman MA TJRJPJ. Acromegaly : A single center retrospective study of 11 pregnancies. *Endocr Rev*. 2018;39(2).
89. Sant' Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR, et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary*. 2020;23(2):120-128. doi:10.1007/s11102-019-01008-z
90. Ahmed M, Al-Dossary E, Woodhouse NJY. Macroprolactinomas with suprasellar extension: Effect of bromocriptine withdrawal during one or more pregnancies. *Fertil Steril*. 1992;58(3):492-497. doi:10.1016/S0015-0282(16)55250-9

91. Araujo B, Belo S, Carvalho D. Pregnancy and Tumor Outcomes in Women with Prolactinoma. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2017;125(10):642-648. doi:10.1055/s-0043-112861
92. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(1):372-379. doi:10.1210/jc.2012-3039
93. Barraud S, Guédra L, Delemer B, et al. Evolution of macroprolactinomas during pregnancy: A cohort study of 85 pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(5):421-427. doi:10.1111/cen.14162
94. BERGH T, NILLIUS SJ, ENOKSSON P, And S -G. L, WIDE L. BROMOCRIPTINE-INDUCED PREGNANCIES IN WOMEN WITH LARGE PROLACTINOMAS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982;17(6):625-631. doi:10.1111/j.1365-2265.1982.tb01636.x
95. Bergh T, Nillius SJ, Wide L. Clinical course and outcome of pregnancies in amenorrhoeic women with hyperprolactinaemia and pituitary tumours. *Br Med J*. 1978;1(6117):875-880. doi:10.1136/bmj.1.6117.875
96. Bricaire C KVKFMJP. Is pregnancy a cure for prolactin-secreting pituitary adenoma? Eighteen cases. *Presse Medicale*. 1988;17(40):2117-2119.
97. Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary*. 2005;8(1):31-38. doi:10.1007/s11102-005-5083-4
98. Crosignani PG, Ferrari C, Scarduelli C, Picciotti MC, Caldara R, Malinverni A. Spontaneous and induced pregnancies in hyperprolactinemic women. *Obstetrics and gynecology*. 1981;58(6):708-713.
99. Canales ES, Garcia IC, Ruiz JE, Zarate A. Bromocriptine as prophylactic therapy in prolactinoma during pregnancy. *Fertil Steril*. 1981;36(4):524-526. doi:10.1016/S0015-0282(16)45806-1
100. Crosignani PG, Mattei AM, Scarduelli C, Cavioni V, Boracchi P. *Is Pregnancy the Best Treatment for Hyperprolactinaemia?* Vol 4.; 1989. <https://academic.oup.com/humrep/article/4/8/910/644424>
101. Divers WAYSSC. Prolactin-Producing Microadenomas in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 1983;62(4).
102. Domingue ME, Devuyst F, Alexopoulou O, Corvilain B, Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: A study on 73 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(5):642-648. doi:10.1111/cen.12370
103. De W, Coelingh Bennink HJT. *Prophylactic Bromocriptine Treatment during Pregnancy in Women with Macroprolactinomas: Report of 13 Pregnancies*. Vol 91.; 1984.

104. Crosignani PSCBGCVFC. Spontaneous Pregnancies in Hyperprolactinemic Women. *Gynecol, obstet Invest.* 1985;19:17-20.
105. Ferrer-Barriendos J MATF. Pregnancy in patients with prolactinomas. *Rev Esp Obstet Ginecol.* 1982;41(269):58-70.
106. Galvão A, Gonçalves D, Moreira M, Inocêncio G, Silva C, Braga J. Prolactinoma and pregnancy—a series of cases including pituitary apoplexy. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2017;37(3):284-287. doi:10.1080/01443615.2016.1233946
107. Gangemi M, Meneghetti G, Benato M, Perruzzi E, Guacci AM, Marchesoni , D. *HYPERPROLACTINEMIA AND PREGNANCY Clinical Series.*
108. Hammond CB, Haney AF, Land MR, van der Merwe J V., Ory SJ, Wiebe RH. The outcome of pregnancy in patients with treated and untreated prolactin-secreting pituitary tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(2):148-157. doi:10.1016/0002-9378(83)90108-4
109. Hirohata T, Uozumi T, Mukada K, et al. *Influence of Pregnancy on the Serum Prolactin Level Following Prolactinoma Surgery.*
110. Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K, Werner S. *Women with Prolactinoma \ P=m-\ Effect of Pregnancy and Lactation on Serum Prolactin and on Tumour Growth.*
111. Ionescu O VCUMIDZE. Fertility in prolactinomas--considerations concerning some clinical cases. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2001;105(4):806-809.
112. Kim W, Ku CR, Hong JW, Lee EJ. The effect of pregnancy and lactation on prolactinoma. *Endocrine Abstracts.* Published online May 1, 2015. doi:10.1530/endoabs.37.EP787
113. Konopka PRJMRSJ. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(8):935-938.
114. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual Loss in Pregnant Women with Pituitary Adenomas. *Ann Intern Med.* 1994;121(7):473-477. doi:10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00001
115. Lamberts SWJ, Klijn JGM, de Lange SA, Singh R, Stefanko SZ, Birkenhäger JC. The Incidence of Complications During Pregnancy after Treatment of Hyperprolactinemia with Bromocriptine in Patients with Radiologically Evident Pituitary Tumors. *Fertil Steril.* 1979;31(6):614-619. doi:10.1016/S0015-0282(16)44050-1
116. Landolt AM. Surgical treatment of pituitary prolactinomas: postoperative prolactin and fertility in seventy patients. *Fertil Steril.* 1981;35(6):620-625. doi:10.1016/S0015-0282(16)45552-4

117. Laws ER, Fode NC, Randall R V., Abboud CF, Coulam CB. Pregnancy following transsphenoidal resection of prolactin-secreting pituitary tumors. *J Neurosurg.* 1983;58(5):685-688. doi:10.3171/jns.1983.58.5.0685
118. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(2):236-242. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03808.x
119. López de la Torre Casares M, Rodríguez Poyo-Guerrero P, Garrido Pérez M, Moreno Esteban B. [Use of bromocriptine during pregnancy and appearance of partial empty sella turcica in women with prolactinoma]. *Rev Clin Esp.* 1991;189(7):343-344.
120. Ono M, Miki N, Amano K, et al. Individualized High-Dose Cabergoline Therapy for Hyperprolactinemic Infertility in Women with Micro- and Macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2672-2679. doi:10.1210/jc.2009-2605
121. Omodei U FLZ V. Pituitary microprolactinoma, bromocriptine, and pregnancy: Follow-up of 74 cases. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1987;42(1):63-69.
122. O'Sullivan SM, Farrant MT, Ogilvie CM, Gunn AJ, Milsom SR. An observational study of pregnancy and post-partum outcomes in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2020;60(3):405-411. doi:10.1111/ajo.13070
123. Naliato EC, Mello Vanni GN, Sifuentes Melo RP, Dutra Violante AH. Prolactinoma and Gestation: A Reality. *Critical Care Obstetrics and Gynecology.* 2018;04(03). doi:10.21767/2471-9803.1000163
124. Morange I, Barlier A, Pellegrini I, Brue T, Enjalbert A, Jaquet P. Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1996;135(4):413-420. doi:10.1530/eje.0.1350413
125. Rasmussen C, Larsson S, Bergh T. Long-Term Radiographic Follow-up of the Sella Turcica in Hyperprolactinaemic Women. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1990;30(3):257-264. doi:10.1111/j.1479-828X.1990.tb03228.x
126. Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. Pregnancy and tumor outcomes in infertile women with macroprolactinoma on cabergoline therapy. *Gynecological Endocrinology.* 2017;33(4):270-273. doi:10.1080/09513590.2016.1254177
127. Sant' Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR, et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary.* 2020;23(2):120-128. doi:10.1007/s11102-019-01008-z
128. Richards AM. *Fertility and Pregnancy after Operation for a Prolactinoma.* Vol 93.; 1986.
129. Stalldecker GMGMGM et al. Estudio retrospectivo sobre las posibles complicaciones materno-fetales de la exposición a cabergolina. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2010;47(3).

130. Tanrikulu S, Yarman S. Outcomes of patients with macroprolactinoma desiring pregnancy: Follow-up to 23 years from a single center. *Hormone and Metabolic Research*. 2021;53(6):371-376. doi:10.1055/a-1468-4608
131. Thorner MO, Edwards CR, Charlesworth M, et al. Pregnancy in patients presenting with hyperprolactinaemia. *BMJ*. 1979;2(6193):771-774. doi:10.1136/bmj.2.6193.771
132. Toffle RC, Webb SM, Tagatz GE, et al. Pregnancy-induced changes in prolactinomas as assessed with computed tomography. *J Reprod Med*. 1988;33(10):821-826.
133. Trejbalova L TDLŠ. Macroprolactinomas and pregnancy. *Lek Obz*. 2006;55(4):140-143.
134. Zárate A, Canales ES, Alger M, Forsbach G. THE EFFECT OF PREGNANCY AND LACTATION ON PITUITARY PROLACTIN-SECRETING TUMOURS. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1979;92(3):407-412. doi:10.1530/acta.0.0920407
135. Woosley RE, King JS, Talbert L. Prolactin-secreting pituitary adenomas: neurosurgical management of 37 patients. *Fertil Steril*. 1982;37(1):54-60. doi:10.1016/S0015-0282(16)45977-7
136. Weinstein D, Yarkoni S, Schenker JG, et al. Conservative management of suspected prolactin secreting pituitary adenoma during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1981;11(5):305-312. doi:10.1016/0028-2243(81)90031-9
137. Wehba S FJ et al. Prolactinoma and pregnancy: a retrospective study of 24 cases. *J Bras Ginecol*. 1988;98(4):229-234.
138. Ventz M, Puhmann B, Knappe G, Gerl H, Lehmann R, Rohde W. [Pregnancy in hyperprolactinemic patients]. *Zentralbl Gynakol*. 1996;118(11):610-615.
139. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. *Annals of Internal Medicine Visual Loss in Pregnant Women with Pituitary Adenomas*. Vol 121.; 1994. <http://annals.org/>
140. Abiven-Lepage G, Coste J, Tissier F, et al. Adrenocortical carcinoma and pregnancy: Clinical and biological features and prognosis. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(5):793-800. doi:10.1530/EJE-10-0412
141. Andreescu CE, Alwani RA, Hofland J, et al. Adrenal Cushing's syndrome during pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(5):K13-K20. doi:10.1530/EJE-17-0263
142. Aron DC, Schnall AM, Sheeler LR. Cushing's syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(1):244-252. doi:10.1016/0002-9378(90)90859-6
143. Baghlaf HA, Badeghiesh AM, Suarthana E, Dahan MH. The effect of Cushing's syndrome on pregnancy complication rates: analysis of more than 9 million deliveries. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2022;35(25):6236-6242. doi:10.1080/14767058.2021.1910658

144. Cannavo S. LM, RCO, CL, FF, RM, LTM, TF. Course of pregnancy in cushing disease under different management approaches. *93rd Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2011 Endocrine Reviews*. Published online 2011.
145. Carmalt MHB, Dalton GA, Fletcher RF, Smith WT. *The Treatment of Cushing's Disease by Trans-Sphenoidal Hypophysectomy*.; 1977. <https://academic.oup.com/qjmed/article-abstract/46/1/119/1577745>
146. Chico A, Manzanares JM, Halperin I, de Osaba MJM, Adelantado J, Webb SM. Cushing's disease and pregnancy: Report of six cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1996;64(1):143-146. doi:10.1016/0301-2115(95)02258-9
147. Gaujoux S, Hain É, Marcellin L, et al. Adrenalectomy during pregnancy: A 15-year experience at a tertiary referral center. *Surgery (United States)*. 2020;168(2):335-339. doi:10.1016/j.surg.2020.03.019
148. George J. TJYL. Interesting cases of secondary hypertension in pregnancy. *1st Singapore Health and Biomedical Congress, SHBC 2010 Annals of the Academy of Medicine Singapore*. Published online 2010.
149. Guilhaume B, Sanson ML, Billaud L, Bertagna X, Laudat MH, Luton JP. Cushing's syndrome and pregnancy: aetiologies and prognosis in twenty-two patients. *Eur J Med*. 1992;1(2):83-89.
150. Hochman C, Cristante J, Geslot A, et al. Pre-term birth in women exposed to Cushing's disease: The baby-cush study. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(3):473-480. doi:10.1530/EJE-20-1224
151. Hunt AB, McConahey WM. Pregnancy Associated with Diseases of the Adrenal Glands*. *Am J Obstet Gynecol*. 1953;66(5):970-987. doi:10.1016/s0002-9378(16)38611-2
152. Jornayvaz FR, Assie G, Bienvenu-Perrard M, et al. Pregnancy does not accelerate corticotroph tumor progression in Nelson's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(4). doi:10.1210/jc.2010-2235
153. Juárez-Allen L. GRM, UC, PS, HJ, MM, BOD. ACTH-dependent cushing's syndrome in pregnancy. *95th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2013 Endocrine Reviews*. 2013;34(3).
154. Odot C, Brière M, Villa C, et al. Descriptive analysis and outcomes of PitNETs treated surgically during pregnancy and postpartum. *Eur J Endocrinol*. 2025;192(2):150-158. doi:10.1093/ejendo/lvaf018
155. Shi FC, Huang HS, Huang MJ, Juang JH, Chen GW. [Cushing's syndrome with pregnancy. Report of three cases]. *Changcheng Yi Xue Za Zhi*. 1992;15(4):226-233.

156. Stoinis N, Creeper K, Phillips J, Graham D, Lim EM. Diverse presentations of Cushing's syndrome during pregnancy – A case series. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2024;64(4):314-318. doi:10.1111/ajo.13793
157. Tang K, Lu L, Feng M, et al. The Incidence of Pregnancy-Associated Cushing's Disease and Its Relation to Pregnancy: A Retrospective Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11. doi:10.3389/fendo.2020.00305
158. Wang Y, An Y, Hou X, et al. Cushing's Syndrome in Pregnancy Secondary to Adrenocortical Adenoma: A Case Series and Review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;7(2). doi:10.1002/edm2.474
159. Welbourn RB, Montgomery DAD, Kennedy TL. *THE NATURAL HISTORY OF TREATED CUSHING'S SYNDROME*. Vol 58.; 1971.
160. Zhu C, Cai S, Zhong X, Huang L. Pregnancies complicated with functioning adrenal adenomas causing severe obstetric outcomes: a 20-year experience at a tertiary center. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1). doi:10.1186/s12902-024-01655-9
161. Jia XY, Guo XP, Yao Y, Deng K, Lian W, Xing B. Surgical management of pituitary adenoma during pregnancy. *World J Clin Cases*. 2023;11(12):2694-2707. doi:10.12998/wjcc.v11.i12.2694
162. Rosmino J, Tkatch J, Di Paolo MV, Berner S, Lescano S, Guitelman M. Non-functioning pituitary adenomas and pregnancy: One-center experience and review of the literature. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(5):614-622. doi:10.20945/2359-3997000000232
163. Karaca Z, Yarman S, Ozbas I, et al. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):129-141. doi:10.1007/s40618-017-0709-8
164. Lambert K, Rees K, Seed PT, et al. Macroprolactinomas and Nonfunctioning Pituitary Adenomas and Pregnancy Outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;129(1):185-194. doi:10.1097/AOG.0000000000001747
165. Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L, Simonetta C, Bayard F. Successful pregnancy in an infertile woman with a thyrotropin-secreting macroadenoma treated with somatostatin analog (octreotide). *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):1164-1168. doi:10.1210/jcem.81.3.8772594
166. Blackhurst G, Strachan MW, Collie D, et al. *The Treatment of a Thyrotropin-Secreting Pituitary Macroadenoma with Octreotide in Twin Pregnancy*. Vol 56.; 2002.
167. Chaiamnuay S, Moster M, Katz MR, Kim YN. Successful Management of a Pregnant Woman with a TSH Secreting Pituitary Adenoma with Surgical and Medical Therapy. *Pituitary*. 2003;6(2):109-113. doi:10.1023/B:PITU.0000004802.47010.00

168. Bolz M, Körber S, Schober HC. TSH-sezernierendes Hypophysenadenom (TSHom) - seltene Ursache einer Hyperthyreose in der Schwangerschaft. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2013;138(8):362-366. doi:10.1055/s-0032-1332921
169. Okuyucu K, Alagoz E, Arslan N, Taslipinar A, Deveci MS, Bolu E. Thyrotropinoma with Graves' disease detected by the fusion of indium-111 octreotide scintigraphy and pituitary magnetic resonance imaging. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2016;31(2):141-143. doi:10.4103/0972-3919.178322
170. Perdomo CM, Árabe JA, Idoate MÁ, Galofré JC. Management of a pregnant woman with thyrotropinoma: a case report and review of the literature. *Gynecological Endocrinology*. 2017;33(3):188-192. doi:10.1080/09513590.2016.1260110
171. de Almeida TS, Salla RF, Casagrande A, Costenaro F, Czepielewski MA. SAT-253 Long-Term Management and Successful Pregnancy of a Patient with a TSH Secreting Macroadenoma Treated with Octreotide. *J Endocr Soc*. 2020;4(Supplement_1). doi:10.1210/jendso/bvaa046.1906
172. Wu YF, Ng HY, Namboodiri D, et al. Thyrotropinoma with silent somatotroph and lactotroph adenoma during pregnancy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2022;2022(1). doi:10.1530/EDM-21-0194
173. Ng CH, Chow WS, Lam KSL, Lee CH. An undiagnosed TSH-secreting pituitary macroadenoma found during pregnancy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;2021(1). doi:10.1530/EDM-20-0210
174. Namboodiri D, Ng HY, Davidson A, Champion B, Preda VA. MON-LB46 Thyrotropinoma and Pregnancy. *J Endocr Soc*. 2020;4(Supplement_1). doi:10.1210/jendso/bvaa046.2029
175. Shah A, TA, MFH. Severe hyperthyroidism due to a TSH secreting adenoma in pregnancy. *Endocr Rev*. 2018;39(2).
176. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):R1-R12. doi:10.1530/EJE-16-1059
177. Marques JVO, Boguszewski CL. Fertility issues in aggressive pituitary tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(2):225-233. doi:10.1007/s11154-019-09530-y
178. DAVENPORT ML, CLEMMONS DR, MILES M V., CAMACHO-HUBNER C, JOSEPH D'ERCOLE A, UNDERWOOD LE. Regulation of Serum Insulin-Like Growth Factor-I (IGF I) and IGF Binding Proteins during Rat Pregnancy*. *Endocrinology*. 1990;127(3):1278-1286. doi:10.1210/endo-127-3-1278
179. Han VKM, Carter AM. Spatial and Temporal Patterns of Expression of Messenger RNA for Insulin-Like Growth Factors and their Binding Proteins in the Placenta of Man and Laboratory Animals. *Placenta*. 2000;21(4):289-305. doi:10.1053/plac.1999.0498

180. Wiesli P, Zwimpfer C, Zapf J, Schmid C. Pregnancy-induced changes in insulin-like growth factor I (IGF-I), insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3), and acid-labile subunit (ALS) in patients with growth hormone (GH) deficiency and excess. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(8):900-905. doi:10.1080/00016340600676532
181. Chanson P, Vialon M, Caron P. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(2):85-96. doi:10.1080/17446651.2019.1571909
182. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, et al. Author Correction: Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(1):62-62. doi:10.1038/s41574-023-00916-2
183. Valenzuela CP, Gregory ECW, Martin JA. Perinatal Mortality in the United States, 2020-2021. *NCHS Data Brief*. 2023;(489):1-8.
184. Nobrega AA da, Mendes YMMB e, Miranda MJ de, et al. Mortalidade perinatal no Brasil em 2018: análise epidemiológica segundo a classificação de Wiggleworth modificada. *Cad Saude Publica*. 2022;38(1). doi:10.1590/0102-311x00003121
185. Akombi BJ, Renzaho AM. Perinatal Mortality in Sub-Saharan Africa: A Meta-Analysis of Demographic and Health Surveys. *Ann Glob Health*. 2019;85(1). doi:10.5334/aogh.2348
186. Ravelli ACJ, Eskes M, van der Post JAM, Abu-Hanna A, de Groot CJM. Decreasing trend in preterm birth and perinatal mortality, do disparities also decline? *BMC Public Health*. 2020;20(1):783. doi:10.1186/s12889-020-08925-w
187. Blencowe H, Krusevec J, de Onis M, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(7):e849-e860. doi:10.1016/S2214-109X(18)30565-5
188. Dolk H, Loane M, Garne E. The Prevalence of Congenital Anomalies in Europe. In: 2010:349-364. doi:10.1007/978-90-481-9485-8_20
189. Walani SR. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020;150(1):31-33. doi:10.1002/ijgo.13195
190. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *The Lancet*. 2021;397(10285):1658-1667. doi:10.1016/S0140-6736(21)00682-6
191. Rossen LM, Ahrens KA, Branum AM. Trends in Risk of Pregnancy Loss Among <sc>US</sc> Women, 1990–2011. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(1):19-29. doi:10.1111/ppe.12417
192. Li XL, Du DF, Chen SJ, Zheng SH, Lee AC, Chen Q. Trends in ectopic pregnancy, hydatidiform mole and miscarriage in the largest obstetrics and gynaecology hospital in

- China from 2003 to 2013. *Reprod Health*. 2016;13(1):58. doi:10.1186/s12978-016-0181-5
193. Rasmak Roepke E, Matthiesen L, Rylance R, Christiansen OB. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(11):1365-1372. doi:10.1111/aogs.13210
 194. Linnakaari R, Helle N, Mentula M, et al. Trends in the incidence, rate and treatment of miscarriage—nationwide register-study in Finland, 1998–2016. *Human Reproduction*. Published online November 20, 2019. doi:10.1093/humrep/dez211
 195. Ekinci EI, Torkamani N, Ramchand SK, et al. Higher maternal serum prolactin levels are associated with reduced glucose tolerance during pregnancy. *J Diabetes Investig*. 2017;8(5):697-700. doi:10.1111/jdi.12634
 196. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, et al. Maternal Serum Prolactin and Prediction of Postpartum β -Cell Function and Risk of Prediabetes/Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1250-1258. doi:10.2337/dc16-0043
 197. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley; 2019:241-284. doi:10.1002/9781119536604.ch10
 198. Malasevskaja I, Sultana S, Hassan A, et al. A 21st Century Epidemiy-Obesity: And Its Impact on Pregnancy Loss. *Cureus*. Published online January 1, 2021. doi:10.7759/cureus.12417
 199. Caimari F, Valassi E, Garbayo P, et al. Cushing’s syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine*. 2017;55(2):555-563. doi:10.1007/s12020-016-1117-0
 200. Singh Y, Kotwal N, Menon A. Endocrine hypertension - Cushing’s syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(8):313. doi:10.4103/2230-8210.86973
 201. Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing’s syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(3):467-482. doi:10.1016/j.beem.2006.07.006
 202. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, et al. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing’s syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2275-2279. doi:10.1016/S0735-1097(03)00493-5
 203. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing’s Syndrome: From Pathogenesis to Treatment. *Neuroendocrinology*. 2010;92(Suppl. 1):44-49. doi:10.1159/000314315
 204. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Author Correction: Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(6):386-386. doi:10.1038/s41581-019-0156-1

205. Fu R, Li Y, Li X, Jiang W. Hypertensive Disorders in Pregnancy: Global Burden From 1990 to 2019, Current Research Hotspots and Emerging Trends. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(12):101982. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101982
206. Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 2016;388(10053):1545-1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6
207. Gemechu KS, Assefa N, Mengistie B. Prevalence of hypertensive disorders of pregnancy and pregnancy outcomes in Sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Women's Health.* 2020;16. doi:10.1177/1745506520973105
208. Cresswell JA, Alexander M, Chong MYC, et al. Global and regional causes of maternal deaths 2009–20: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2025;13(4):e626-e634. doi:10.1016/S2214-109X(24)00560-6
209. Ferràù F, Korbonits M. Metabolic Syndrome in Cushing's Syndrome Patients. In: 2018:85-103. doi:10.1159/000486002
210. Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, Al-Rifai RH. Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.691033
211. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):176-185. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.003
212. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342. doi:10.3390/ijms19113342
213. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* 11th ed.; 2025.
214. Wang H, Li N, Chivese T, et al. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109050. doi:10.1016/j.diabres.2021.109050
215. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(5):839-854. doi:10.1053/beog.2000.0123
216. Andersen AMN. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000;320(7251):1708-1712. doi:10.1136/bmj.320.7251.1708
217. Vogel J, Souza J, Mori R, et al. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG.* 2014;121(s1):76-88. doi:10.1111/1471-0528.12633

218. Hug L, You D, Blencowe H, et al. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. *The Lancet*. 2021;398(10302):772-785. doi:10.1016/S0140-6736(21)01112-0
219. Tiruneh D, Assefa N, Mengiste B. Perinatal mortality and its determinants in Sub Saharan African countries: systematic review and meta-analysis. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2021;7(1):1. doi:10.1186/s40748-020-00120-4
220. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-2172. doi:10.1016/S0140-6736(12)60820-4
221. Bradley E, Blencowe H, Moller AB, et al. Born too soon: global epidemiology of preterm birth and drivers for change. *Reprod Health*. 2025;22(S2):105. doi:10.1186/s12978-025-02033-x
222. Lee AC, Katz J, Blencowe H, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e26-e36. doi:10.1016/S2214-109X(13)70006-8
223. Laway B, Mir S. Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(6):996. doi:10.4103/2230-8210.122608
224. Chourpiliadi C, Paparodis R. *Physiology, Pituitary Issues During Pregnancy.*; 2025.
225. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *JAMA*. 2017;317(5):516. doi:10.1001/jama.2016.19699
226. Elster AD, Sanders TG, Vines FS, Chen MY. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology*. 1991;181(2):531-535. doi:10.1148/radiology.181.2.1924800
227. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *The Lancet*. 2016;387(10018):587-603. doi:10.1016/S0140-6736(15)00837-5
228. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet*. 2023;402(10409):1261-1271. doi:10.1016/S0140-6736(23)00878-4
229. You D, Hug L, Ejdemyr S, et al. Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *The Lancet*. 2015;386(10010):2275-2286. doi:10.1016/S0140-6736(15)00120-8

230. Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(2):e98-e108. doi:10.1016/S2214-109X(15)00275-2
231. Li X, Liu GY, Ma JL, Zhou L. Risk of congenital anomalies associated with antithyroid treatment during pregnancy: a meta-analysis. *Clinics*. 2015;70(6):453-459. doi:10.6061/clinics/2015(06)12
232. Fassnacht M, Capeller B, Arlt W, Steck T, Allolio B. Octreotide LAR[®] treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(3):411-415. doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01304.x
233. Hannon AM, Frizelle I, Kaar G, et al. Octreotide use for rescue of vision in a pregnant patient with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019. doi:10.1530/EDM-19-0019
234. Geilswijk M, Andersen LL, Frost M, et al. Octreotide therapy and restricted fetal growth: pregnancy in familial hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017. doi:10.1530/EDM-16-0126
235. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-406. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015

MATERIAL SUPPLEMENTAR

Acromegalia e gravidez: uma revisão sistemática e meta-análise

Material Suplementar

Diego Barata Bandeira,¹ Thaina Oliveira Felício Olivatti,¹ Fernanda Bolfi,¹ Cesar Luiz Boguszewski,² e Vânia dos Santos Nunes-Nogueira¹

¹ *Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista/UNESP, São Paulo, Brasil.*

² *Departamento de Clínica Médica, Divisão de Endócrina (SEMPR), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.*

Autor correspondente:

Vânia dos Santos Nunes Nogueira

Departamento de Clínica Médica – Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Avenida Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro s/n, UNESP, Campus

Botucatu, Botucatu-SP, Brasil

Código postal: 18618-687

Telefone: (55 14) 3880 11 71

Fax: (55 14) 3880 16 67

E-mail: vania.nunes-nogueira@unesp.br

ORCID: 0000-0001-9316-4167

Tabela I Risco de viés nos estudos incluídos.

Autor	Ano	1. Os critérios de inclusão eram claros?	2. Os critérios de participação foram padronizados?	3. Foram utilizados métodos válidos?	4. Foram incluídos participantes consecutivos?	5. Todos os participantes foram incluídos?	6. Os dados demográficos foram relatados claramente?	7. Os dados clínicos foram relatados claramente?	8. Os resultados foram relatados claramente?	9. As informações sobre acromegalia foram relatadas claramente?	10. A análise estatística foi apropriada?
Assal e outros.	2016	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	pouco claro	alto risco	baixo risco	baixo risco	alto risco	baixo risco
Atmaca e outros.	2006	baixo risco	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Caron e outros.	2010	baixo risco	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Cheng e outros.	2012	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Colao e outros.	1997	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Cozzi e outros.	2006	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Dias e outros.	2014	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Dogansen e outros.	2018	baixo risco	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Guarda e outros.	2020	baixo risco	baixo risco	baixo risco	alto risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco

Guitelman e outros	2018	baixo risco	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Haliloglu e outros.	2016	pouco claro	pouco claro	pouco claro	pouco claro	baixo risco	pouco claro	pouco claro	pouco claro	pouco claro	pouco claro
Hannon e outros.	2019	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Herman-Bonert e outros.	1998	alto risco	baixo risco	baixo risco	alto risco	pouco claro	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Jallad e outros.	2018	baixo risco	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Karaka e outros.	2018	baixo risco	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Önder e outros.	2017	pouco claro	baixo risco	baixo risco	alto risco	pouco claro	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Persechini e outros.	2014	alto risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco
Van der Lely e outros.	2015	pouco claro	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	alto risco	baixo risco	pouco claro	alto risco	baixo risco
Vialon e outros.	2019	alto risco	baixo risco	baixo risco	alto risco	baixo risco	pouco claro	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco

Figura I. Resultados da meta-análise: Proporção geral de gestações que tomaram pelo menos um medicamento para acromegalia na concepção

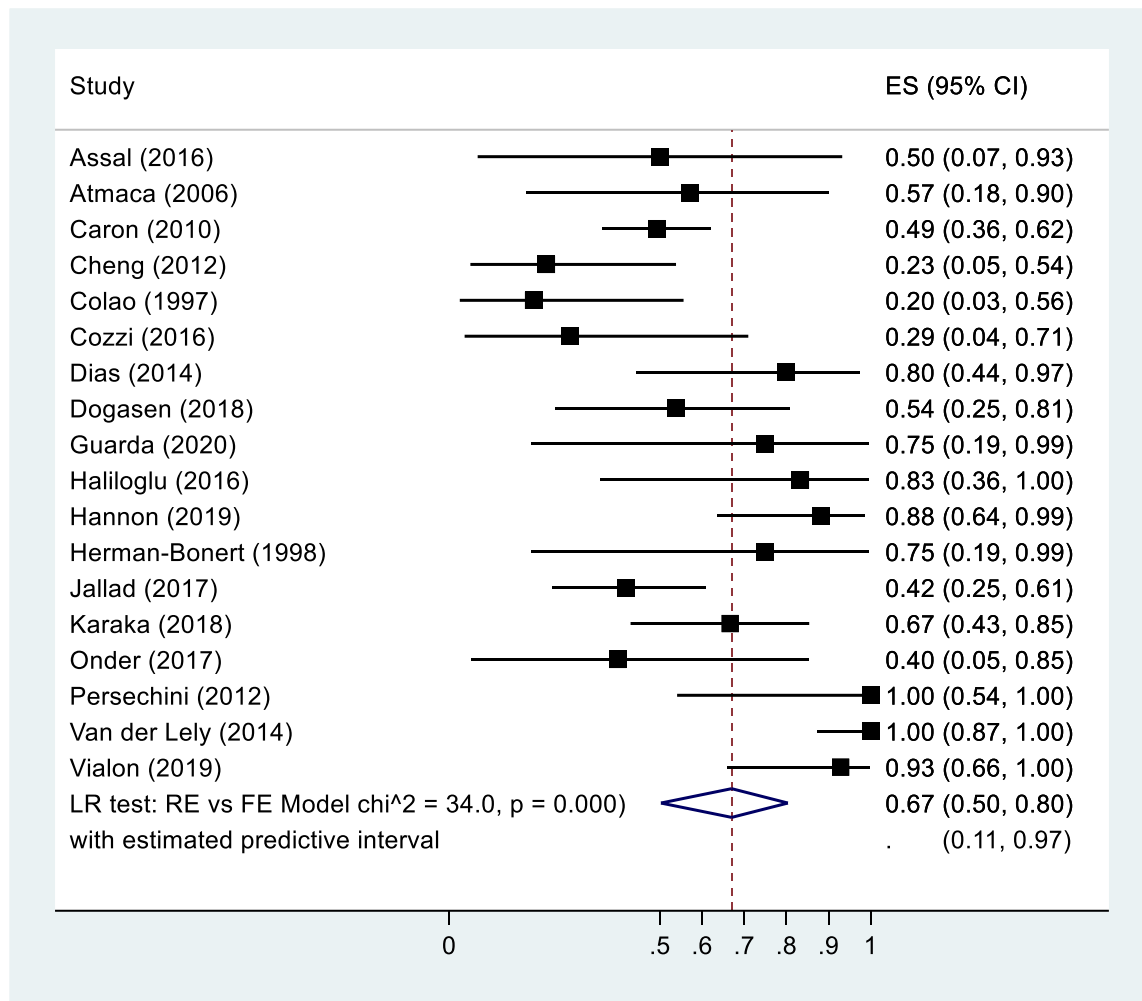


Figura II. Resultados da meta-análise: Proporção geral de gestações que tomaram agonista da dopamina na concepção

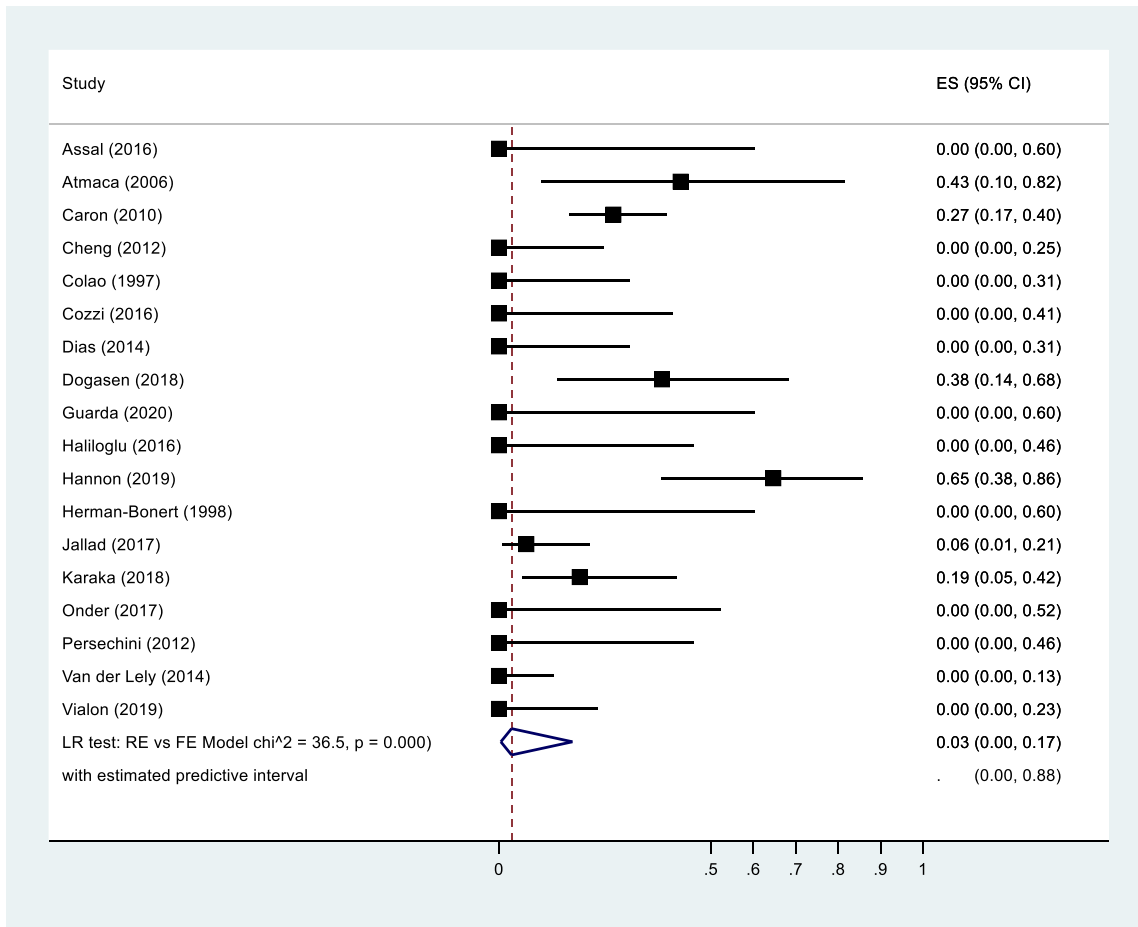


Figura III . Resultados da meta-análise: Proporção geral de gestações que tomaram análogo de somatostatina na concepção

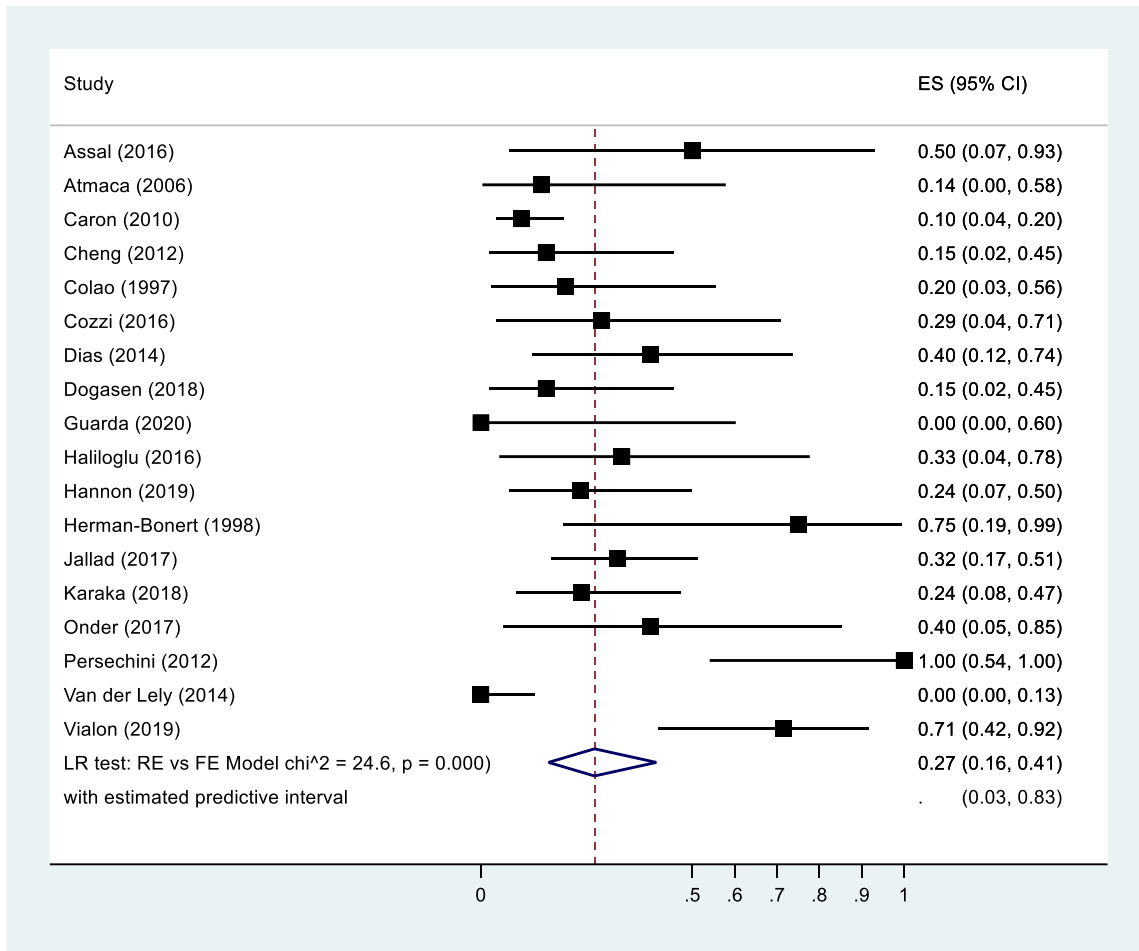


Figura IV. Resultados da meta-análise: Proporção geral de gestações em uso de agonistas da dopamina e análogos da somatostatina na concepção

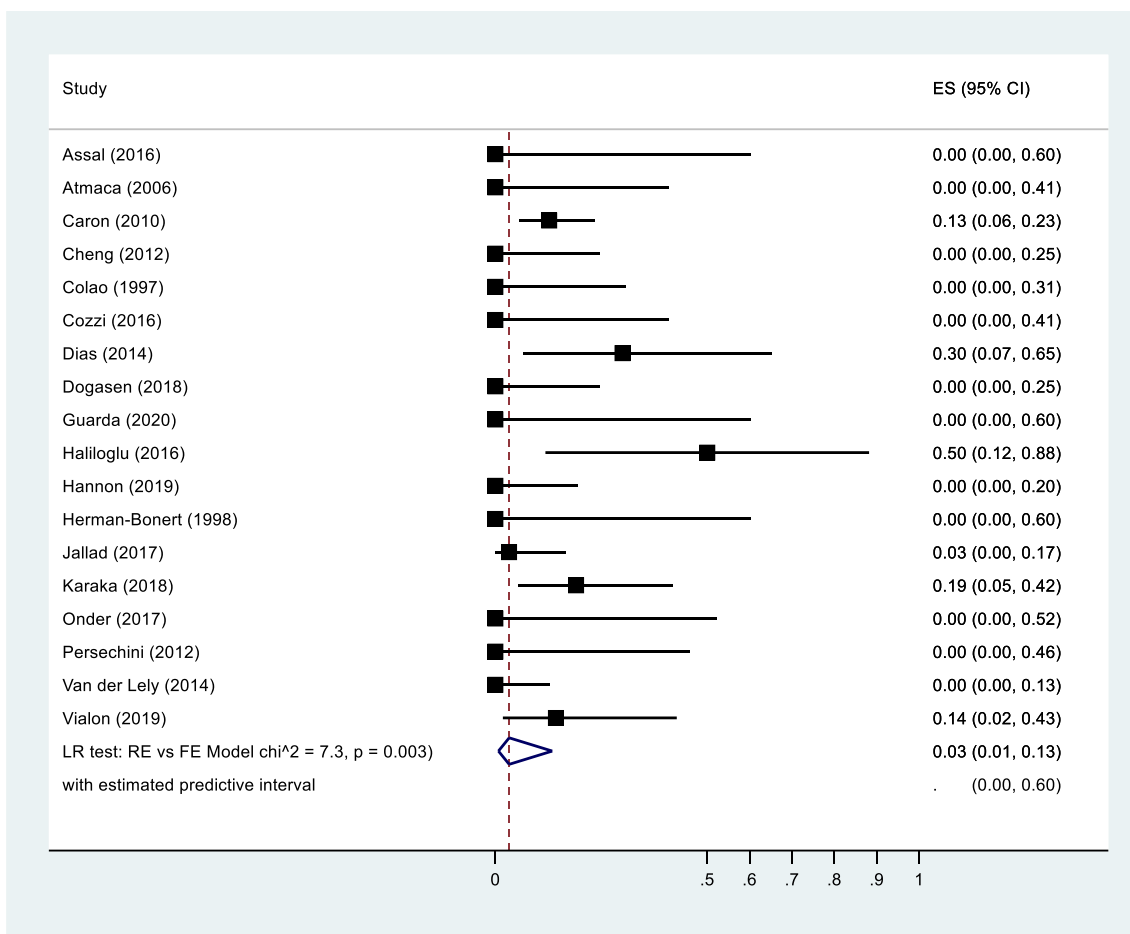


Figura V. Resultados da meta-análise: Proporção geral de gestações em uso de pegvisomante na concepção

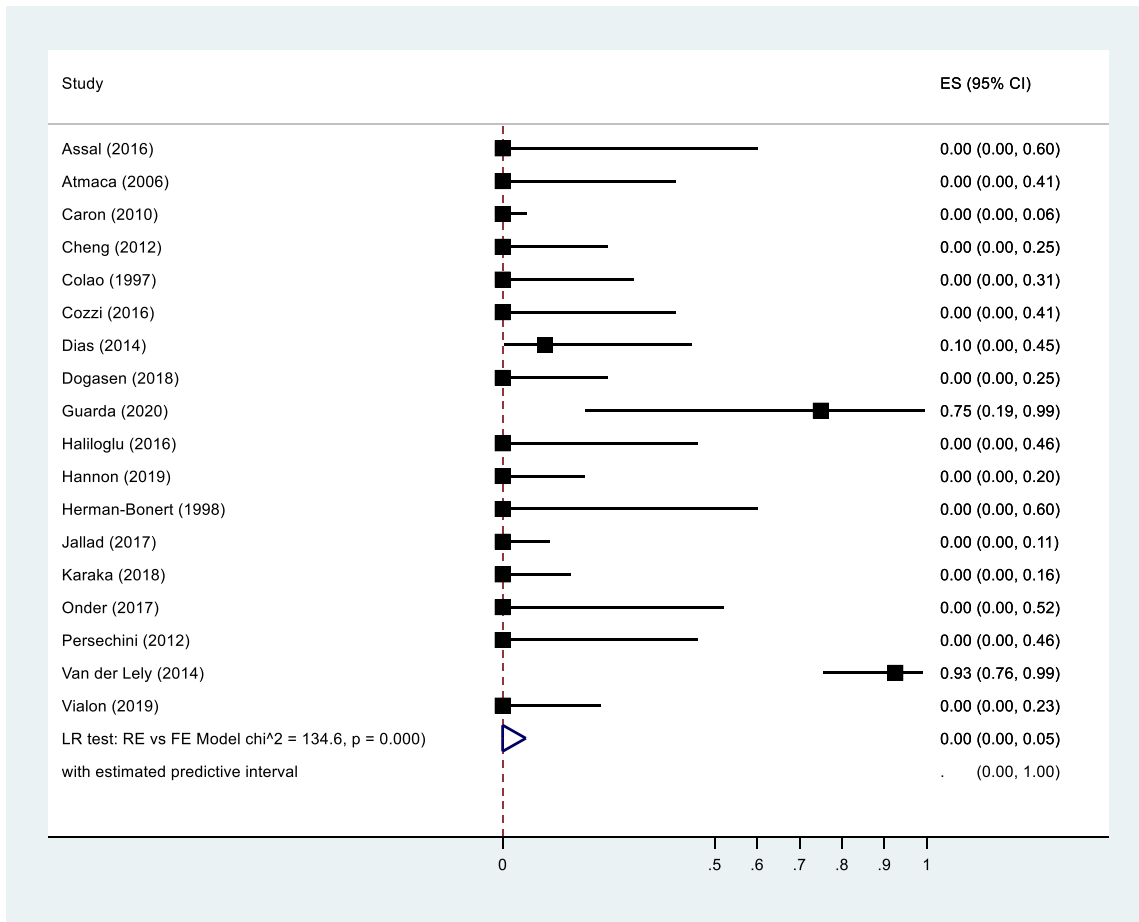


Figura VI . Resultados da meta-análise: Proporção geral de gestações que tomaram pelo menos um medicamento para acromegalia durante a gravidez

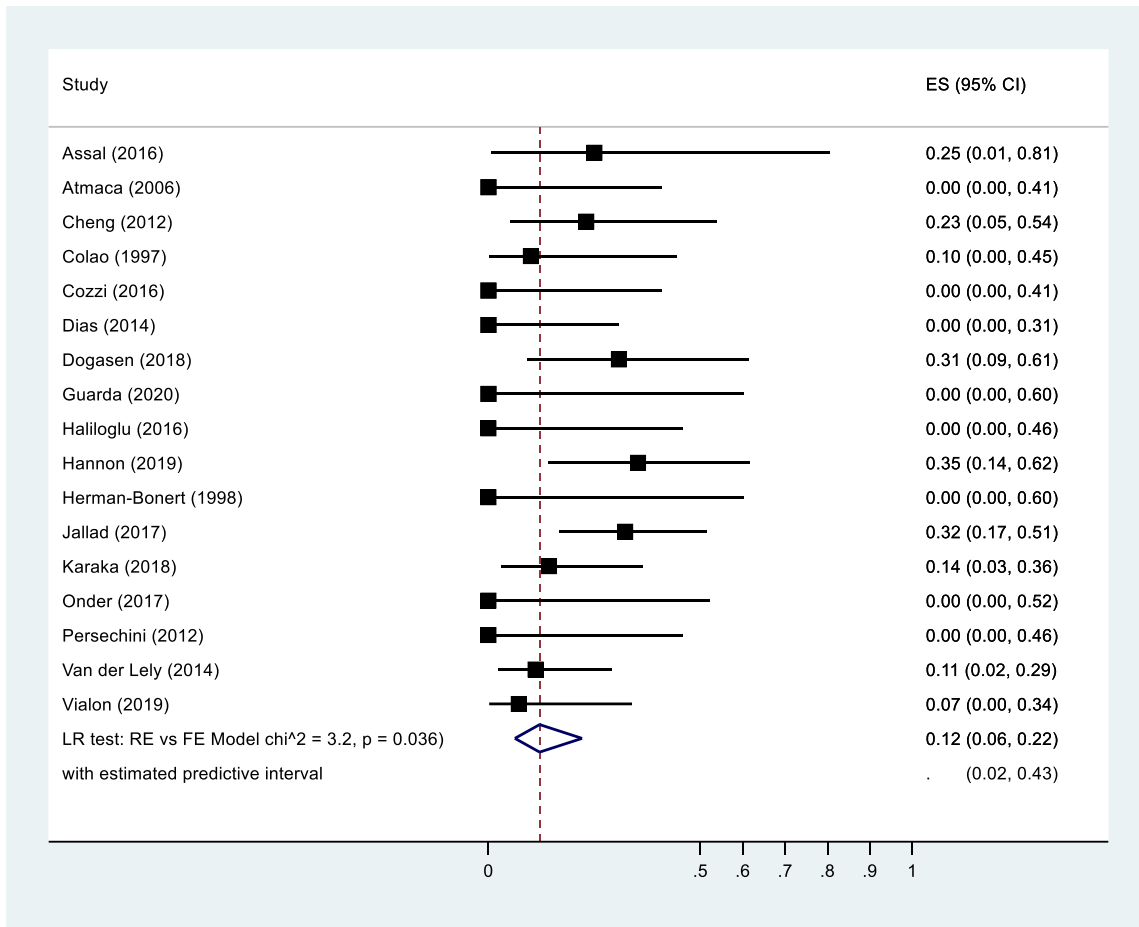


Figura VII . Resultados da meta-análise: Proporção geral de gestações que tomaram agonista da dopamina durante a gravidez

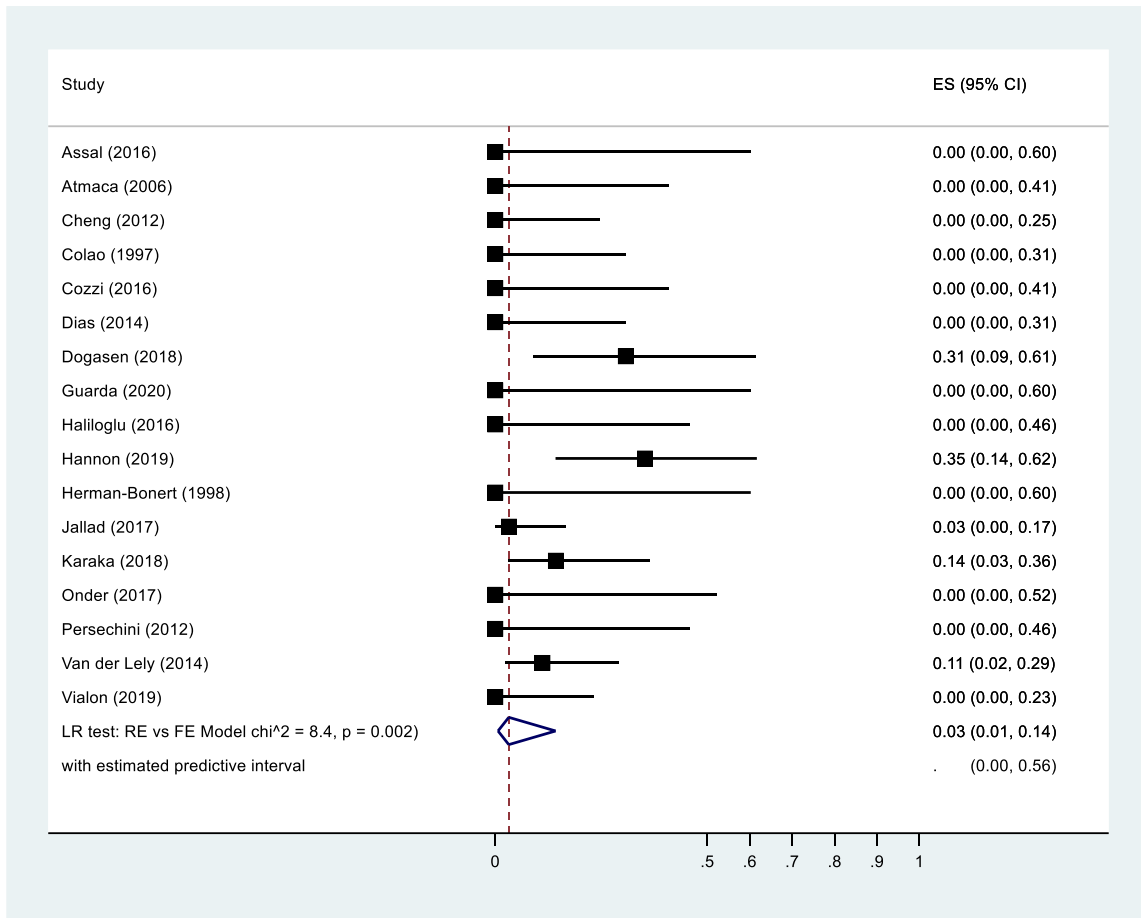


Figura VIII . Resultados da meta-análise: Proporção geral de gestações que tomaram análogos da somatostatina durante a gravidez

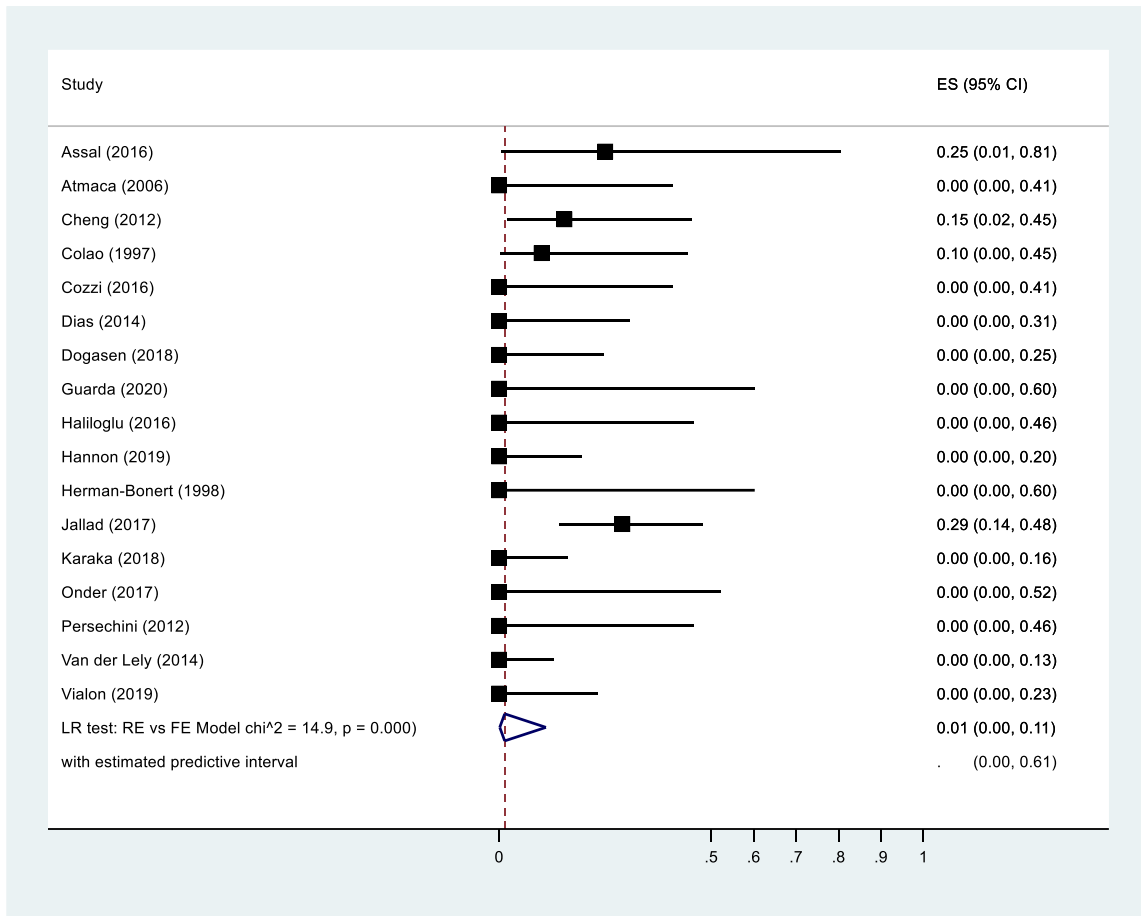


Figura IX. Resultados da meta-análise: Proporção geral de dor de cabeça durante a gravidez; tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; n_totalp, total de gestações; n_dap, número de gestações que tomaram agonista da dopamina durante a gravidez; n_sap, número de gestações que tomaram análogo da somatostatina durante a gravidez; n_dasap, número de gestações que tomaram agonista da dopamina e análogo da somatostatina durante a gravidez; n_peg, número de gestações que tomaram pegvisomant durante a gravidez

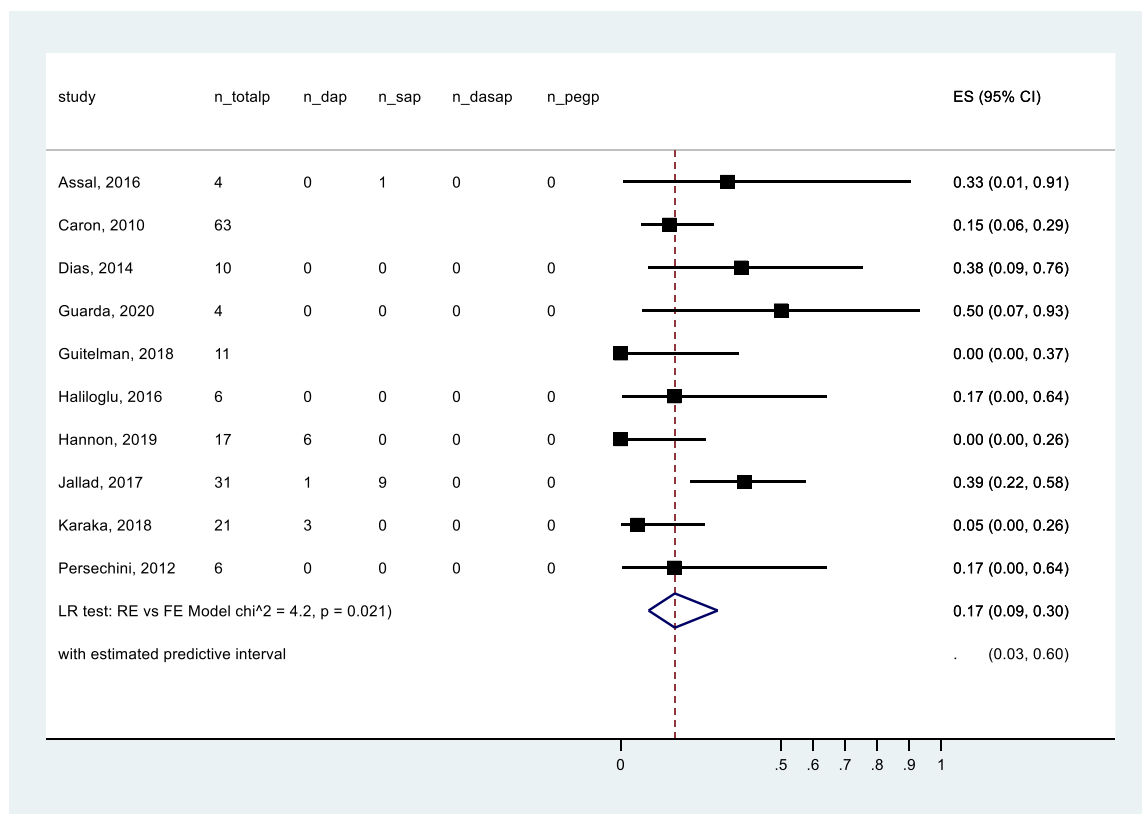


Figura X. Resultados da meta-análise: Proporção geral de baixo peso ao nascer; tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; n_totalp, total de gestações; n_dap, número de gestações que tomaram agonista da dopamina durante a gravidez; n_sap, número de gestações que tomaram análogo da somatostatina durante a gravidez; n_dasap, número de gestações que tomaram agonista da dopamina e análogo da somatostatina durante a gravidez; n_peg, número de gestações que tomaram pegvisomant durante a gravidez

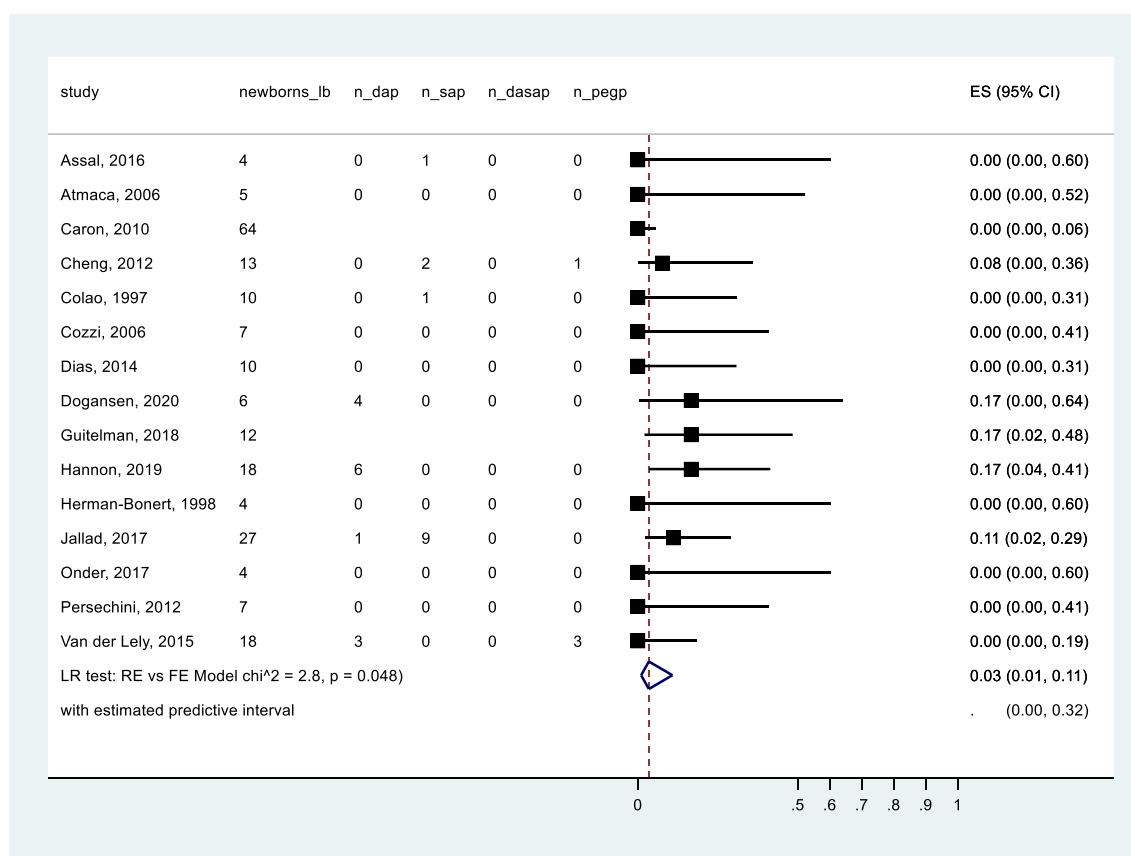


Figura XI. Resultados da meta-análise: Proporção geral de pequeno para a idade gestacional ; tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; n_totalp, total de gestações; n_dap, número de gestações que tomaram agonista da dopamina durante a gravidez; n_sap, número de gestações que tomaram análogo da somatostatina durante a gravidez; n_dasap, número de gestações que tomaram agonista da dopamina e análogo da somatostatina durante a gravidez; n_peg, número de gestações que tomaram pegvisomant durante a gravidez.

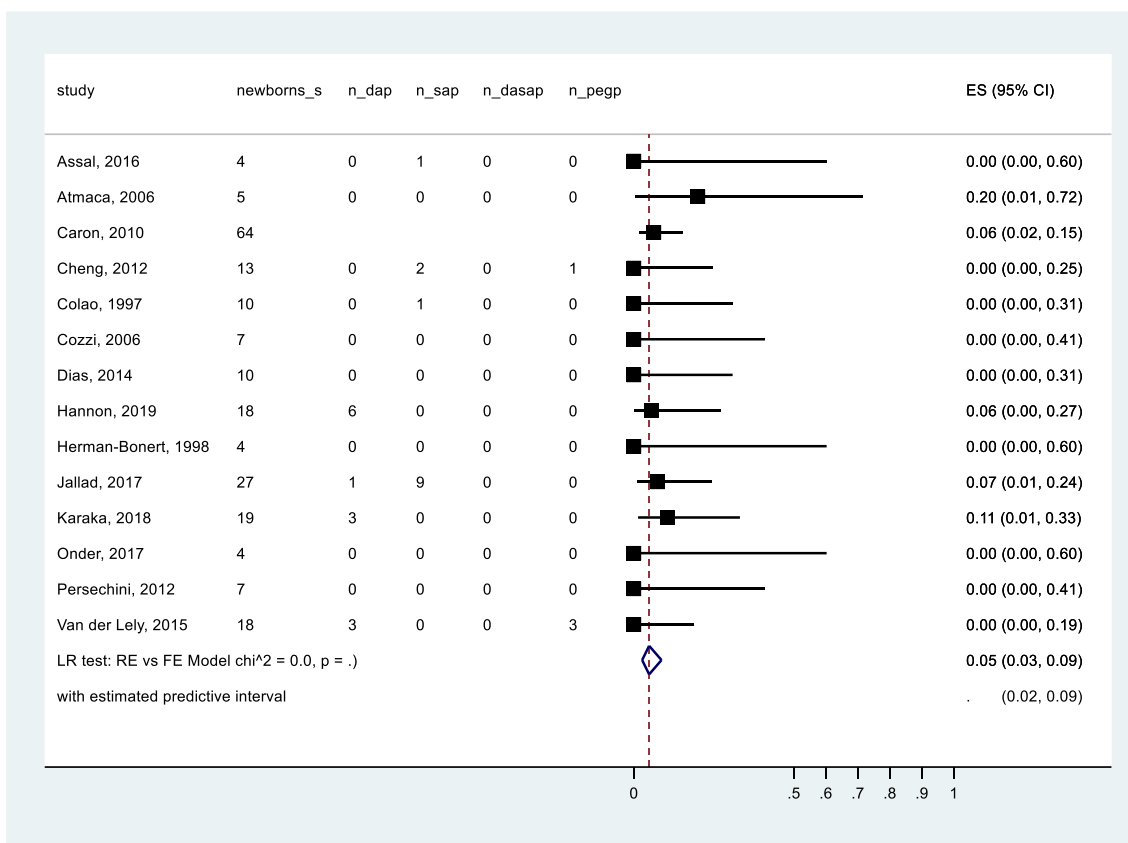


Figura XII. Resultados da meta-análise: Macrosomia fetal; tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; n_totalp, total de gestações; n_dap, número de gestações que tomaram agonista da dopamina durante a gravidez; n_sap, número de gestações que tomaram análogo da somatostatina durante a gravidez; n_dasap, número de gestações que tomaram agonista da dopamina e análogo da somatostatina durante a gravidez; n_pegp, número de gestações que tomaram pegvisomant durante a gravidez.

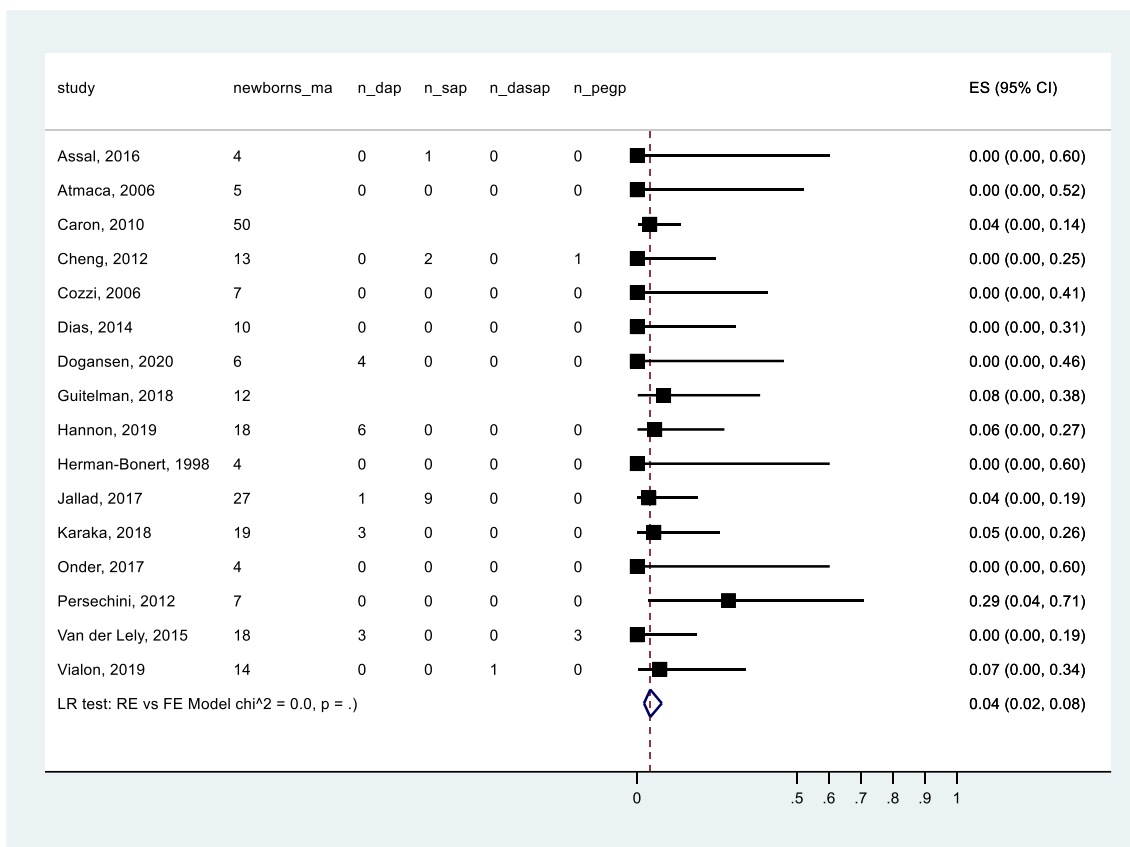
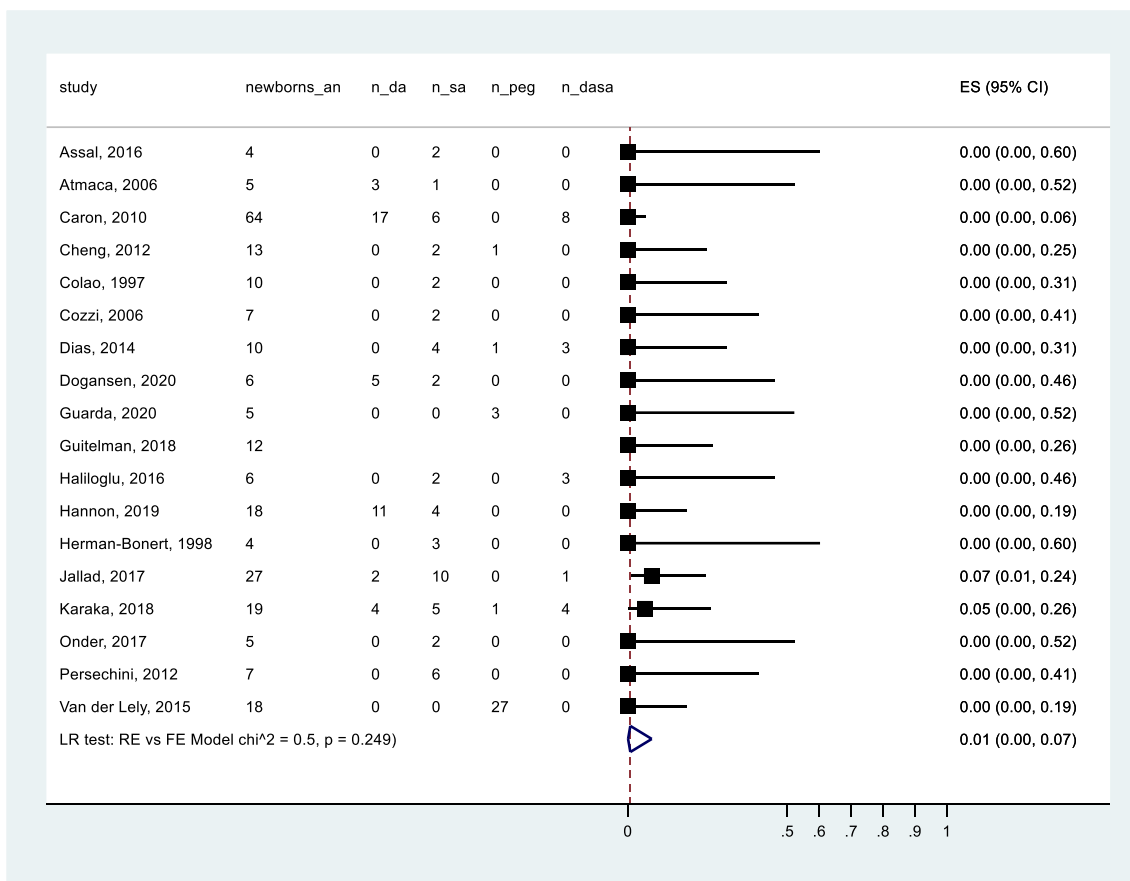


Figura XIII . Resultados da meta-análise: Proporção geral de malformações congênicas ; tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; n_totalp, total de gestações; n_da , número de gestações tomando agonista da dopamina na concepção; n_sa, número de gestações tomando análogo da somatostatina na concepção; n_dasa , número de gestações tomando agonista da dopamina e análogo da somatostatina na concepção; n_peg, número de gestações tomando pegvisomant na concepção.



Estratégia de busca

1. PUBMED

#1 "Acromegaly"[Mesh] OR (Somatotropin Hypersecretion Syndrome (Acromegaly)) OR (Hypersecretion Syndrome, Somatotropin (Acromegaly)) OR (Hypersecretion Syndromes, Somatotropin (Acromegaly)) OR (Somatotropin Hypersecretion Syndromes (Acromegaly)) OR (Syndrome, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)) OR (Syndromes, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)) OR (Inappropriate GH Secretion Syndrome (Acromegaly)) OR (Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome (Acromegaly)) OR "Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma"[Mesh] OR (Pituitary Growth Hormone-Secreting Adenoma) OR (Pituitary Growth Hormone Secreting Adenoma) OR (Pituitary Adenoma, GH-Secreting) OR (Pituitary Adenoma, GH Secreting) OR (Somatotroph Adenoma) OR (Adenoma, Somatotroph) OR (Adenomas, Somatotroph) OR (Somatotroph Adenomas) OR (GH-Secreting Pituitary Adenoma) OR (GH Secreting Pituitary Adenoma) OR (GH-Secreting Pituitary Adenomas) OR (Pituitary Adenomas, GH-Secreting) OR (Growth Hormone Tumor*) OR "Gigantism"[Mesh] OR (Pituitary Gigantism) OR (Gigantism, Pituitary)

#2 "Pregnancy"[Mesh] OR (Pregnancies) OR (Gestation) OR (Pregnant women) OR (Pregnant) OR (Lactating women) OR (Maternal iodine intake) OR (Postpartum) OR (Pregnant patient)

#1 AND #2=

2. EMBASE

#1 'acromegaly'/exp OR 'acromegalia' OR 'acromegalism' OR 'akromegalia' OR 'megalakria';
#2 'gigantism'/exp OR 'giant man' OR 'hypersomatotrophy' OR 'man, giant';

#3 'growth hormone secreting adenoma'/exp OR 'GH producing adenoma' OR 'GH producing adenomas' OR 'GH producing pituitary adenoma' OR 'GH producing pituitary adenomas' OR 'GH producing pituitary tumor' OR 'GH producing pituitary tumors' OR 'GH producing pituitary tumour' OR 'GH producing pituitary tumours' OR 'GH producing tumor' OR 'GH producing tumors' OR 'GH producing tumour' OR 'GH producing tumours' OR 'GH secreting adenoma' OR 'GH secreting adenomas' OR 'GH secreting pituitary adenoma' OR 'GH secreting pituitary adenomas' OR 'GH secreting pituitary tumor' OR 'GH secreting pituitary tumors' OR 'GH secreting pituitary tumour' OR 'GH secreting pituitary tumours' OR 'GH secreting tumor' OR 'GH secreting tumors' OR 'GH secreting tumour' OR 'GH secreting tumours' OR 'growth hormone-secreting pituitary adenoma' OR 'growth hormone producing adenoma' OR 'growth hormone producing adenomas' OR 'growth hormone producing pituitary adenoma' OR 'growth hormone producing pituitary adenomas' OR 'growth hormone producing pituitary tumor' OR 'growth hormone producing pituitary tumors' OR 'growth hormone producing pituitary tumour' OR 'growth hormone producing pituitary tumours' OR 'growth hormone producing tumor' OR 'growth hormone producing tumors' OR 'growth hormone secreting adenomas' OR 'growth hormone secreting pituitary adenoma' OR 'growth hormone secreting pituitary adenomas' OR 'growth hormone secreting pituitary tumor' OR 'growth hormone secreting pituitary tumors' OR 'growth hormone secreting pituitary tumour' OR 'growth hormone secreting pituitary tumours' OR 'growth hormone secreting tumor' OR 'growth hormone secreting tumors' OR 'growth hormone secreting tumour' OR 'growth hormone secreting tumours' OR 'somatotroph adenoma' OR 'somatotroph adenomas' OR 'somatotropinoma' OR 'somatotropinomas' OR Growth Hormone Tumor*

#4 'pregnancy'/exp OR 'child bearing' OR 'childbearing' OR 'gestation' OR 'gravidity' OR 'intrauterine pregnancy' OR 'labor presentation' OR 'labour presentation' OR 'pregnancy maintenance' OR 'pregnancy trimesters'

3. Lilacs (via BVS)

MH:"Acromegalia" OR (Síndrome da Secreção Inadequada de Hormônio de Crescimento (Acromegalia)) OR (Síndrome da Hipersecreção de Somatotropina (Acromegalia)) OR MH:C05.116.132.082\$ OR MH:C10.228.140.617.738.250.100\$ OR MH:C19.700.355.179\$ OR MH:"Gigantismo" OR MH:C05.116.099.492\$ OR MH:C05.116.132.479\$ OR MH:C19.700.355.528\$ OR MH:"Adenoma Hipofisário Secretor de Hormônio do Crescimento" OR (Adenoma Hipofisário Produtor de Hormônio do Crescimento) OR (Adenoma Hipofisário Secretor de GH) OR (Adenoma Hipofisário Produtor de GH) OR (Adenoma Pituitário Secretor de GH) OR (Adenoma Pituitário Produtor de GH) OR (Adenoma Pituitário Secretor de Hormônio do Crescimento) OR (Adenoma Pituitário Produtor de Hormônio do Crescimento) OR (Adenoma Somatotrofo) OR (Adenoma Somatotrófico) OR MH:C04.557.470.035.415\$ OR MH:C04.588.322.609.292\$ OR MH:C10.228.140.617.738.675.299\$ OR MH:C19.344.609.292\$ OR MH:C19.700.734.292\$ #2 MH: "Gravidez" OR (Gestação) OR MH: G08.686.784.769\$

Prolactinoma e gravidez: uma revisão sistemática e meta-análise

Material suplementar

Diego Barata Bandeira,¹ Letícia Santana Alves,¹ Andrea Glezer,² Cesar Luiz Boguszewski,³ e Vânia dos Santos Nunes-Nogueira¹

¹ *Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista/UNESP, São Paulo, Brasil.*

² *Divisão de Endocrinologia e Metabolismo, Hospital das Clínicas, Unidade de Neuroendócrino, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.*

³ *Departamento de Clínica Médica, Divisão de Endocrinologia (SEMPR), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.*

Autor correspondente:

Vânia dos Santos Nunes Nogueira

Departamento de Clínica Médica – Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Avenida Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro s/n, UNESP, Campus Botucatu, Botucatu-SP, Brasil

Código postal: 18618-687

Telefone: (55 14) 3880 11 71

Fax: (55 14) 3880 16 67

E-mail: vania.nunes-nogueira@unesp.br

ORCID: 0000-0001-9316-4167

Tabela I. Estudos excluídos e motivos

Estudar	Ano de publicação	País	Razões
Badawy e outros.	1997	EUA	Não encontrado.
Badawy e outros.	1982	EUA	Nenhum resultado de interesse.
Bergh e outros.	1981	Suécia	Nenhum resultado de interesse.
Bonneville e outros.	1982	França	Nenhum resultado de interesse.
Bricaire e outros.	1988	França	Duplicado.
Cacelli e outros.	2015	Brasil	Resultados parciais do artigo completo já incluídos (Sant'Anna et al., 2020).
Cannavò e outros.	1999	Itália	Nenhum resultado de interesse.
Chen e outros.	2002	China	Não encontrado.
Cristiani e outros.	1981	Itália	Não encontrado.
Crosignani e outros.	1989	Itália	Duplicado.
de Wit e outros.	1984	Holanda	Duplicado.
Decoudier e outros.	2011	França	Resultados parciais do artigo completo já incluídos (Barraud et al., 2020).
Dietemann e outros.	1983	França	Duplicado.
Mergulhadores e outros.	1983	EUA	Duplicado.
Ericsson e outros.	2012	Suécia	Nenhum resultado de interesse.
Fossati e outros.	1994	França	Não encontrado.
Galvão et al.	2016	Portugal	Duplicado.
Grossman e outros.	1984	Reino Unido	Nenhum resultado de interesse.
Gsponer e outros.	1999	Suíça	Nenhum resultado de interesse.
Helie e outros.	1996	França	Nenhum resultado de interesse.
Hoffmann e outros.	1983	Alemanha	Menos de 3 participantes.
Holmgren e outros.	1986	Suécia	Duplicado.
Ibuki e outros.	1986	Japão	Não encontrado.
Jin e outros.	1990	China	Não encontrado.
Kim e outros.	2014	Coréia do Sul	Resumo.
Kondo e outros.	1989	China	Nenhum resultado de interesse.
Kuhn e outros.	2021	França	Nenhum resultado de interesse.
Lasolle e outros.	2021	França	Nenhum resultado de interesse.
Laws Jr e outros.	1983	EUA	Duplicado.
Leal Cerro e outros.	1985	Itália	Nenhum resultado de interesse.
Lian e outros.	2017	China	Nenhum resultado de interesse.
López e outros.	1988	Chile	Não encontrado.
Mikina e outros.	2014	Polônia	Resumo.
Rees e outros.	2016	Reino Unido	Resultados parciais do artigo completo já incluídos (Lambert et al., 2017).
Samaan e outros.	1986	EUA	Nenhum resultado de interesse.
Sant' Anna e outros.	2020	Brasil	Duplicado.
Seshadri e outros.	1993	Índia	Não encontrado.
Tankirilu e outros.	2021	Peru	Duplicado.
Ventz e outros.	1985	Alemanha	Não encontrado.
Verhelst e outros.	1998	Bélgica	Nenhum resultado de interesse.
Větr et al.	1990	República Checa	Não encontrado.
Yi e outros.	2018	China	Nenhum resultado de interesse.

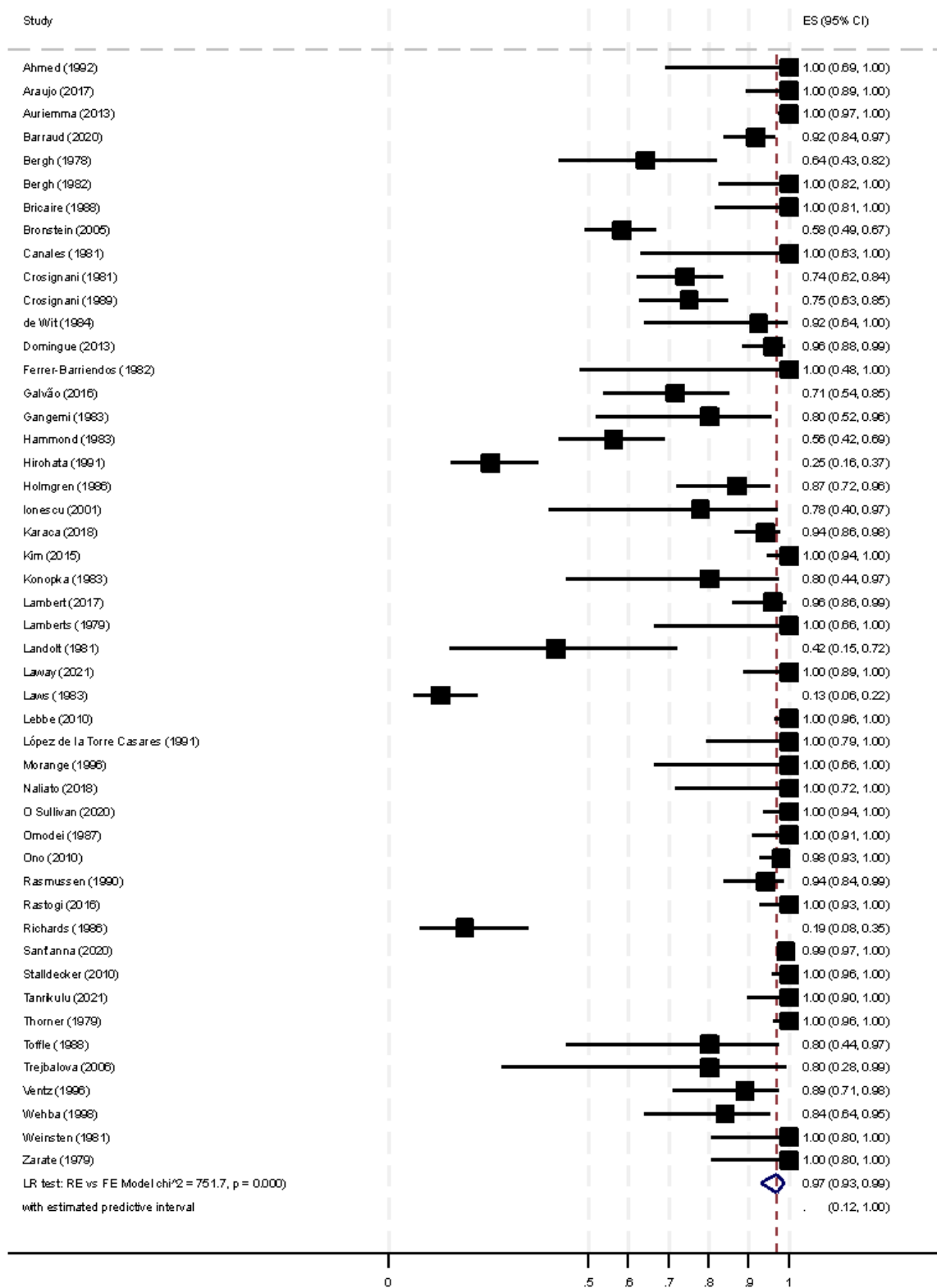
Tabela II. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Estudar	Ano	1. Havia critérios claros para inclusão na série de casos?	2. A condição foi medida de maneira padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	3. Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	4. A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	5. A série de casos teve inclusão completa de participantes?	6. Houve um relato claro dos dados demográficos dos participantes do estudo?	7. Houve relato claro das informações clínicas dos participantes?	8. Os resultados ou resultados de acompanhamento dos casos foram relatados claramente?	9. Houve um relato claro das informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) de apresentação?	10. Foi utilizada análise estatística apropriada?
Ahmed e outros.	1992	E	E	E	N	E	N	E	E	N / D	N / D
Araujo e outros.	2017	E	E	E	E	E	N	E	E	N / D	N / D
Auriemma e outros.	2013	E	E	E	N	E	N	E	E	N / D	N / D
Barraud e outros.	2020	E	E	E	N	E	N	E	E	N / D	N / D
Bergh e outros.	1978	E	E	E	E	E	N	E	E	N / D	N / D
Bergh e outros.	1982	E	E	E	N	N	N	E	E	N / D	N / D
Bricaire e outros.	1988	E	E	E	U	E	N	E	E	N / D	N / D
Bronstein e outros.	2005	N	U	U	U	U	N	E	E	N / D	N / D
Canales e outros.	1981	E	E	E	U	E	N	E	E	N / D	N / D
Crosignani e outros.	1981	E	E	E	E	E	N	E	E	N / D	N / D
Crosignani e outros.	1985	E	E	E	E	N	N	E	E	N / D	N / D
Crosignani e outros.	1989	E	E	E	U	E	E	E	E	N / D	N / D
De Wit e outros.	1984	E	E	E	U	E	N	E	E	N / D	N / D
Mergulhadores e outros.	1983	E	E	E	U	E	E	E	E	N / D	N / D
Domingue e outros.	2014	E	E	E	E	E	E	E	E	N / D	N / D
Ferrer-Barriendos e outros.	1982	E	E	E	U	E	E	E	E	N / D	N / D
Galvão et al.	2016	E	E	E	E	N	E	E	E	N / D	N / D
Gangemi e outros.	1983	E	E	E	U	E	E	E	E	N / D	N / D
Hammond e outros.	1983	E	E	E	E	E	E	E	E	N / D	N / D
Hirohata e outros.	1991	E	E	E	N	E	N	E	E	N / D	N / D
Holmgren e outros.	1986	E	E	E	U	E	N	E	E	N / D	N / D
Ionescu e outros.	2001	E	N	N	E	U	E	E	E	N / D	N / D
Karaca e outros.	2018	E	U	U	U	E	E	E	E	N / D	N / D
Kim e outros.	2015	E	E	E	E	E	E	E	E	N / D	N / D
Konopka e outros.	1983	U	U	U	U	E	E	E	E	N / D	N / D

Kupersmith e outros.	1994	E	E	E	E	E	E	E	E	N/D	N/D
Lambert e outros.	2017	E	E	E	N	E	E	E	E	N/D	N/D
Lamberts e outros.	1979	E	E	E	U	E	E	E	E	N/D	N/D
Landolt e outros.	1981	E	E	E	N	E	E	E	E	N/D	N/D
Laway e outros.	2021	E	E	E	N	E	E	E	E	N/D	N/D
Leis e outros.	1983	E	E	E	N	E	N	E	E	N/D	N/D
Lebbe e outros.	2010	E	E	E	N	E	E	E	E	N/D	N/D
López de la Torre Casares et al.	1991	E	E	E	U	E	N	E	E	N/D	N/D
Morange e outros.	1996	E	U	U	N	E	E	E	E	N/D	N/D
Naliato e outros.	2018	E	E	E	N	E	E	E	E	N/D	N/D
O Sullivan et al.	2020	E	E	E	E	E	E	E	E	N/D	N/D
Omodei e outros.	1987	E	E	E	N	E	E	E	E	N/D	N/D
Ono e outros.	2010	E	E	E	N	E	N	E	E	N/D	N/D
Rasmussen e outros.	1990	E	E	E	U	U	E	E	E	N/D	N/D
Rastogi e outros.	2016	E	E	E	N	E	E	E	E	N/D	N/D
Richards e outros.	1986	E	E	E	N	E	N	E	E	N/D	N/D
Sant'anna e outros.	2020	E	E	E	N	E	E	E	E	N/D	N/D
Stalldecker e outros.	2010	E	E	E	N	E	E	E	E	N/D	N/D
Tanrikulu e outros.	2021	E	E	E	N	E	E	E	E	N/D	N/D
Thorner e outros.	1979	E	E	E	E	E	N	E	E	N/D	N/D
Toffle e outros.	1988	E	E	E	E	E	N	E	E	N/D	N/D
Trejbalova e outros.	2006	N	E	E	N	E	E	E	E	N/D	N/D
Ventz e outros.	1996	E	E	E	U	E	E	E	E	N/D	N/D
Wehba e outros.	1998	N	U	U	U	U	N	E	E	N/D	N/D
Weinsten e outros.	1981	E	E	E	U	E	E	E	E	N/D	N/D
Woosley e outros.	1982	E	E	E	N	E	E	E	E	N/D	N/D
Zarate e outros.	1979	E	E	E	U	E	E	E	E	N/D	N/D

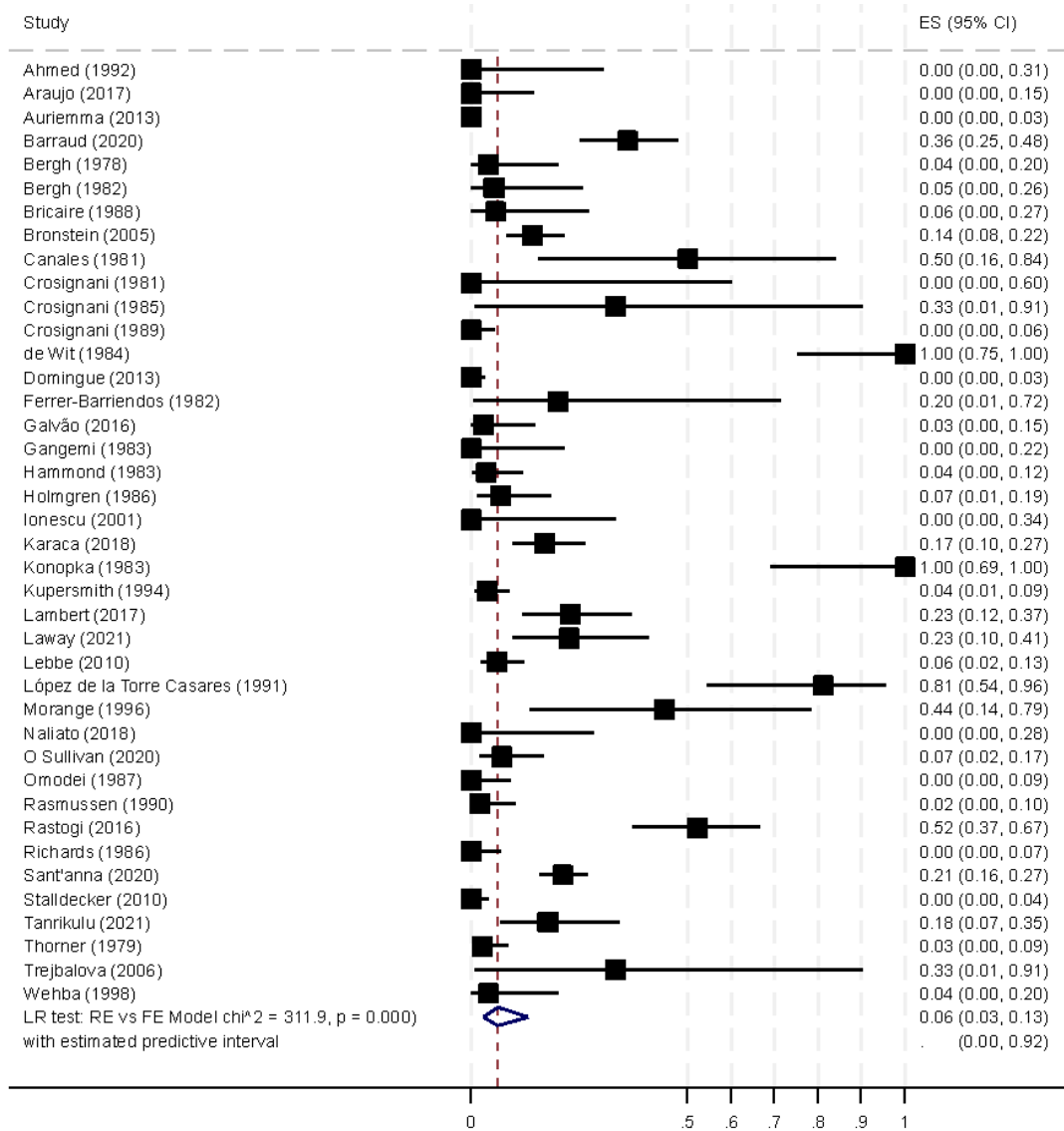
N: não; NA: não aplicável; U: pouco claro; E: sim.

Figura I. Resultados da meta-análise: Proporção geral de participantes que usaram agonista da dopamina na concepção



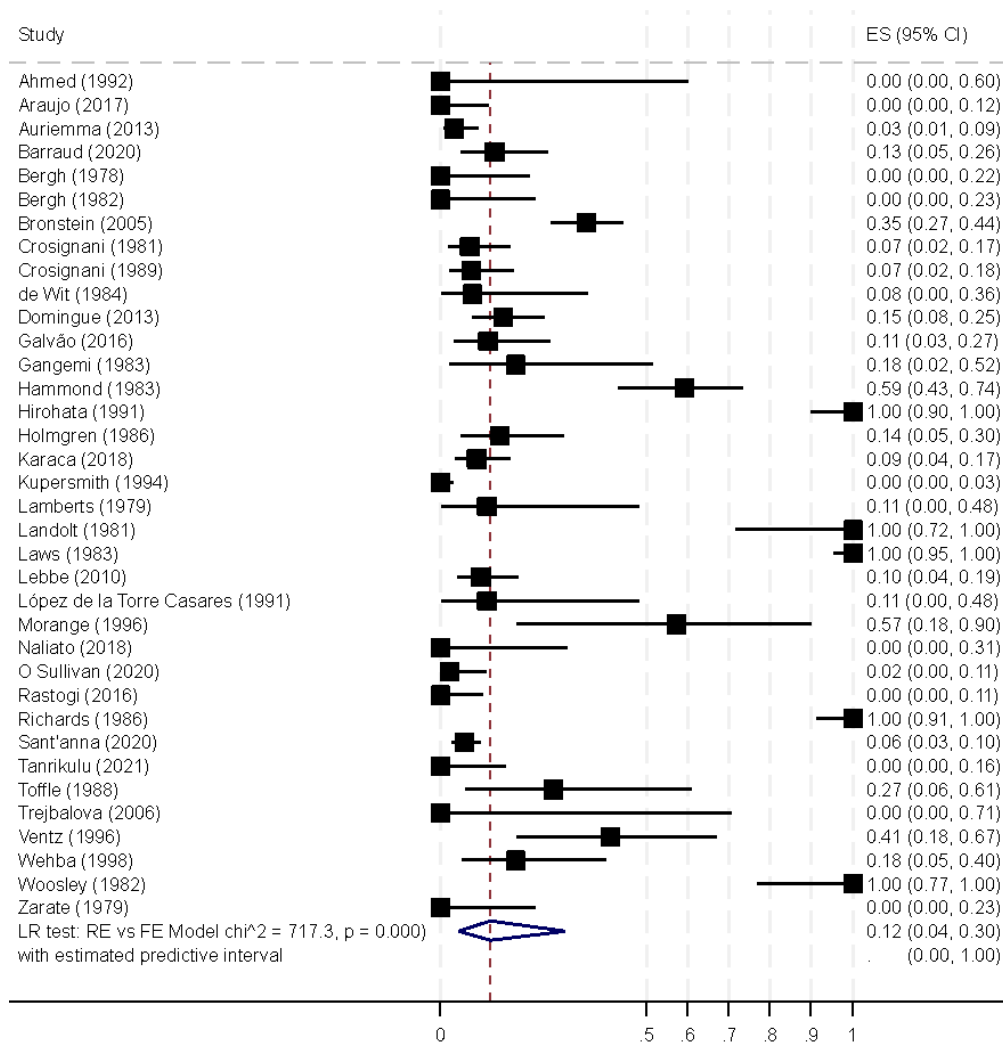
ES, tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; IC de 95%, intervalos de confiança de 95%.

Figura II. Resultados da meta-análise: Proporção geral de participantes que usaram agonista da dopamina durante a gravidez



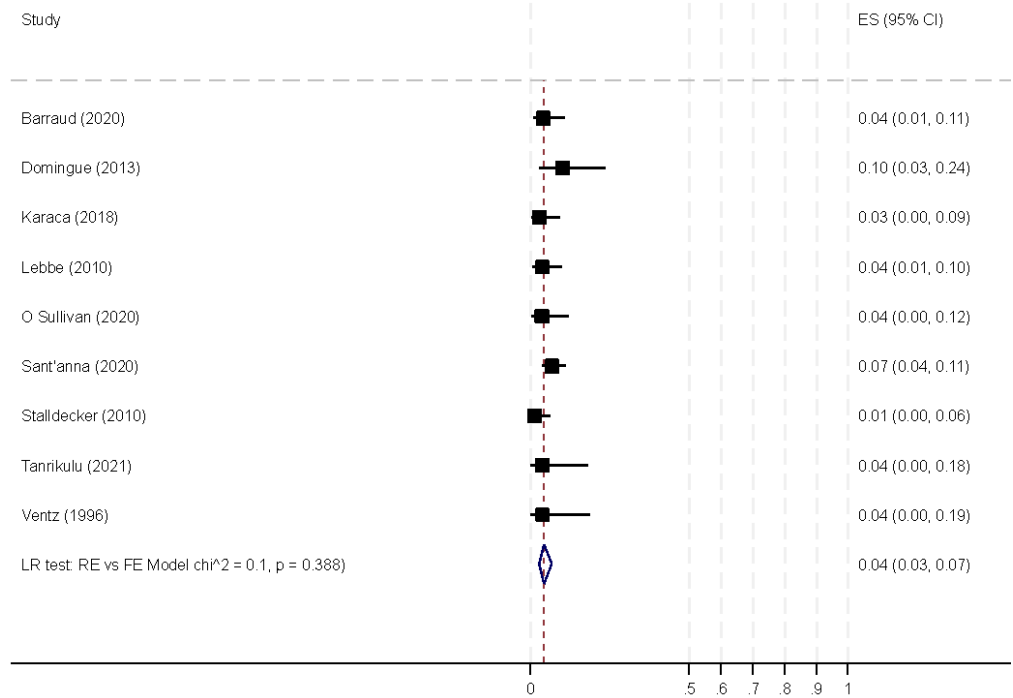
ES, tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; IC de 95%, intervalos de confiança de 95%.

Figura III. Resultados da meta-análise: Proporção geral de participantes submetidos à neurocirurgia para prolactinoma tratamento antes da gravidez



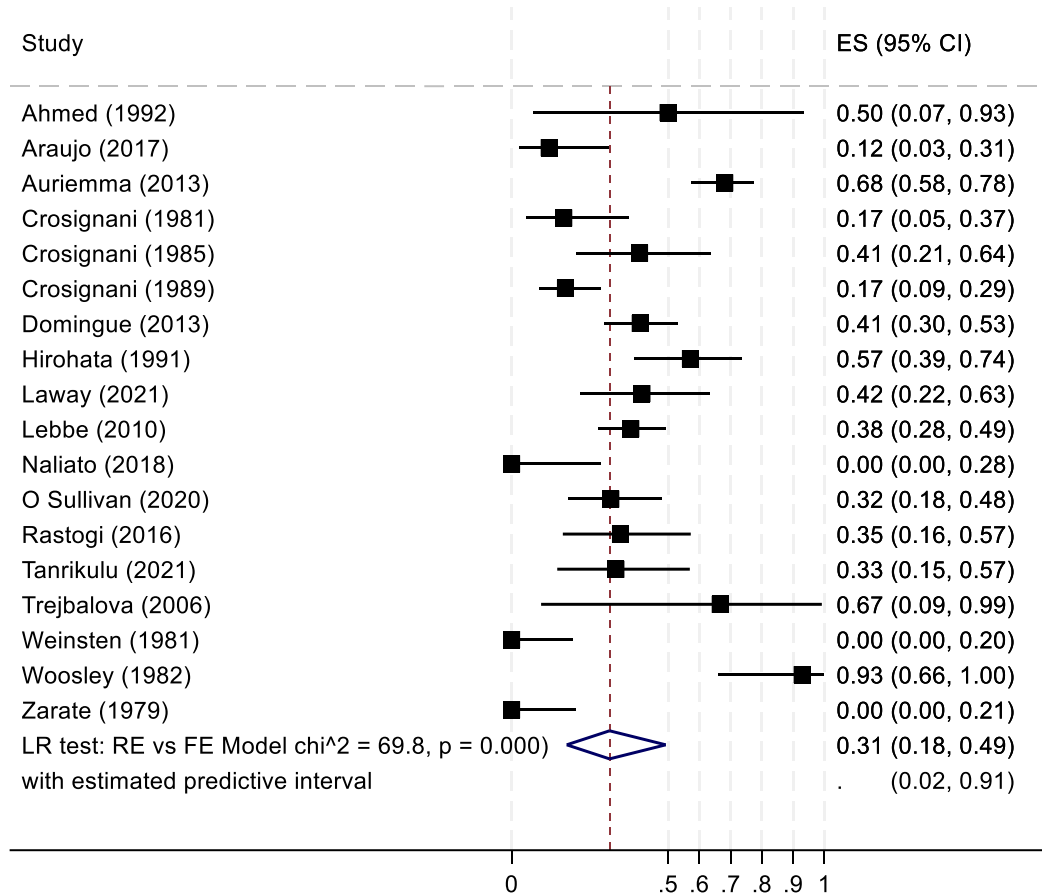
ES, tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; IC de 95%, intervalos de confiança de 95%.

Figura IV . Resultados da meta-análise: Proporção geral de diabetes mellitus gestacional



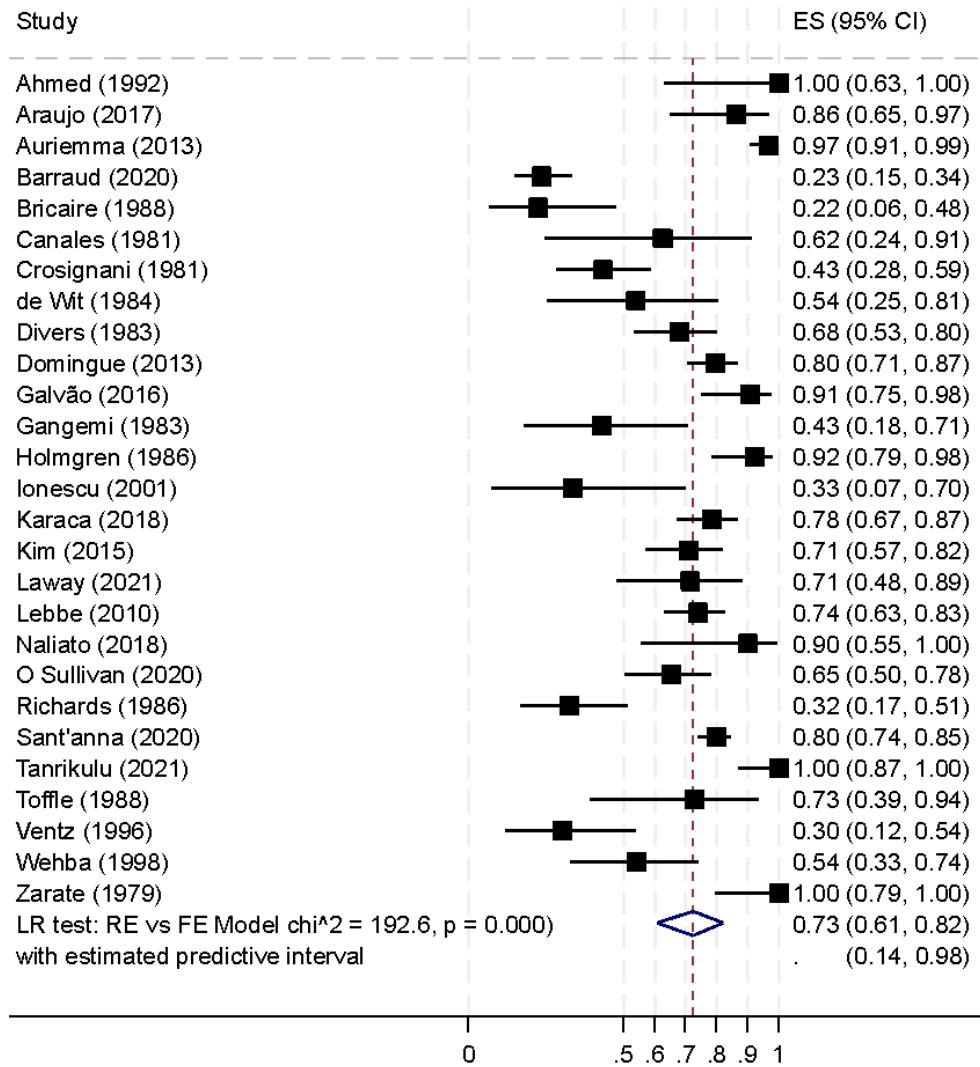
ES, tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; IC de 95%, intervalos de confiança de 95%.

Figura V. Resultados da meta-análise: Proporção geral de remissão do prolactinoma



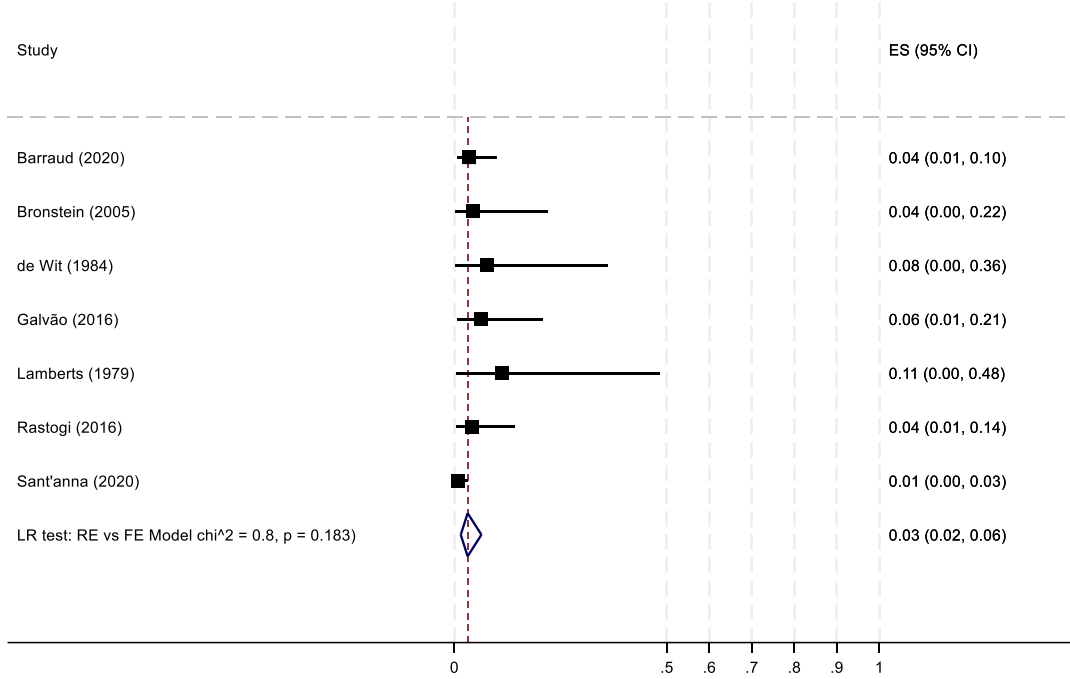
ES, tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; IC de 95%, intervalos de confiança de 95%.

Figura VI . Resultados da meta-análise: Proporção geral da amamentação



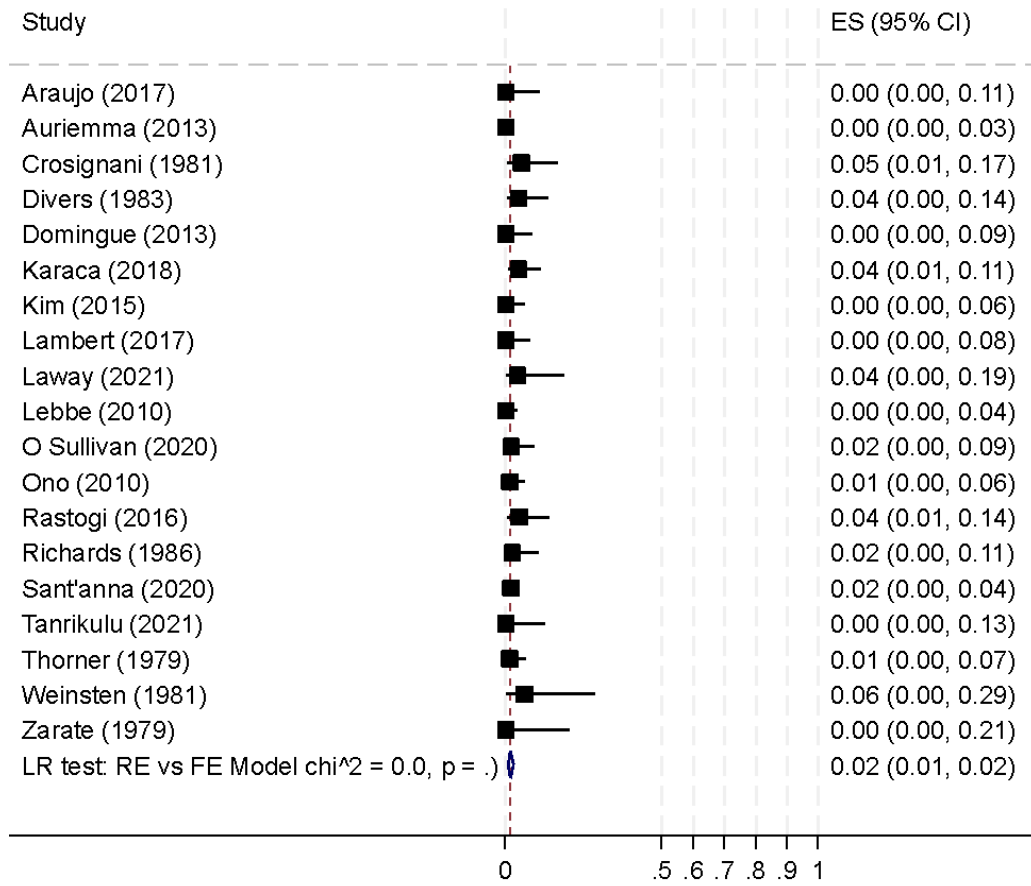
ES, tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; IC de 95%, intervalos de confiança de 95%.

Figura VII . Resultados da meta-análise: Proporção geral de apoplexia



ES, tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; IC de 95%, intervalos de confiança de 95%.

Figura VIII . Resultados da meta-análise: Proporção geral de mortalidade perinatal



ES, tamanho do efeito; FE, efeitos fixos; LR, razão de verossimilhança; RE, efeitos aleatórios; IC de 95%, intervalos de confiança de 95%.

Figura IX . Meta-regressão do aborto espontâneo e covariável ano de publicação do manuscrito.

```
. metareg logES year , wsse ( log_seES)
```

Meta-regression	Number of obs =	34
REML estimate of between-study variance	tau2 =	0
% residual variation due to heterogeneity	I-squared_res =	3.12%
Proportion of between-study variance explained	Adj R-squared =	100.00%
With Knapp-Hartung modification		

logES	Coefficient	Std. err.	t	P> t	[95% conf. interval]	
year	-.0128329	.0041452	-3.10	0.004	-.0212764	-.0043894
_cons	23.69919	8.292476	2.86	0.007	6.807969	40.59041

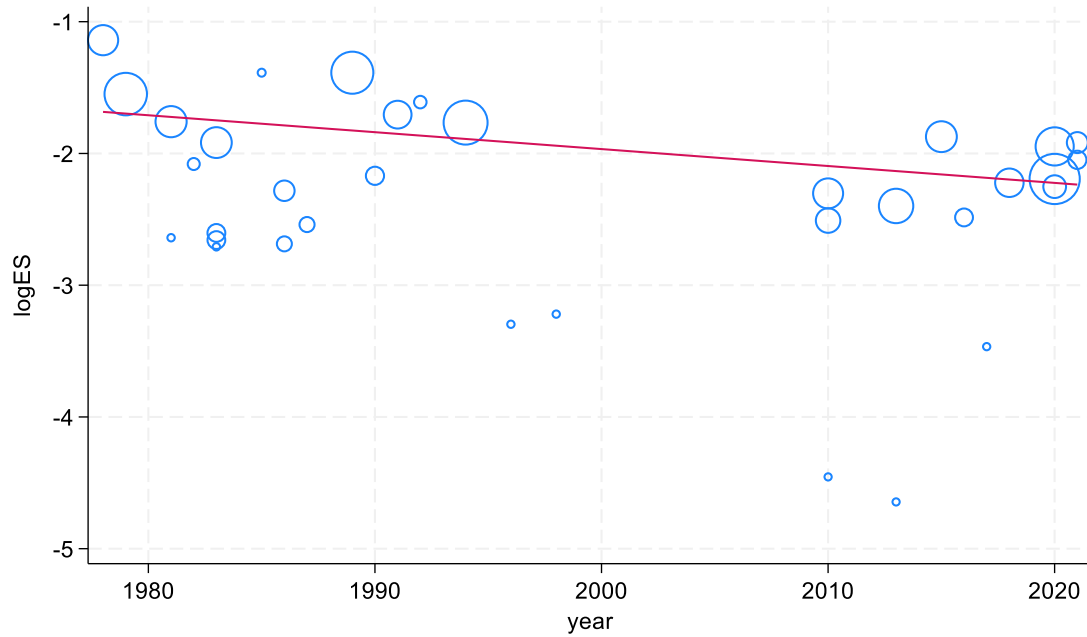
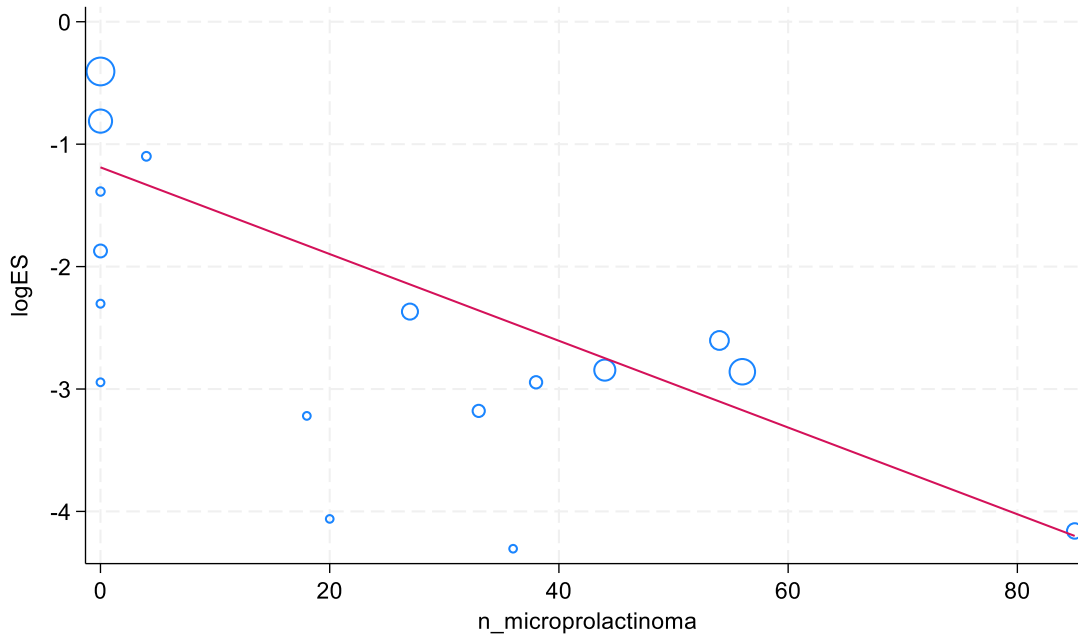


Figura X. Metarregressão da deficiência visual e número de covariáveis de gestantes com microprolactinoma da publicação do manuscrito.

```
. metareg logES n_microprolactinoma , wsse ( log_seES) graph
```

Meta-regression	Number of obs =	17
REML estimate of between-study variance	tau2 =	.0843
% residual variation due to heterogeneity	I-squared_res =	7.17%
Proportion of between-study variance explained	Adj R-squared =	90.52%
With Knapp-Hartung modification		

	logES	Coefficient	Std. err.	t	P> t	[95% conf. interval]
n_microprolactinoma		-.0354234	.0068887	-5.14	0.000	-.0501064 - .0207404
_cons		-1.188961	.2706121	-4.39	0.001	-1.765757 - .6121647



Estratégia de busca

PubMed

1 "Prolactinoma"[Mesh] OR (Prolactinomas) OR (Lactotroph Adenoma) OR (Adenoma, Lactotroph) OR (Adenomas, Lactotroph) OR (Lactotroph Adenomas) OR (Prolactinoma, Familial) OR (PRL-Secreting Pituitary Adenoma) OR (PRL Secreting Pituitary Adenoma) OR (PRL-Secreting Pituitary Adenomas) OR (Pituitary Adenoma, PRL-Secreting) OR (Pituitary Adenomas, PRL-Secreting) OR (Prolactin-Producing Pituitary Adenoma) OR (Pituitary Adenoma, Prolactin-Producing) OR (Pituitary Adenomas, Prolactin-Producing) OR (Prolactin Producing Pituitary Adenoma) OR (Prolactin-Producing Pituitary Adenomas) OR (Prolactin-Secreting Pituitary Adenoma) OR (Prolactin Secreting Pituitary Adenoma) OR (Adenoma, Prolactin-Secreting, Pituitary) OR (Pituitary Adenoma, Prolactin-Secreting) OR (Pituitary Adenoma, Prolactin Secreting) OR (Pituitary Adenomas, Prolactin-Secreting) OR (Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas) OR (Microprolactinoma) OR (Microprolactinomas) OR (Macroprolactinoma) OR (Macroprolactinomas)

#2 "Pregnancy"[Mesh] OR (Pregnancies) OR (Gestation) OR (Pregnant women) OR (Pregnant) OR (Lactating women) OR (Maternal iodine intake) OR (Postpartum) OR (Pregnant patient)

#1 AND #2

EMBASE

#1'prolactinoma'/exp OR 'lactotroph adenoma' OR 'lactotroph adenomas' OR 'macroprolactinoma' OR 'macroprolactinomas' OR 'microprolactinoma' OR 'microprolactinomas' OR 'prl producing adenoma' OR 'prl producing adenomas' OR 'prl producing pituitary adenoma' OR 'prl producing pituitary adenomas' OR 'prl producing pituitary tumor' OR 'prl producing pituitary tumors' OR 'prl producing pituitary tumour' OR 'prl producing pituitary tumours' OR 'prl producing tumor' OR 'prl producing tumors' OR 'prl

producing tumour' OR 'prl producing tumours' OR 'prl secreting adenoma' OR 'prl secreting adenomas' OR 'prl secreting pituitary adenoma' OR 'prl secreting pituitary tumor' OR 'prl secreting pituitary tumors' OR 'prl secreting pituitary tumour' OR 'prl secreting pituitary tumours' OR 'prl secreting tumor' OR 'prl secreting tumour' OR 'prl secreting tumours' OR 'prolactin producing adenoma' OR 'prolactin producing adenomas' OR 'prolactin producing pituitary adenoma' OR 'prolactin producing pituitary adenomas' OR 'prolactin producing pituitary tumor' OR 'prolactin producing pituitary tumors' OR 'prolactin producing pituitary tumour' OR 'prolactin producing pituitary tumours' OR 'prolactin producing tumor' OR 'prolactin producing tumors' OR 'prolactin producing tumour' OR 'prolactin producing tumours' OR 'prolactin secreting adenoma' OR 'prolactin secreting adenomas' OR 'prolactin secreting pituitary adenoma' OR 'prolactin secreting pituitary adenomas' OR 'prolactin secreting pituitary tumor' OR 'prolactin secreting pituitary tumors' OR 'prolactin secreting pituitary tumour' OR 'prolactin secreting pituitary tumours' OR 'prolactin secreting tumor' OR 'prolactin secreting tumors' OR 'prolactin secreting tumour' OR 'prolactin secreting tumours' OR 'prolactinomas'

#2 'pregnancy'/exp OR 'child bearing' OR 'childbearing' OR 'gestation' OR 'gravidity' OR 'intrauterine pregnancy' OR 'labor presentation' OR 'labour presentation' OR 'pregnancy maintenance' OR 'pregnancy trimesters'

#1 AND #2

Lilacs (via BVS)

#1 MH: "Prolactinoma" OR (Adenoma Pituitário Secretor de PRL) OR (Adenoma Pituitário Secretor de Prolactina) OR (Adenoma Pituitário Secretório de Prl) OR (Adenoma Pituitário Secretório de Prolactina) OR MH:C04.557.470.035.625\$ OR MH:C04.588.322.609.792\$ OR MH:C10.228.140.617.738.675.800\$ OR MH:C19.344.609.792\$ OR MH:C19.700.734.792\$

#2 MH: "Gravidez" OR (Gestação) OR MH: G08.686.784.769

#1 AND #2

Atividade da doença e resultados materno-fetais em gestantes com síndrome de Cushing: uma revisão sistemática e meta-análise
Material suplementar

Diego Barata Bandeira ¹; Gabriela de Abreu Santos ¹; Andrea Glezer²; César Luiz Boguszewski ³; Márcio Carlos Machado ²; Vânia dos Santos Nunes-Nogueira ¹

¹Departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu, São Paulo, Brasil.

²Unidade Neuroendócrina da Divisão de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

³Divisão de Endócrino (SEMPR), Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

Informações do autor correspondente:

Nunes-Nogueira VS, PhD, MD

Departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Brasil, São Paulo, Botucatu.

E-mail: vania.nunes-nogueira@unesp.br

Tabela I. Estudos excluídos e motivos

Estudo	Ano de publicação	País	Razões
Billaud	1992	França	Não encontrado.
Conger	2017	Holanda	Não encontrado.
Ferrau	2012	Itália	Série de casos com menos de 3 participantes.
Ilie	2019	Romênia	Série de casos com menos de 3 participantes.
Jia	2023	China	Nenhum resultado de interesse.
Jorgensen	1973	Irã	Série de casos com menos de 3 participantes.
Kasperlik-Zaluska	2000	Polônia	Série de casos com menos de 3 participantes.
Khalimova	2020	Uzbequistão	Nenhum resultado de interesse.
Lousada	2022	Brasil	Nenhum resultado de interesse.
Manusharova	1990	Rússia	Não encontrado.
Palejwala	2018	EUA	Nenhum resultado de interesse.
Rees	2016	Reino Unido	Nenhum resultado de interesse.
Roper	2023	Canadá	Resumo
Shah	2024	Índia	Série de casos com menos de 3 participantes.

Tabela II. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

Autor	Ano	1. Havia critérios claros para inclusão na série de casos?	2. A condição foi medida de forma padronizada e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	3. Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição em todos os participantes incluídos na série de casos?	4. A série de casos teve inclusão consecutiva dos participantes?	5. A série de casos teve inclusão completa dos participantes?	6. Houve relato claro das características demográficas dos participantes do estudo?	7. Houve relato claro das informações clínicas dos participantes?	8. Os desfechos ou resultados do seguimento dos casos foram claramente relatados?	9. Houve relato claro das informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) de apresentação?	10. Foi utilizada análise estatística apropriada?
Abiven-Lepage	2010	E	E	E	E	E	N	E	E	E	E
Andreescu	2017	E	E	E	N	E	N	E	E	N	N / D
Aron	1990	E	N	E	N	E	N	N	N	N	N / D
Cannavo	2011	E	U	E	N	N	N	N	E	N	N / D
Carmalt	1977	E	E	E	N	N	N	N	N	N	N / D
Chico	1996	E	E	E	N	U	N	E	E	N	N / D
Gaujoux	2020	E	E	E	N	N	E	E	N	N	N / D
George	2010	E	E	E	N	N	N	E	E	N	N / D
Guilhaume	1992	U	N	N	N	N	N	N	E	N	N / D
Hochman	2021	E	E	E	E	E	N	E	E	E	E
Hunt	1953	E	E	E	N	N	N	E	E	N	N / D
Jornayvaz	2011	E	E	E	E	E	N	E	E	N	N / D
Juárez-Allen	2013	E	U	E	E	E	N	E	E	N	N / D
Lindsay	2005	E	E	E	N	N	N	E	E	N	N / D
Odot	2025	E	E	E	N	N	N	N	N	N	E
Shi	1992	U	U	U	N	N	N	E	E	N	N / D
Stoinis	2024	E	E	E	E	E	N	E	E	N	N / D
Tang	2020	E	E	E	N	N	N	E	E	N	E

Wang	2024	E	E	E	N	E	N	E	E	N	N / D
Welbourn	1971	E	E	E	E	E	N	E	E	N	N / D
Zhu	2024	E	E	E	E	E	E	E	E	N	N / D

Autor	Ano	1. Os grupos eram comparáveis, exceto pela presença da doença nos casos ou pela ausência da doença nos controles?	2. Casos e controles foram pareados de forma adequada?	3. Foram utilizados os mesmos critérios para a identificação de casos e controles?	4. A exposição foi medida de forma padronizada, válida e confiável?	5. A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles?	6. Os fatores de confusão foram identificados?	7. Foram descritas estratégias para lidar com os fatores de confusão?	8. Os desfechos foram avaliados de maneira padronizada, válida e confiável para casos e controles?	9. O período de exposição de interesse foi suficientemente longo para ser significativo?	10. Foi utilizada análise estatística apropriada?
Baghlaf	2021	E	N	E	E	E	E	E	E	E	E

Figura I. Resultados da meta-análise: Proporção geral de participantes com doença controlada.

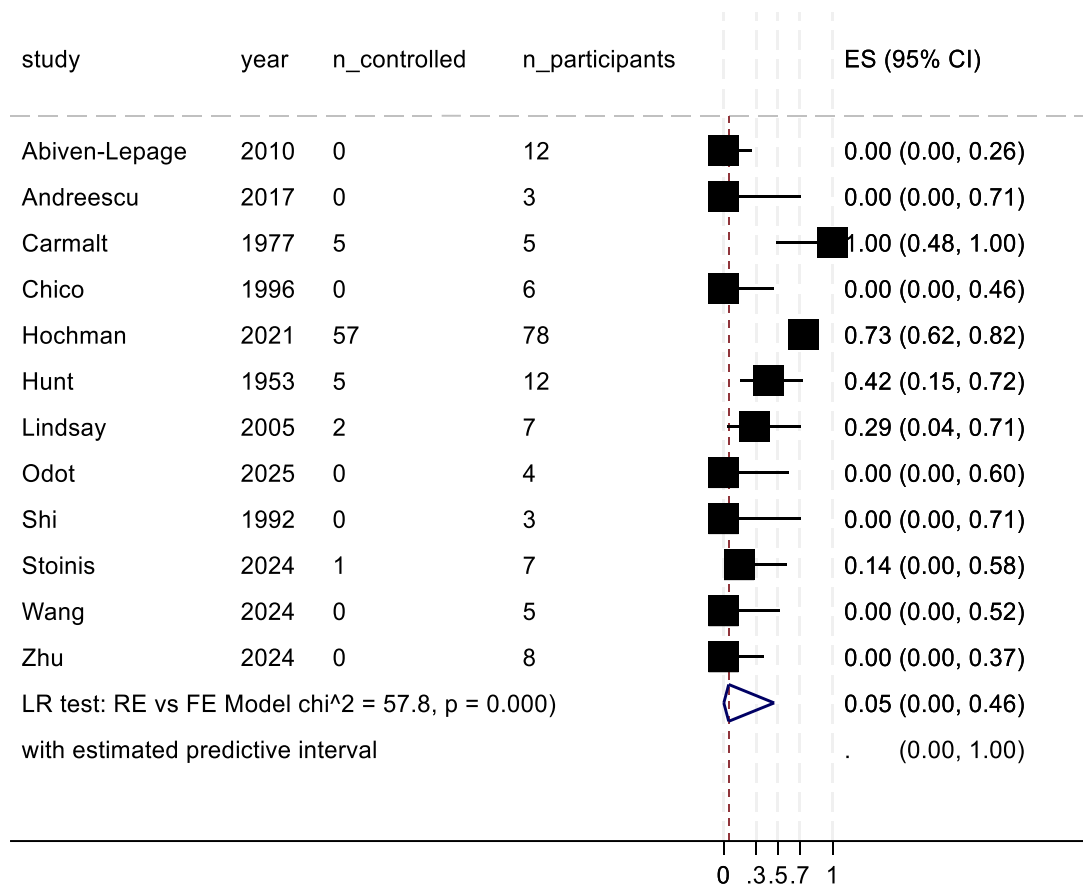


Figura II. Resultados da meta-análise: Proporção geral de aborto espontâneo

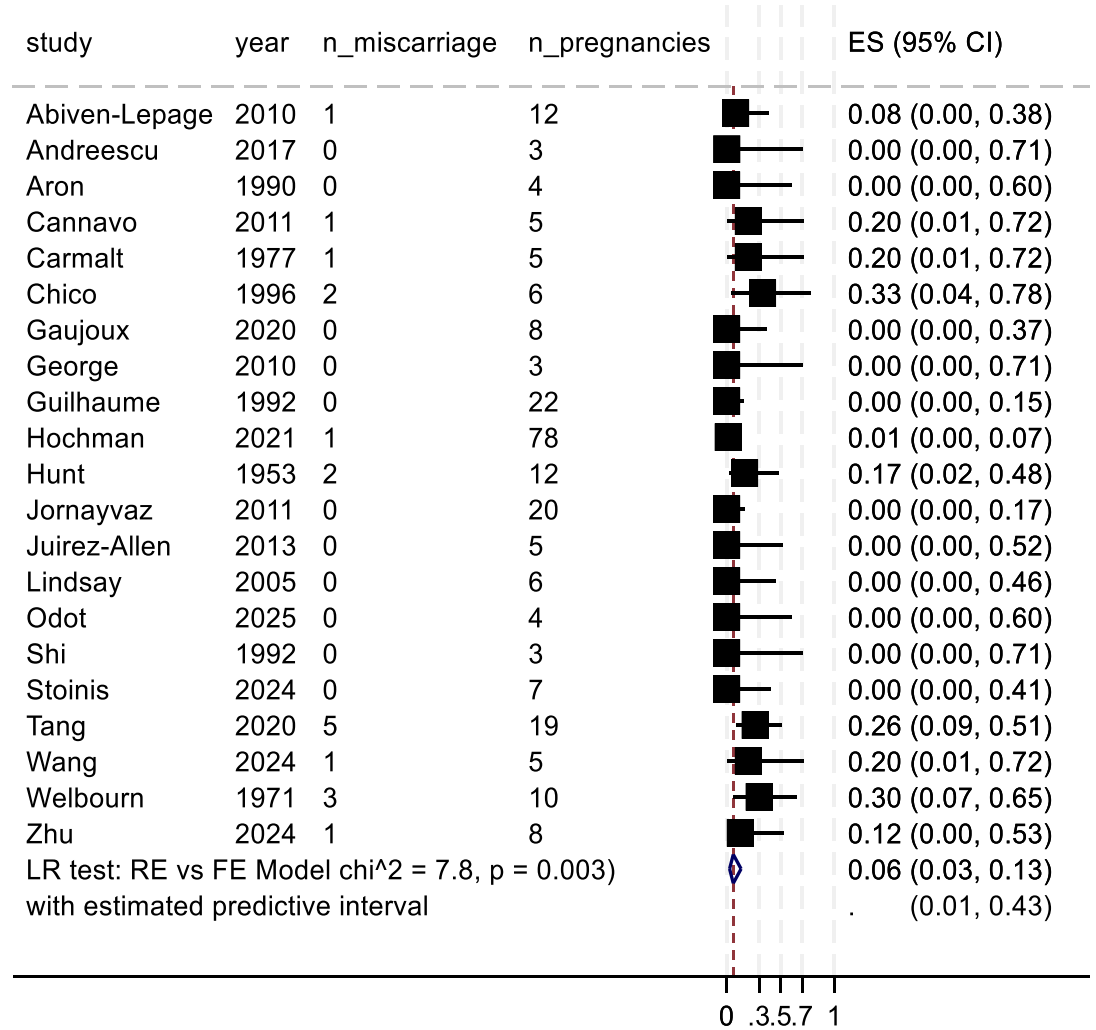


Figura III . Resultados da meta-análise: Proporção geral de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional.

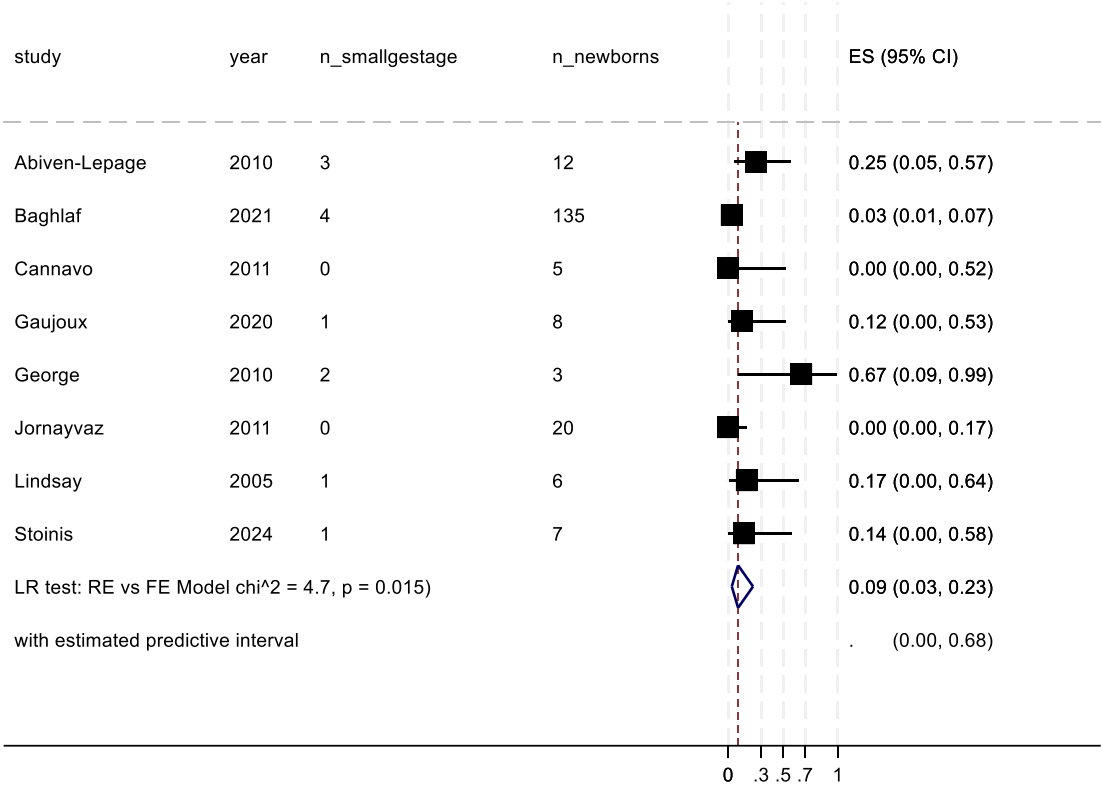
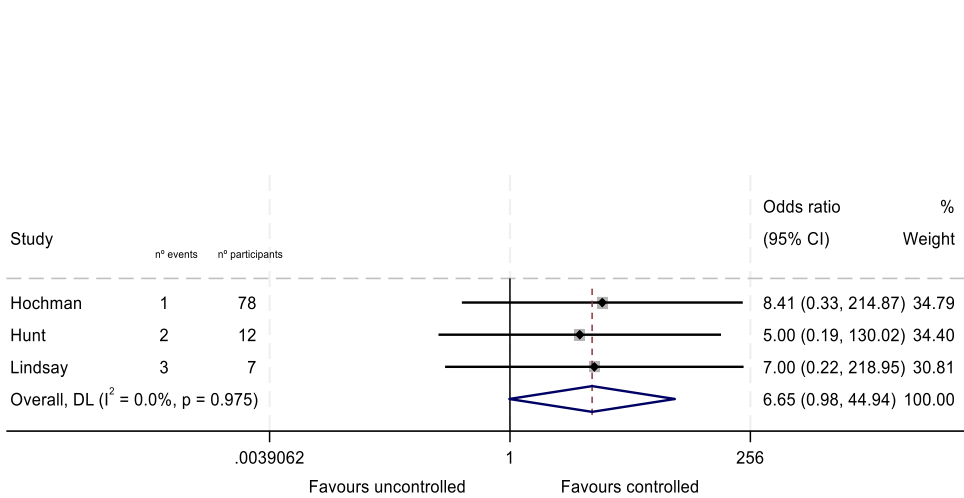
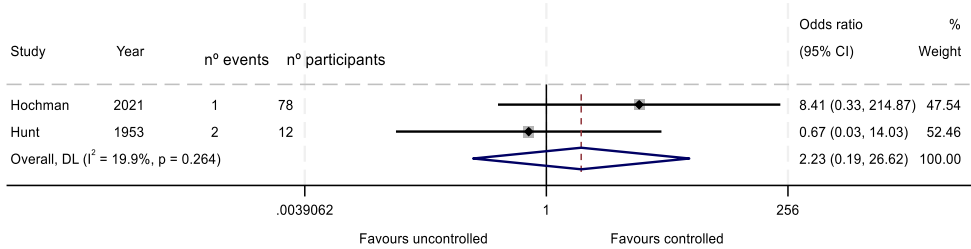


Figura IV. Resultados da meta-análise: Razão de chances de mortalidade perinatal.



NOTE: Weights are from random-effects model; continuity correction applied to studies with zero cells

Figura V. Resultados da meta-análise: Razão de chances de aborto espontâneo.



NOTE: Weights are from random-effects model; continuity correction applied to studies with zero cells

Estratégias de Pesquisa

1) PubMed

#1 “Pituitary ACTH Hypersecretion” [Mesh] OR (ACTH Hypersecretion, Pituitary) OR (Hypersecretion, Pituitary ACTH) OR (Cushing Disease, Pituitary) OR (Cushing Diseases, Pituitary) OR (Pituitary Cushing Disease) OR (Pituitary Cushing Diseases) OR (Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorder) OR (Hypercortisolism Disorder, Pituitary-Dependant) OR (Hypercortisolism Disorders, Pituitary-Dependant) OR (Pituitary Dependant Hypercortisolism Disorder) OR (Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorders) OR (Pituitary-Dependant Cushing Syndrome) OR (Cushing Syndrome, Pituitary-Dependant) OR (Pituitary Dependant Cushing Syndrome) OR (Pituitary-Dependant Hypercortisolism) OR (Hypercortisolism, Pituitary-Dependant) OR (Hypercortisolisms, Pituitary-Dependant) OR (Pituitary Dependant Hypercortisolism) OR (Pituitary-Dependant Hypercortisolisms) OR (Cushing Disease) OR (Disease, Cushing) OR (Pituitary Cushing Syndrome) OR (Cushing Syndrome, Pituitary) OR (Inappropriate ACTH Secretion Syndrome) OR (Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion) OR (Adrenocorticotrophic Hormone, Inappropriate Secretion) OR “Cushing Syndrome”[Mesh] OR (Syndrome, Cushing) OR (Cushing’s Syndrome) OR (Syndrome, Cushing’s) OR (Hypercortisolism) OR ACTH Secreting Pituitary Adenoma OR “ACTH-Secreting Pituitary Adenoma”[Mesh] OR (ACTH-Secreting Pituitary Adenomas) OR (Pituitary Adenomas, ACTH-Secreting) OR (Corticotroph Adenoma) OR (Adenoma, Corticotroph) OR (Adenomas, Corticotroph) OR (Corticotroph Adenomas) OR (Pituitary Corticotropin-Secreting Adenoma) OR (Corticotropin-Secreting Adenoma, Pituitary) OR (Corticotropin-Secreting Adenomas, Pituitary) OR (Pituitary Corticotropin Secreting Adenoma) OR (Pituitary Corticotropin-Secreting Adenomas) OR (ACTH-Producing Pituitary Adenoma) OR (ACTH Producing Pituitary Adenoma) OR (ACTH-Producing Pituitary Adenomas) OR (Pituitary Adenoma, ACTH-Producing) OR (Pituitary Adenomas, ACTH-Producing) OR (Pituitary Adenoma, ACTH-Secreting) OR (Pituitary Adenoma, ACTH Secreting)

#2 “Pregnancy” [Mesh] OR (Pregnancies) OR (Gestation) OR (Pregnant women) OR (Pregnant) OR (Lactating women) OR (Maternal iodine intake) OR (Postpartum) OR (Pregnant patient)

#1 AND #2

2) EMBASE

#1 'adrenocortical hyperplasia' OR 'Cushing disease' OR 'cushing syndrome' OR 'acth induced; Cushings disease' OR 'itsenko cushing disease' OR 'pituitary ACTH hypersecretion' OR "acth secreting adenoma"/exp - ACTH-secreting pituitary adenoma OR 'ACTH producing adenoma' OR 'ACTH producing adenomas' OR 'ACTH producing pituitary adenoma' OR 'ACTH producing pituitary adenomas' OR 'ACTH producing pituitary tumor' OR 'ACTH producing pituitary tumors' OR 'ACTH producing pituitary tumour' OR 'ACTH producing pituitary tumours' OR 'ACTH producing tumor' OR 'ACTH producing tumors' OR 'ACTH secreting adenomas' OR 'ACTH secreting pituitary adenoma' OR 'ACTH secreting pituitary adenomas' OR 'ACTH secreting pituitary tumor' OR 'ACTH secreting pituitary tumors' OR 'ACTH secreting pituitary tumour' OR 'ACTH secreting pituitary tumours' OR 'ACTH secreting tumor' OR 'ACTH secreting tumors' OR 'ACTH secreting tumour' OR 'ACTH secreting tumours' OR 'adrenocorticotrophic hormone secreting adenoma' OR 'corticotroph adenoma' OR 'corticotroph adenomas' OR 'corticotropinoma' OR 'corticotropinomas'

#2 'pregnancy'/exp OR 'child bearing' OR 'childbearing' OR 'gestation' OR 'gravidity' OR 'intrauterine pregnancy' OR 'labor presentation' OR 'labour presentation' OR 'pregnancy maintenance' OR 'pregnancy trimesters'

#1 AND #2

3) Lilacs (BVS)

#1 MH: "Hipersecreção Hipofisária de ACTH" OR (Hipersecreção de ACTH Hipofisária) OR (Hipersecreção de ACTH Pituitária) OR (Hipersecreção Pituitária de ACTH) OR (Doença de Cushing) OR (Síndrome da Secreção Inadequada de ACTH) OR (Secreção Inadequada de Hormônio Adrenocorticotrópico) OR MH:C10.228.140.617.738.250.725\$ OR MH:C19.700.355.800\$

#2 MH: "Síndrome de Cushing" OR MH:C19.053.800.367\$

#3 MH: "Gravidez" OR (Gestação) OR MH: G08.686.784.769

#1 AND #2 AND #3

Resultados materno-fetais e atividade da doença em gestantes com adenomas hipofisários não funcionantes ou TSHomas: uma revisão sistemática e meta-análise

Material suplementar

Diego Barata Bandeira ¹; Milena Santos Ferreira ¹; Andrea Glezer ²; César Luiz Boguszewski ³; Vânia dos Santos Nunes-Nogueira ¹

¹ Departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu, São Paulo, Brasil.

² Unidade Neuroendócrina da Divisão de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

³ Divisão de Endócrino (SEMPR), Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

Informações do autor correspondente:

Nunes-Nogueira VS, PhD, MD

Departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Brasil, São Paulo, Botucatu .

E-mail: vania.nunes-nogueira@unesp.br

Tabela I. Estudos excluídos e motivos

Estudo	Ano de publicação	País	Razões
Rees	2016	Reino Unido	Resumo
Gsponer	1999	Suíça	Nenhum resultado de interesse

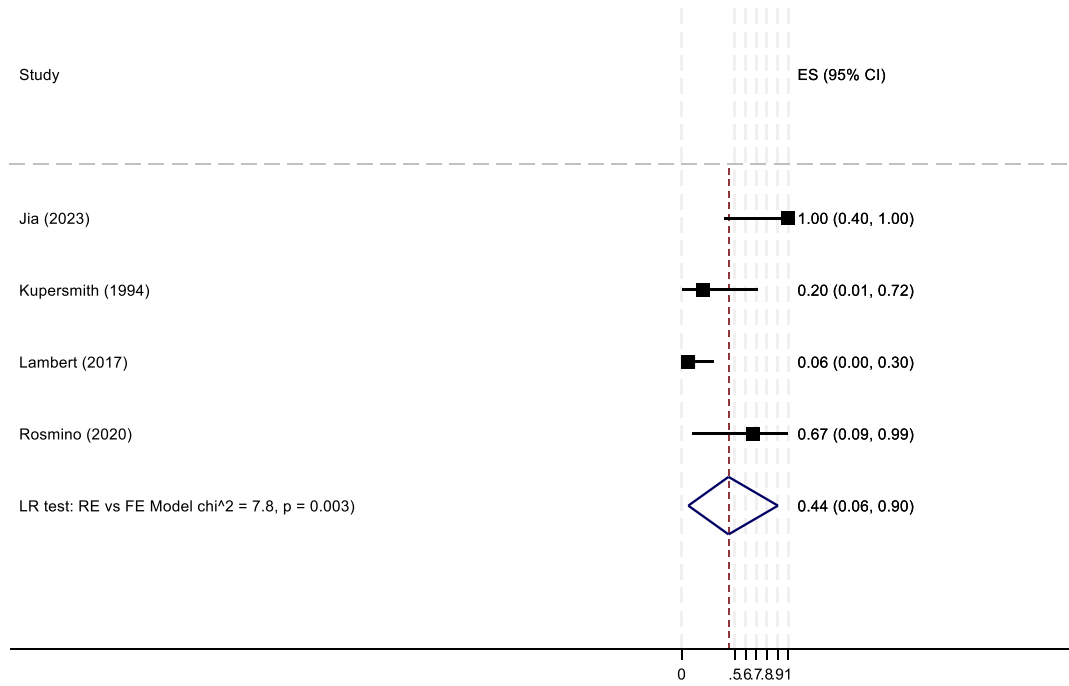
Tabela II. Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos (ACNF).

Autor	Ano	1. Havia critérios claros para inclusão na série de casos?	2. A condição foi medida de maneira padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	3. Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	4. A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	5. A série de casos teve inclusão completa de participantes?	6. Houve um relato claro dos dados demográficos dos participantes do estudo?	7. Houve relato claro das informações clínicas dos participantes?	8. Os resultados ou resultados de acompanhamento dos casos foram relatados claramente?	9. Houve um relato claro das informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) de apresentação?	10. Foi utilizada análise estatística apropriada?
Jia	2023	E	E	E	E	E	N	E	E	N	N / D
Karaka	2017	E	U	U	N	N	N	E	E	N	N / D
Kupersmith	1994	E	E	E	E	E	N	N	E	N	N / D
Lambert	2017	E	E	U	E	E	E	E	E	E	N / D
Rosmino	2020	E	E	E	N	N	N	E	E	N	N / D

Tabela III. Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos (TSHoma).

Autor	Ano	1. As características demográficas do paciente foram claramente descritas?	2. O histórico do paciente foi descrito claramente e apresentado em forma de linha do tempo?	3. A condição clínica atual do paciente na apresentação foi claramente descrita?	4. Os testes de diagnóstico ou métodos de avaliação e os resultados foram descritos claramente?	5. A(s) intervenção(ões) ou procedimento(s) de tratamento foram descritos claramente?	6. A condição clínica pós-intervenção foi claramente descrita?	7. Eventos adversos (danos) ou eventos imprevistos foram identificados e descritos?	8. O relato de caso oferece lições aprendidas?
. Blackhurst	2002	N	N	E	E	E	E	N	E
Bolz	2013	E	N	E	E	E	E	E	E
Caron	1996	N	E	E	E	E	E	E	E
Chaiamnuy	2003	E	E	E	E	E	N	E	E
De Almeida	2020	E	E	E	E	E	E	E	E
Namboodiri	2020	N	N	E	E	E	N	N	E
Ng	2021	E	E	E	E	E	E	N	E
Okuyucu	2016	N	N	U	E	E	N	N	E
Perdomo	2016	E	E	E	E	E	E	E	E
Shah	2018	E	E	E	E	E	E	E	N
Wu	2022	E	E	E	E	E	E	E	E

Figura I. Resultados da meta-análise: Proporção geral de neurocirurgia.



Estratégias de busca – Adenoma clinicamente não funcionante (ACNF)

1) PubMed

#1 "Pituitary Neoplasms"[Mesh] OR (Non-Functioning Pituitary Adenoma) OR (Non-functioning Pituitary Adenomas) OR (Nonfunctioning Pituitary Adenoma) OR (Nonfunctioning Pituitary Adenomas) OR (Non-functional Pituitary Adenoma) OR (Non-functional Pituitary Adenomas) OR (Clinically Non-functioning Pituitary Adenoma) OR (Clinically Non-Functioning Pituitary Adenomas) OR (Endocrine Inactive Pituitary Adenoma) OR (Endocrine Inactive Pituitary Adenomas) OR (Endocrine-inactive Pituitary Adenoma) OR (Endocrine-Inactive Pituitary Adenomas)

#2 "Pregnancy" [Mesh] OR (Pregnancies) OR (Gestation) OR (Pregnant women) OR (Pregnant) OR (Lactating women) OR (Maternal iodine intake) OR (Postpartum) OR (Pregnant patient)

#1 AND #2

2) EMBASE

#1 'nonfunctioning pituitary adenoma' OR 'non-functioning pituitary adenoma' OR 'non-functioning pituitary adenomas' OR 'nonfunctioning pituitary adenomas' OR 'nonfunctioning pituitary adenoma'

#2 'pregnancy'/exp OR 'child bearing' OR 'childbearing' OR 'gestation' OR 'gravity' OR 'intrauterine pregnancy' OR 'labor presentation' OR 'labour presentation' OR 'pregnancy maintenance' OR 'pregnancy trimesters'

#1 AND #2

3) Lilacs (BVS)

#1 MH: "Neoplasias Hipofisárias" OR (Câncer Hipofisário) OR (Câncer da Glândula Pituitária) OR (Câncer da Hipófise) OR MH:C04.588.322.609 OR MH:C04.588.614.250.195.885.500.600 OR MH:C10.228.140.211.885.500.600 OR MH:C10.228.140.617.477.600 OR MH:C10.228.140.617.738.675 OR MH:C10.551.240.250.700.500.500 OR MH:C19.344.609 OR MH:C19.700.734

#2 MH: "Gravidez" OR (Gestação) OR MH: G08.686.784.769

#1 AND #2

Estratégias de Busca – TSHoma

1) PubMed

#1 "Hyperpituitarism"[Mesh] OR (Pituitary FSH Hypersecretion) OR (FSH Hypersecretion, Pituitary) OR (Hypersecretion, Pituitary FSH) OR (Follicle Stimulating Hormone, Inappropriate Secretion) OR (Inappropriate Follicle Stimulating Hormone Secretion) OR (Inappropriate FSH Secretion Syndrome) OR (Pituitary LH Hypersecretion) OR (Hypersecretion, Pituitary LH) OR (LH Hypersecretion, Pituitary) OR (Inappropriate Luteinizing Hormone Secretion) OR (Inappropriate LH Secretion Syndrome) OR (Luteinizing Hormone, Inappropriate Secretion) OR (Pituitary TSH Hypersecretion) OR (Hypersecretion, Pituitary TSH) OR (TSH Hypersecretion, Pituitary) OR (Inappropriate Thyroid Stimulating Hormone Secretion) OR (Inappropriate TSH Secretion Syndrome) OR (Thyroid Stimulating Hormone, Inappropriate Secretion)

#2 "Pregnancy" [Mesh] OR (Pregnancies) OR (Gestation) OR (Pregnant women) OR (Pregnant) OR (Lactating women) OR (Maternal iodine intake) OR (Postpartum) OR (Pregnant patient)

#1 AND #2

2) EMBASE

#1 'thyrotropin secreting adenoma'/exp OR 'thyroid stimulating hormone secreting adenoma' OR 'thyroid stimulating hormone secreting adenomas' OR 'thyroid stimulating hormone secreting pituitary adenoma' OR 'thyroid stimulating hormone secreting pituitary adenomas' OR 'thyroid stimulating hormone secreting pituitary tumor' OR 'thyroid stimulating hormone secreting pituitary tumors' OR 'thyroid stimulating hormone secreting pituitary tumour' OR 'thyroid stimulating hormone secreting pituitary tumours' OR 'thyroid stimulating hormone secreting tumor' OR 'thyroid stimulating hormone secreting tumors' OR 'thyroid stimulating hormone secreting tumour' OR 'thyroid stimulating hormone secreting tumours' OR 'thyrotroph adenoma' OR 'thyrotroph adenomas' OR 'thyrotropin producing adenoma' OR 'thyrotropin producing adenomas' OR 'thyrotropin producing pituitary adenoma' OR 'thyrotropin producing pituitary adenomas' OR 'thyrotropin producing pituitary tumor' OR 'thyrotropin producing pituitary tumors' OR 'thyrotropin producing pituitary tumour' OR 'thyrotropin producing pituitary tumours' OR 'thyrotropin producing tumor' OR 'thyrotropin producing tumors' OR 'thyrotropin producing tumour' OR 'thyrotropin producing tumours' OR 'thyrotropin secreting adenomas' OR 'thyrotropin secreting pituitary adenoma' OR 'thyrotropin secreting pituitary

adenomas' OR 'thyrotropin secreting pituitary tumor' OR 'thyrotropin secreting pituitary tumors'
OR 'thyrotropin secreting pituitary tumour' OR 'thyrotropin secreting pituitary tumours' OR
'thyrotropin secreting tumor' OR 'thyrotropin secreting tumors' OR 'thyrotropin secreting
tumour' OR 'thyrotropin secreting tumours' OR 'thyrotropinoma' OR 'thyrotropinomas' OR
'TSH producing adenoma' OR 'TSH producing adenomas' OR 'TSH producing pituitary
adenoma' OR 'TSH producing pituitary adenomas' OR 'TSH producing pituitary tumor' OR
'TSH producing pituitary tumors' OR 'TSH producing pituitary tumour' OR 'TSH producing
pituitary tumours' OR 'TSH producing tumor' OR 'TSH producing tumour' OR 'TSH producing
tumours' OR 'TSH secreting adenoma' OR 'TSH secreting adenomas' OR 'TSH secreting
pituitary adenoma' OR 'TSH secreting pituitary adenomas' OR 'TSH secreting pituitary tumor'
OR 'TSH secreting pituitary tumors' OR 'TSH secreting pituitary tumour' OR 'TSH secreting
pituitary tumours' OR 'TSH secreting tumor' OR 'TSH secreting tumors' OR 'TSH secreting
tumour' OR 'TSH secreting tumours' OR 'TSH-oma' OR 'TSH-omas' OR 'TSHoma' OR
'TSHomas' OR 'thyrotropin secreting adenoma'

#2 'pregnancy'/exp OR 'child bearing' OR 'childbearing' OR 'gestation' OR 'gravity' OR
'intrauterine pregnancy' OR 'labor presentation' OR 'labour presentation' OR 'pregnancy
maintenance' OR 'pregnancy trimesters'

#1 AND #2

3) Lilacs (BVS)

#1 (mh:(Hiperpituitarismo OR Hyperpituitarism OR Hyperpituitarisme)) OR (Secreção
Inadequada de Hormônio Folículoestimulante OR Secreção Inadequada de Hormônio
Luteinizante OR Secreção Inadequada de Hormônio Tireoide-Estimulante OR Síndrome da
Secreção Inadequada de FSH OR Síndrome da Secreção Inadequada de LH OR Síndrome da
Secreção Inadequada de TSH OR Follicle Stimulating Hormone, Inappropriate Secretion OR
FSH Hypersecretion, Pituitary OR Hypersecretion, Pituitary FSH OR Hypersecretion, Pituitary
LH OR Hypersecretion, Pituitary TSH OR Inappropriate Follicle Stimulating Hormone
Secretion OR Inappropriate FSH Secretion Syndrome OR Inappropriate LH Secretion
Syndrome OR Inappropriate Luteinizing Hormone Secretion OR Inappropriate Thyroid
Stimulating Hormone Secretion OR Inappropriate TSH Secretion Syndrome OR LH
Hypersecretion, Pituitary OR Luteinizing Hormone, Inappropriate Secretion OR Pituitary FSH
Hypersecretion OR Pituitary LH Hypersecretion OR Pituitary TSH Hypersecretion OR Thyroid

Stimulating Hormone, Inappropriate Secretion OR TSH Hypersecretion, Pituitary OR
Hypersécrétion hypophysaire de FSH OR Hypersécrétion hypophysaire de LH OR
Hypersécrétion hypophysaire de TSH OR Sécrétion inappropriée d'hormone folliculo-
stimulante OR Sécrétion inappropriée d'hormone folliculostimulante OR Sécrétion
inappropriée d'hormone lutéinisante OR Sécrétion inappropriée de FSH Sécrétion inappropriée
de LH OR Sécrétion inappropriée de thyroestimuline hypophysaire OR Sécrétion inappropriée
de TSH OR exC10.228.140.617.738.250\$ OR exC19.700.355\$)

#2 MH: (mh:(Gravidez OR Pregnancy OR Embarazo OR Grossesse)) OR (Gestação OR
exG08.686.784.769\$)

#1 AND #2

**Anexo 1: Protocolo de pesquisa publicado da associação da
Acromegalia e gravidez**



Acromegaly and Pregnancy: A Systematic Review Protocol

Diego Barata Bandeira¹, Thaina Oliveira Felicio Olivatti¹, Fernanda Bolfi¹, Cesar Luiz Boguszewski² and Vania dos Santos Nunes-Nogueira^{1*}

¹Department of Internal Medicine, Medical School, São Paulo State University/UNESP, Sao Paulo, Brazil.

²Department of Internal Medicine, Endocrine Division (SEMPR), Federal University of Parana, Curitiba, Brazil.

Authors' contributions

This work was carried out in collaboration among all authors. Authors VSNN, DBB and TOFO conceptualized and design the study. Authors VSNN, DBB, TOFO and CLB draft the manuscript protocol. Authors VSNN, DBB, TOFO and CLB draft the manuscript protocol, critically revised it and manuscript submitted. All authors read and approved the final manuscript.

Article Information

DOI: 10.9734/AJARR/2020/v14i430338

Editor(s):

(1) Dr. Hasan Aydogan, Selcuk University, Turkey.

Reviewers:

(1) Nadhim Mushtaq Hashim, Al-Qasim Green University, Iraq.

(2) A. N. Muneer Ahmad, District General Hospital, Nawalapitiya, Sri Lanka.
Complete Peer review History: <http://www.sdiarticle4.com/review-history/62132>

Study Protocol

Received 20 August 2020
Accepted 25 October 2020
Published 21 November 2020

ABSTRACT

Introduction: Although the association between acromegaly and pregnancy has been studied, recent evidence synthesis is lacking.

Objective: To evaluate the association between acromegaly and pregnancy in terms of disease control and newborn/maternal outcomes.

Methods: We will perform a systematic review according to Joanna Briggs Institute methodology for systematic reviews of etiology and risk. We will include studies with pregnant women, over 18 years old, diagnosed with acromegaly before or during the first trimester of pregnancy. Studies with pregnancy before acromegaly diagnosis will be excluded. We will consider cohort and case-control studies, and case series (at least 3 participants). Maternal primary outcomes will be acromegaly control, preterm birth, presence of diabetes, hypertension and/or eclampsia, and frequency of abortion. Newborn primary outcomes will be perinatal mortality and low birthweight. General and adaptive search strategies have been created for the Embase, Medline, LILACS, and CENTRAL

*Corresponding author: Email: vania.nunes-nogueira@unesp.br;

databases. Two independent reviewers will assess eligibility of the studies, extract data, and evaluate their risk of bias. For dichotomous data, effect estimates will be calculated using relative risk with 95% confidence intervals (CIs). Continuous data will be expressed as means and standard deviation (SD) for each study, and the mean difference will be calculated with respective 95% CIs. For non-controlled studies, maternal outcomes will be compared pre- and postpartum, and for abortion frequency and newborn outcomes, we will perform proportional meta-analysis. **Conclusion:** We hope that the results of this review can help the management of pregnant women with acromegaly.

Keywords: Acromegaly; pituitary neoplasms; pregnancy.

1. INTRODUCTION

Acromegaly is related to the risk of development of comorbidities in pregnancy, such as diabetes, hypertension and cardiac disease, in addition to potential obstetric and fetal complications [1]. Conversely, hormonal effects of gestation may lead to increased lesion and/or hyperplasia of the pituitary lactotrophs, leading to optic chiasmal compression and visual field loss [2]. Several factors may influence the clinical and hormonal activity of acromegaly during pregnancy, including the concentration of growth hormone (GH) derived from the pituitary adenoma, placental GH levels (which increase after mid-gestation), and the increase in estrogen levels (hence resistance to GH, which is highly variable among patients) [3].

Although some case reports have shown deterioration of acromegaly during pregnancy,[4,5] several studies have reported that conception with acromegaly is generally safe from a maternal and fetal perspective [6]. Additionally, Dias et al., in a prospective study published in 2013, showed both biochemical and clinical stability in acromegaly during pregnancy, especially in women with effectively treated tumors prior to conception [7]. Jallad et al. in a cohort of women with acromegaly showed that out of 15 pregnant women followed without any medical or surgical treatment, 13 exhibited normal Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) levels [8]. However, both these observational studies showed that uncontrolled acromegaly before pregnancy was associated to an increased risk of worsening comorbidities.

Regarding treatment of acromegaly during pregnancy, drug therapy may be discontinued for most patients [7,8]. However, in patients with worsening disease activity, treatment should be reconsidered. According to the guidelines of the Endocrine Society published in 2014, discontinuation of long-acting somatostatin

analogues or pegvisomant is recommended within two months of the estimated pregnancy date and if necessary, use of short-term octreotide until conception. During pregnancy, drug therapy is recommended only for control of tumor growth and/or headaches [9]. Nevertheless, patients with aggressive disease may require personalized treatment, such as surgery or oral medications, during pregnancy and lactation [10]. Based on data from pregnant women with prolactinoma, cabergoline has been shown to be safe for the fetus [11]. This reduces concerns for the use of this drug in pregnant women with acromegaly [10].

This lessens concern for its use in patients with acromegaly.

Difficulties are observed in the clinical practice of acromegaly and pregnancy, because many patients become pregnant during medication therapy and without any fertility planning. Therefore, it is particularly important to clarify the association between pregnancy and acromegaly in terms of disease control and fetal/maternal outcomes. Although some studies have published relevant information in this topic, no recent evidence synthesis has been performed. A preliminary search in PROSPERO, PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and the *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports* was conducted, and we identified a published systematic review of case and series reports in acromegaly and pregnancy [12]. However, it was published in 2012, only PubMed was used as data source, and since then at least four new studies with larger cohorts have been published [6-8,13].

Thus, the objective of this review was to evaluate the association between pregnancy and acromegaly in terms of disease control and fetal/maternal outcomes. Our main hypothesis is that pregnancy improves control of acromegaly, except for patients with uncontrolled acromegaly

before pregnancy. In addition, acromegaly might be safe on maternal and neonatal outcomes.

1.1 Review Question

How does pregnancy in acromegaly influence the control of acromegaly and fetal/maternal outcomes?

2. METHODS

The proposed systematic review will be conducted in accordance with the Joanna Briggs Institute methodology for systematic reviews of etiology and risk (Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk) [14]. The protocol of this review has been registered with the PROSPERO database (registration number: CRD42020151416) and was developed following the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols [15].

2.1 Inclusion Criteria

2.1.1 Participants

This review will consider studies that included pregnant women, over 18 years old, diagnosed with acromegaly before or during the first trimester of pregnancy.

2.1.2 Exposure of interest

The exposure of interest will be acromegaly on pregnancy outcomes, as well as pregnancy on acromegaly control. We will consider acromegaly diagnosis as an elevated serum IGF-1 level, associated to lack of GH suppression below 1 µg/L following documented hyperglycemia during an oral glucose load [9].

2.1.3 Outcomes

This review will consider studies that included the following outcomes:

1- Main outcomes:

Maternal primary outcomes:

- a) Acromegaly control (measured according to random GH and IGF1 levels)
- b) Preterm birth
- c) Presence of gestational diabetes (according to fasting glucose and glucose tolerance test, also known as oral glucose tolerance test)

- d) Presence of hypertension and/or eclampsia (based on blood pressure). Preeclampsia diagnosis includes high blood pressure and one or more of the following complications after the 20th week of pregnancy: Protein in the urine (proteinuria); low platelet count; impaired liver function; signs of kidney problems other than protein in the urine; pulmonary edema; new-onset headaches or visual disturbances.

Fetal/newborn primary outcomes:

- a) Perinatal mortality (including stillbirth/fetal death and neonatal death)
- b) Low birthweight (less than 2500 g)

2 - Additional outcomes:

Maternal secondary outcomes:

- a) Tumor size before and during pregnancy and postpartum (based on Magnetic Resonance Imaging - MRI)
- b) Headache
- c) Spontaneous miscarriage
- d) Acromegaly comorbidity control, such as hypertension and diabetes diagnosed before pregnancy.
- e) Maternal adverse effects for patients in drug therapy for acromegaly

Fetal/newborn secondary outcomes:

- a) Small-for-gestational age
- b) Congenital anomalies
- c) Fetal macrosomia

2.1.4 Types of studies

This review will consider observational studies including prospective and retrospective cohort studies, case-control studies, and case series (at least 3 participants).

2.2 Exclusion Criteria

We will exclude case reports and case series with less than 3 participants.

2.3 Search Strategy

The search strategy will aim to identify both published and unpublished studies. A preliminary search in PubMed was performed to identify articles on the topic. The search strategy,

including all identified keywords and index terms, will be adapted for each included information source. The reference list of all studies selected for critical appraisal will be screened for additional eligible studies. There are no language and year restrictions.

2.4 Information Sources

Search strategies have been applied to the following electronic health databases: Embase (by Elsevier, 1980–2020), Medline (by PubMed, 1966–2020), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (by Virtual Health Library, 1982–2020), and Controlled Clinical Trials of the Cochrane Collaboration (Cochrane Central Register of Controlled Trials). We have used the following index terms and their synonyms: acromegaly, gigantism, gh-secreting pituitary adenoma, pregnancy. Language or year restrictions will not be considered in this study. References of relevant primary or secondary studies will be searched to identify additional eligible studies. Draft PubMed and Embase search strategies are included in appendix I.

The following databases will also be interrogated for eligible studies: Trip database, SCOPUS, Web of Science, CINAHL. We will also search for studies on ClinicalTrials.gov and gray literature through conferences, published abstracts, and dissertations.

2.5 Study Selection

All identified citations will be collated and uploaded into the bibliographic software EndNote X9 /2019 and duplicates will be removed. Titles and abstracts will then be screened by two independent reviewers (DBB and TOFO) using the free web application Rayyan QCRI [16]. Full texts of selected citations will be assessed in detail against the inclusion criteria by two independent reviewers. Reasons for exclusion of full text studies will be recorded and reported in the systematic review. Disagreements between reviewers at each stage of the study selection process will be resolved through discussion, or by a third reviewer (VSNN). The results of the search will be reported in full in the final systematic review and presented in a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) flow diagram [17].

2.6 Assessment of Methodological Quality

Eligible studies will be critically appraised by two independent reviewers (DBB and TOFO) using standardized critical appraisal instruments from the Joanna Briggs Institute for cohort, case-control and case-series studies. Authors of papers will be contacted to request missing or additional data for clarification, if needed. Disagreements will be resolved through discussion, or by a third reviewer. The results of critical appraisal will be reported in narrative form and in tables.

All studies, regardless of the results of their methodological quality, will undergo data extraction and synthesis (where possible). If possible, the results of critical appraisal will be incorporated into sensibility analysis on meta-analysis approach.

2.7 Data Extraction

Data will be extracted from papers included in the review using a standardized data extraction tool by two independent reviewers (DBB and TOFO). The extracted data will include specific details about exposure (time of acromegaly, control status before pregnancy, age, type of treatment, macro or microadenoma), study design, number of patients, and outcome results.

Disagreements between reviewers will be resolved through discussion, or by a third reviewer. Authors of papers will be contacted to request missing or additional data, if needed.

2.8 Data Synthesis

Similar outcomes in at least two studies will be plotted in the meta-analysis using the Stata Statistical Software 16 (*Stata Statistical Software: Release 16*. College Station, TX: StataCorp LLC). For dichotomous data, the relative risk will be calculated with 95% confidence intervals (CIs) as the estimate of the intervention effect. Continuous data will be expressed as means and standard deviation, and the differences between means with 95% CIs will be used as an estimate of intervention effect. A random-effects model will be used for the meta-analysis. When quantitative synthesis is not appropriate, a narrative synthesis will be provided.

For non-controlled studies, acromegaly control and tumor size will be compared pre- and postpartum, and frequency of gestational diabetes, hypertension/eclampsia, abortion, preterm birth, and newborn outcomes will be evaluated with proportional meta-analyses. In the presence of evidence synthesis from controlled studies, the quality of the evidence of the exposure's effect estimate will be assessed according to the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodological guidelines [18].

3. CONCLUSION

We hope that the results of this review can help the management of pregnant women with acromegaly

ETHICAL APPROVAL

As no primary data collection will be undertaken, no formal ethical assessment is required by our institution.

ACKNOWLEDGEMENTS

This protocol was performed as a result of the Comprehensive Systematic Review Training Program (CSRT) ministered by The Brazilian Centre for Evidence-based Healthcare: A JBI Centre of Excellence.

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Chanson P, Vialon M, Caron P. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(2):85-96.
2. Goluboff LG, Ezrin C. Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969;29(12):1533-8.
3. Muhammad A, Neggers SJ, van der Lely AJ. Pregnancy and acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):179-84.
4. O'Herlihy C. Pregnancy in an acromegalic after bromocriptine therapy. *Ir J Med Sci.* 1980;149(7):281-2.
5. Montini M, Pagani G, Gianola D, Pagani MD, Piolini R, Camboni MG. Acromegaly and primary amenorrhea: ovulation and pregnancy induced by SMS 201-995 and bromocriptine. *J Endocrinol Invest.* 1990;13(2):193.
6. Hannon AM, O'Shea T, Thompson CA, Hannon MJ, Dineen R, Khattak A, et al. Pregnancy in acromegaly is safe and is associated with improvements in IGF-1 concentrations. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):K21-K9.
7. Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, Kasuki L, Musolino N, Vieira JG, et al. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(2):301-10.
8. Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, Medvedovsky V, Akirov A, Duarte FH, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(6):896-907.
9. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-51.
10. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. Management of endocrine disease: Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(1):R1-R12.
11. Sant' Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR, Marques C, Castro M, Elias PCL, et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary.* 2020;23(2):120-8.
12. Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA, Al-Agha R, Pivonello R, Colao A, et al. Pregnancy in acromegaly: Experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clinical Endocrinology.* 2012;76(2):264-71.
13. Karaca Z, Yarman S, Ozbas I, Kadioglu P, Akturk M, Kilicli F, et al. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):129-41.
14. Moola S MZ, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual: The Joanna Briggs Institute; 2017.* Available:<https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>
15. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred

- reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:g7647.
16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
 17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
 18. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2089.

APPENDIXES

Appendix I: Search strategy

PubMed = (("Acromegaly"[Mesh] OR (Somatotropin Hypersecretion Syndrome (Acromegaly)) OR (Hypersecretion Syndrome, Somatotropin (Acromegaly)) OR (Hypersecretion Syndromes, Somatotropin (Acromegaly)) OR (Somatotropin Hypersecretion Syndromes (Acromegaly)) OR (Syndrome, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)) OR (Syndromes, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)) OR (Inappropriate GH Secretion Syndrome (Acromegaly)) OR (Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome (Acromegaly)) OR "Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma"[Mesh] OR (Pituitary Growth Hormone-Secreting Adenoma) OR (Pituitary Growth Hormone Secreting Adenoma) OR (Pituitary Adenoma, GH-Secreting) OR (Pituitary Adenoma, GH Secreting) OR (Somatotroph Adenoma) OR (Adenoma, Somatotroph) OR (Adenomas, Somatotroph) OR (Somatotroph Adenomas) OR (GH-Secreting Pituitary Adenoma) OR (GH Secreting Pituitary Adenoma) OR (GH-Secreting Pituitary Adenomas) OR (Pituitary Adenomas, GH-Secreting) OR (Growth Hormone Tumor*) OR "Gigantism"[Mesh] OR (Pituitary Gigantism) OR (Gigantism, Pituitary))) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR (Pregnancies) OR (Gestation) OR (Pregnant women) OR Pregnant) OR (Lactating women) OR (Maternal iodine intake) OR (Postpartum) OR (Pregnant patient)) = 525

EMBASE = ('pregnancy'/exp OR 'child bearing' OR 'childbearing' OR 'gestation' OR 'gravity' OR 'intrauterine pregnancy' OR 'labor presentation' OR 'labour presentation' OR 'pregnancy maintenance' OR 'pregnancy trimesters') AND ('acromegaly'/exp OR 'acromegalia' OR 'acromegalism' OR 'akromegalia' OR 'megalakria' OR 'gigantism'/exp OR 'giant man' OR 'hypersomatotrophy' OR 'man, giant' OR (('growth hormone secreting adenoma'/exp OR 'gh producing adenoma' OR 'gh producing adenomas' OR 'gh producing pituitary adenoma' OR 'gh producing pituitary adenomas' OR 'gh producing pituitary tumor' OR 'gh producing pituitary tumors' OR 'gh producing pituitary tumour' OR 'gh producing pituitary tumours' OR 'gh producing tumor' OR 'gh producing tumors' OR 'gh producing tumour' OR 'gh producing tumours' OR 'gh secreting adenoma' OR 'gh secreting adenomas' OR 'gh secreting pituitary adenoma' OR 'gh secreting pituitary adenomas' OR 'gh secreting pituitary tumor' OR 'gh secreting pituitary tumors' OR 'gh secreting pituitary tumour' OR 'gh secreting pituitary tumours' OR 'gh secreting tumor' OR 'gh secreting tumors' OR 'gh secreting tumour' OR 'gh secreting tumours' OR 'growth hormone-secreting pituitary adenoma' OR 'growth hormone producing adenoma' OR 'growth hormone producing adenomas' OR 'growth hormone producing pituitary adenoma' OR 'growth hormone producing pituitary adenomas' OR 'growth hormone producing pituitary tumor' OR 'growth hormone producing pituitary tumors' OR 'growth hormone producing pituitary tumour' OR 'growth hormone producing pituitary tumours' OR 'growth hormone producing tumor' OR 'growth hormone producing tumors' OR 'growth hormone secreting adenomas' OR 'growth hormone secreting pituitary adenoma' OR 'growth hormone secreting pituitary adenomas' OR 'growth hormone secreting pituitary tumor' OR 'growth hormone secreting pituitary tumors' OR 'growth hormone secreting pituitary tumour' OR 'growth hormone secreting pituitary tumours' OR 'growth hormone secreting tumor' OR 'growth hormone secreting tumors' OR 'growth hormone secreting tumour' OR 'growth hormone secreting tumours' OR 'somatotroph adenoma' OR 'somatotroph adenomas' OR 'somatotropinoma' OR 'somatotropinomas' OR growth) AND hormone AND tumor*)) AND ([adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [young adult]/lim) AND [embase]/lim = 290

© 2020 Bandeira et al.; This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Peer-review history:

*The peer review history for this paper can be accessed here:
<http://www.sdiarticle4.com/review-history/62132>*

**Anexo 2: Protocolo de pesquisa publicado da associação da
Prolactinoma e gravidez**



Prolactinoma and Pregnancy: A Study Protocol

**Diego Barata Bandeira^a, Leticia Santana Alves^a, Andrea Glezer^b,
Cesar Luiz Boguszewski^c and Vania dos Santos Nunes-Nogueira^{a*}**

^a Department of Internal Medicine, Medical School, São Paulo State University/UNESP, São Paulo, Brazil.

^b Neuroendocrine Unit, Division of Endocrinology and Metabolism, Hospital das Clínicas, University of Sao Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

^c Department of Internal Medicine, Endocrine Division (SEMPR), Federal University of Parana, Curitiba, Brazil.

Authors' contributions

This work was carried out in collaboration among all authors. Authors VSNN, DBB and LSA conceptualized and designed the study. Authors VSNN, DBB, LSA, AG and CLB drafted the manuscript protocol, critically revised it and manuscript submitted. All authors read and approved the final manuscript.

Article Information

DOI: 10.9734/AJARR/2022/v16i130445

Open Peer Review History:

This journal follows the Advanced Open Peer Review policy. Identity of the Reviewers, Editor(s) and additional Reviewers, peer review comments, different versions of the manuscript, comments of the editors, etc are available here: <https://www.sdiarticle5.com/review-history/84016>

Study Protocol

Received 07 November 2021
Accepted 12 January 2022
Published 15 January 2022

ABSTRACT

Introduction: Prolactinomas are the most common pituitary tumors, especially affecting women in their 3rd and 4th decades, being an important cause of irregular menses and infertility. Fertility can be restored, making pregnancy possible, in most of the cases, mainly microprolactinomas, with clinical treatment (dopamine agonist (DA)) and eventually neurosurgery. Although literature data point to safety in maternal and fetal outcomes, especially regarding symptomatic tumor growth and DA fetal exposure, there is no meta-analysis. Ideal length of DA treatment in macroprolactinomas, abortion rate and neuropsychological development are important gaps in the management of DA-induced pregnancies.

Objective: This systematic review aims to evaluate the association between pregnancy and prolactinoma with respect to the control of prolactinoma and fetal/maternal outcomes.

Methods: This review will be conducted according to the Joanna Briggs Institute methodology for systematic reviews of etiology and risk. We will focus on observational studies that included pregnant women with prolactinoma. The outcomes will be prolactinoma control, preterm birth, maternal adverse events related to the use of DA, worsening of preexisting diabetes or the

development of gestational diabetes, spontaneous miscarriage, frequency of breastfeeding, perinatal mortality, low birth weight, small for gestational age, congenital malformations, tumor size, headache, visual impairment, apoplexy, neurosurgery, clinical/biochemical recurrence of prolactinomas/hyperprolactinemia after pregnancy. Embase, Medline, LILACS, and CENTRAL will be our source databases. Two reviewers independently will select the studies, extract data and critically appraise the eligible studies. We will use Stata Statistical Software 17 to plot similar outcomes in at least two studies in meta-analyses. For controlled studies, relative risks will be calculated with 95% confidence intervals (CIs) as an estimate of the exposure effect, and for continuous data we will calculate means and standard deviations, and the mean differences will be calculated with respective 95% CIs. For uncontrolled studies we will perform proportional meta-analyses. The protocol of this review was registered in the PROSPERO database (registration number: CRD42021283757).

Conclusions: The results of this review can help in the management of prolactinoma in women before, during and after pregnancy.

Keywords: *Prolactinoma; pituitary neoplasms; pregnancy; dopamine agonists; neurosurgery; radiotherapy.*

1. INTRODUCTION

Among the functioning pituitary adenomas, prolactinomas are the most common, accounting for more than half of all pituitary tumors, with a higher prevalence in young women of childbearing age [1-3].

Prolactinoma causes hypersecretion of prolactin (PRL), which generates hypogonadotropic hypogonadism, mainly by inhibiting both pulsatile secretion of GnRH and gonadal steroidogenesis. This can cause menstrual irregularity and amenorrhea in women, sexual dysfunction, infertility, and loss of bone mineral mass in both sexes [4-5]. PRL hypersecretion also promotes changes in sperm viability and quantity, as well as luteal phase shortening, anovulation, oligomenorrhea, and amenorrhea [2]. Thus, hyperprolactinemia is an important cause of infertility in both men and women. However, the development of clinical and surgical therapies, in particular the administration of dopamine agonists, has made pregnancy possible in most cases [6].

Dopamine agonists, such as bromocriptine and cabergoline, are considered a first-line treatment of prolactinoma, and promote hyperprolactinemia reversal and tumor reduction, enabling conception and pregnancy [6]. Treatment with dopamine agonists is quite effective in reducing prolactin levels, and the restoration of fertility can be immediate, even before the first normal menstruation. Although more pregnancy safety data are available for bromocriptine, both cabergoline and bromocriptine appear to be safe during pregnancy, with no associated increased risk of miscarriage and preterm delivery [7-8].

However, it is recommended to discontinue these medications after the confirmation of pregnancy in most pregnant women. The exceptions are cases of macroprolactinoma, whose management is individualized and depends on the size of the lesion, degree of aggressiveness, and average time of treatment prior to pregnancy. However, the diagnosis of pregnancy sometimes occurs late, and it is also known that many patients become pregnant during dopamine agonist treatment without fertility planning. Because of this the embryo can be exposed to the drug during the initial period of its development, which is an important phase of embryogenesis [6,9]. Thus, there are questions about the safety of these drugs during pregnancy and their possible repercussions on fetal development.

Tumor cells in patients with prolactinoma express estrogen receptors, and during pregnancy, tumor growth may occur due to high estrogen concentrations and consequent lactotroph hyperplasia [6,10]. Furthermore, the physiological increase in the pituitary gland is highlighted by the recruitment and differentiation of somatotrophs into lactotrophs [2,11,12]. Therefore, the greatest concern for pregnant women with prolactinomas is tumor growth during pregnancy, especially in women with macroprolactinomas [11,13]. Previous studies reported that the average risk of symptomatic growth in a macroprolactinoma is 27.9%, while in patients with microprolactinoma is 2.2%. Signs and symptoms related to mass effect, such as visual field changes and headache, appear as a result of adenoma growth [6,11].

In view of the difficulties caused by prolactinoma that are observed in clinical practice, especially for women who become pregnant spontaneously, it is important to clarify the association between pregnancy and prolactinoma in terms of disease control, fetal/maternal outcomes and regarding the safety of drugs used to control prolactinoma during pregnancy. Although some relevant information in this topic has been published, the evidence has not been systematically synthesized.

Thus, the objective of the present study is to perform a systematic review evaluating the association between prolactinoma and pregnancy with respect to pituitary disease control and maternal and fetal outcomes.

2. REVIEW QUESTION

The question that will be addressed in this review is how pregnancy in prolactinoma influences the control of prolactinoma and fetal/maternal outcomes.

3. METHODS

The proposed systematic review will be conducted in accordance with the Joanna Briggs Institute methodology for systematic reviews of etiology and risk (Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk) [14]. The protocol of this review was registered with the PROSPERO database (registration number: CRD42021283757) and was developed following the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols.

3.1 Inclusion Criteria

Participants: This review will consider studies that included pregnant women over 18 years of age who were diagnosed with prolactinoma before or during the first trimester of pregnancy.

Exposure of Interest: The exposure of interest is prolactinoma on pregnancy outcomes as well as pregnancy on prolactinoma control. Prolactinoma diagnosis will be considered as a single measurement of serum prolactin level in patients with pituitary tumors, excluding medication use, renal failure, hypothyroidism acromegaly? and parasellar tumors.

Outcomes: This review will consider studies that include the following outcomes:

1- Main outcomes:

Maternal primary outcomes:

- a) PRL control (measured by clinical symptoms and MRI, if necessary) before and postpartum.
- b) Preterm birth.
- c) Worsening of preexisting diabetes or the development of gestational diabetes.
- d) Maternal adverse events related to the use of dopamine agonists at conception or during pregnancy.
- e) Frequency of breastfeeding.

Fetal/newborn primary outcomes:

- a) Perinatal mortality (including stillbirth/fetal death and neonatal death).
- b) Low birthweight (less than 2500 g).

2 - Additional outcomes:

Maternal secondary outcomes:

- a) Tumor size before, during, and postpartum (measured using magnetic resonance imaging [MRI])
 - b) Headache
 - f) Spontaneous miscarriage
 - g) Apoplexy
 - h) Clinical/biochemical recurrence of prolactinomas/hyperprolactinemia after pregnancy
 - i) Frequency of neurosurgery
 - j) Frequency of visual impairment during pregnancy
- c) neuropsychological development acres-centar? mencionamos no abstract
- a) Small-for-gestational age
 - b) Congenital malformations

Types of studies: This review will consider observational studies, including prospective and retrospective cohort studies, cross sectional, and case series (at least three participants) studies.

3.2 Exclusion Criteria

Case reports and case series with less than three participants will be excluded.

Search strategy: The search strategy aims to identify published and unpublished studies. A preliminary search of PubMed was performed to

identify articles on this topic. The search strategy, including all the identified keywords and index terms, will be adapted for each included information source. The reference lists of all studies selected for critical appraisal will be screened for additional eligible studies. There will be no language or year restrictions.

Information sources: Search strategies have been applied to the following electronic health databases: Embase (by Elsevier, 1980–2022), Medline (by PubMed, 1966–2022), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (by Virtual Health Library, 1982–2022), and controlled clinical trials of the Cochrane Collaboration (Cochrane Central Register of Controlled Trials).

We have used the following index terms and synonyms: prolactinoma and pregnancy. Language and year restrictions will not be considered in this study. References of relevant primary and secondary studies will be searched to identify additional eligible studies. The draft PubMed and EMBASE search strategies are included in Appendix I. The following databases will also be investigated for eligible studies: Trip database; SCOPUS, Web of Science; and CINAHL.

Study selection: All identified citations will be collated and uploaded into the bibliographic software EndNote X9 /2019, and duplicates will be removed. Titles and abstracts will then be screened by two independent reviewers (DBB and LSA) using the free web application Rayyan QCRI. The full texts of the selected citations will be assessed in detail against the inclusion criteria by two independent reviewers. The reasons for the exclusion of full text studies will be recorded and reported in the systematic review. Disagreements between reviewers at each stage of the study selection process will be resolved through discussion or by a third reviewer (VSNN). The results of the search will be reported in full in the final systematic review and presented in a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) [15] flow diagram.

Assessment of methodological quality: Eligible studies will be critically appraised by two independent reviewers (DBB and LSA) at the study level or methodological quality in the review, using standardized critical appraisal instruments from the Joanna Briggs Institute for cohort, cross sectional and case series studies.

Authors of papers will be contacted to request missing or additional data for clarification where required. Any disagreements that arise will be resolved through discussion or by a third reviewer. The results of the critical appraisal will be reported in narrative form and in a table.

All studies, regardless of their methodological quality, will undergo data extraction and synthesis (where possible). If possible, the results of critical appraisal will be incorporated into sensibility analysis using a meta-analysis approach.

Data extraction: Data will be extracted from the papers included in the review using a standardized data extraction tool by two independent reviewers (DBB and LSA). The extracted data will include specific details about exposure (time of prolactinoma, control status before pregnancy, age, type of treatment, macro- or microadenoma), study design, number of patients, number of pregnant women and outcome results.

Disagreements between the reviewers will be resolved through discussion or by a third reviewer. Authors of papers will be contacted to request missing or additional data if needed.

Data synthesis: Similar outcomes in at least two studies will be plotted in the meta-analysis using Stata Statistical Software 17 (Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX, USA). In controlled studies, for dichotomous data, relative risk will be calculated with 95% confidence intervals (CIs) as an estimate of the exposure effect. Continuous data will be expressed as means and standard deviations, and the differences between the means with 95% CIs will be used as an estimate of the exposure effect. A random effect model will be used for the meta-analysis. Narrative synthesis will be provided when quantitative synthesis is not appropriate.

For non-controlled studies, prolactinoma control and tumor size pre- and postpartum will be compared, to calculate the overall frequencies of dichotomous data, proportional meta-analyses will be performed. We will use the updated command “metaprop_one” and fit the logistic normal random effects model to the data. The number of events will be used as the numerator and the number of pregnancies and newborns will be used as the denominator for maternal and fetal outcomes, respectively. In order not to

overestimate the control of prolactinoma and not to underestimate tumor growth during pregnancy, for these outcomes, we will use as the denominator the number of pregnancies in which these outcomes were evaluated

In the presence of evidence synthesis from controlled studies, the quality of evidence of the effect of exposure will be assessed according to the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodological guidelines [16].

4. CONCLUSION

Results of this review can help in the management of prolactinoma in pregnant women.

ETHICAL APPROVAL

As no primary data collection will be undertaken, no formal ethical assessment is required by the authors' institution.

CONSENT

This study does not involve human participants.

FUNDING

This research has been partially supported by the São Paulo Research Foundation (FAPESP) (grant number 2021/10078-3).

ACKNOWLEDGEMENTS

This protocol was performed as a result of the Comprehensive Systematic Review Training Program (CSRT), ministered by the Brazilian Center for Evidence-based Healthcare: A JBI Center of Excellence.

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinemia. *J Clin Med.* 2019;8:2203.
2. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2015;44(1):71-8.
3. Vilar I, et al. Questões polêmicas no manejo da hiperprolactinemia e prolactinomas - uma visão geral do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo. *Arq Endocrinol Metab.* 2018;62(2):236-63.
4. Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Griffin ML, Kelch RP. GnRH pulses - the regulators of human reproduction. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1993;104:31-46.
5. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med.* 1977;296(11):589-600.
6. Melmed S, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-88.
7. Mancini T, Casanueva F, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2008;37:67-99.
8. Casanueva F, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol.* 2006;65:265-73.
9. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. *Pituitary.* 2020;23(1):65-9.
10. Pichon MF, Bression D, Peillon F, Milgrom E. Estrogen receptors in human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(4):897-902.
11. Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):301-10.
12. Huang W, Molitch ME. Pituitary tumors in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin.* 2019; 48(3):569-81.
13. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):885-96.
14. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). Joanna

- Briggs Institute Reviewer Manual. The Joanna Briggs Institute; 2017.
Available:<https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
 16. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed).* 2016;353:i2089.

APPENDIX

Appendix I: Search strategy

Pubmed = ("Prolactinoma"[Mesh] OR (Prolactinomas) OR (Lactotroph Adenoma) OR (Adenoma, Lactotroph) OR (Adenomas, Lactotroph) OR (Lactotroph Adenomas) OR (Prolactinoma, Familial) OR (PRL-Secreting Pituitary Adenoma) OR (PRL Secreting Pituitary Adenoma) OR (PRL-Secreting Pituitary Adenomas) OR (Pituitary Adenoma, PRL-Secreting) OR (Pituitary Adenomas, PRL-Secreting) OR (Prolactin-Producing Pituitary Adenoma) OR (Pituitary Adenoma, Prolactin-Producing) OR (Pituitary Adenomas, Prolactin-Producing) OR (Prolactin Producing Pituitary Adenoma) OR (Prolactin-Producing Pituitary Adenomas) OR (Prolactin-Secreting Pituitary Adenoma) OR (Prolactin Secreting Pituitary Adenoma) OR (Adenoma, Prolactin-Secreting, Pituitary) OR (Pituitary Adenoma, Prolactin-Secreting) OR (Pituitary Adenoma, Prolactin Secreting) OR (Pituitary Adenomas, Prolactin-Secreting) OR (Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas) OR (Microprolactinoma) OR (Microprolactinomas) OR (Macroprolactinoma) OR (Macroprolactinomas)) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR (Pregnancies) OR (Gestation) OR (Pregnant women) OR (Pregnant) OR (Lactating women) OR (Maternal iodine intake) OR (Postpartum) OR (Pregnant patient)) = 715

Embase = ('prolactinoma'/exp OR 'lactotroph adenoma'/exp OR 'lactotroph adenomas'/exp OR 'macroprolactinoma'/exp OR 'macroprolactinomas'/exp OR 'microprolactinoma'/exp OR 'microprolactinomas'/exp OR 'prl producing adenoma'/exp OR 'prl producing adenomas'/exp OR 'prl producing pituitary adenoma'/exp OR 'prl producing pituitary adenomas'/exp OR 'prl producing pituitary tumor'/exp OR 'prl producing pituitary tumors'/exp OR 'prl producing pituitary tumour'/exp OR 'prl producing pituitary tumours'/exp OR 'prl producing tumor'/exp OR 'prl producing tumors'/exp OR 'prl producing tumour'/exp OR 'prl producing tumours'/exp OR 'prl secreting adenoma'/exp OR 'prl secreting adenomas'/exp OR 'prl secreting pituitary adenoma'/exp OR 'prl secreting pituitary tumor'/exp OR 'prl secreting pituitary tumors'/exp OR 'prl secreting pituitary tumour'/exp OR 'prl secreting pituitary tumours'/exp OR 'prl secreting tumor'/exp OR 'prl secreting tumours'/exp OR 'prl secreting tumour'/exp OR 'prl secreting tumours'/exp OR 'prolactin producing adenoma'/exp OR 'prolactin producing adenomas'/exp OR 'prolactin producing pituitary adenoma'/exp OR 'prolactin producing pituitary adenomas'/exp OR 'prolactin producing pituitary tumor'/exp OR 'prolactin producing pituitary tumors'/exp OR 'prolactin producing pituitary tumour'/exp OR 'prolactin producing pituitary tumours'/exp OR 'prolactin producing tumor'/exp OR 'prolactin producing tumors'/exp OR 'prolactin producing tumour'/exp OR 'prolactin producing tumours'/exp OR 'prolactin secreting adenoma'/exp OR 'prolactin secreting adenomas'/exp OR 'prolactin secreting pituitary adenoma'/exp OR 'prolactin secreting pituitary adenomas'/exp OR 'prolactin secreting pituitary tumor'/exp OR 'prolactin secreting pituitary tumors'/exp OR 'prolactin secreting pituitary tumour'/exp OR 'prolactin secreting pituitary tumours'/exp OR 'prolactin secreting tumor'/exp OR 'prolactin secreting tumours'/exp OR 'prolactin secreting tumour'/exp OR 'prolactin secreting tumours'/exp OR 'prolactinomas'/exp) AND [embase]/lim AND ('pregnancy'/exp OR 'child bearing'/exp OR 'childbearing'/exp OR 'gestation'/exp OR 'gravidity'/exp OR 'intrauterine pregnancy'/exp OR 'labor presentation'/exp OR 'labour presentation'/exp OR 'pregnancy maintenance'/exp OR 'pregnancy trimesters'/exp) AND [embase]/lim = 479.

© 2022 Bandeira et al.; This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Peer-review history:

The peer review history for this paper can be accessed here:
<https://www.sdiarticle5.com/review-history/84016>

**Anexo 3: Protocolo de pesquisa publicado da associação da
Síndrome de Cushing e gravidez**



Cushing's Syndrome and Pregnancy: A Systematic Review Protocol on Maternal and Neonatal Outcomes

Diego Barata Bandeira ^a, Gabriela de Abreu Santos ^a,
Andrea Glezer ^b, Marcio Carlos Machado ^b,
Cesar Luiz Boguszewski ^c
and Vania dos Santos Nunes–Nogueira ^{a*}

^a Department of Internal Medicine, Medical School, São Paulo State University (UNESP), São Paulo, Brazil.

^b Neuroendocrine Unit, Division of Endocrinology and Metabolism, Hospital das Clínicas, University of Sao Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

^c Department of Internal Medicine, Endocrine Division (SEMPR), Federal University of Parana, Curitiba, Brazil.

Authors' contributions

This work was carried out in collaboration among all authors. Authors VSNN, DBB, GAS, AG, MCM and CLB drafted the protocol, critically revised and submitted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Article Information

DOI: <https://doi.org/10.9734/ajarr/2025/v19i51026>

Open Peer Review History:

This journal follows the Advanced Open Peer Review policy. Identity of the Reviewers, Editor(s) and additional Reviewers, peer review comments, different versions of the manuscript, comments of the editors, etc are available here: <https://pr.sdiarticle5.com/review-history/136626>

Study Protocol

Received: 19/03/2025
Accepted: 22/05/2025
Published: 28/05/2025

*Corresponding author: Email: vania.nunes-nogueira@unesp.br;

Cite as: Bandeira, Diego Barata, Gabriela de Abreu Santos, Andrea Glezer, Marcio Carlos Machado, Cesar Luiz Boguszewski, and Vania dos Santos Nunes–Nogueira. 2025. "Cushing's Syndrome and Pregnancy: A Systematic Review Protocol on Maternal and Neonatal Outcomes". *Asian Journal of Advanced Research and Reports* 19 (5):396-404. <https://doi.org/10.9734/ajarr/2025/v19i51026>.

ABSTRACT

Introduction: Cushing's syndrome (CS) is a potentially life-threatening disorder caused by excessive cortisol production due to either adrenocorticotropic hormone (ACTH) or autonomous adrenal cortisol secretion. CS is associated with an increased risk of cardiovascular complications and comorbidities such as hypertension (HTN), dysglycemia, and coagulopathies. Although rare, pregnancy in patients with CS poses significant maternal-fetal risks. Hypercortisolism exacerbates physiological changes in pregnancy, leading to increased maternal morbidity in 60-70% of cases, primarily due to HTN, diabetes mellitus, glucose intolerance, and heart failure. Given the high risk of adverse outcomes, evaluating the association between CS and pregnancy is crucial.

Objective: This study aims to assess the impact of CS on pregnancy in terms of disease control and maternal and neonatal outcomes.

Methods: A systematic review will be conducted following the Joanna Briggs Institute methodology for systematic reviews of etiology and risk. Observational studies (prospective and retrospective cohorts, case series with at least three participants), regardless of the year of publication, involving pregnant women diagnosed with CS before, during, or within 12 months after pregnancy will be included. Maternal outcomes include disease control, preterm birth, gestational diabetes, HTN, and miscarriage. Newborn outcomes include perinatal mortality, congenital malformations, low birth weight, and small-for-gestational-age status. Comprehensive search strategies have been developed for the Embase, MEDLINE, LILACS, and CENTRAL databases. Two independent reviewers will assess study eligibility, extract data, and evaluate the risk of bias. Proportional meta-analyses will be conducted using Stata version 18 with the `metaprop_one` command.

Conclusion: This systematic review will provide insights into the maternal and fetal risks associated with CS during pregnancy. The findings will help guide clinical management and counseling for women with CS who wish to conceive.

PROSPERO Registration Number: CRD42024597682.

Keywords: Cushing Disease; pituitary ACTH hypersecretion; pituitary neoplasms; pregnancy.

1. INTRODUCTION

Cushing's syndrome (CS) is a potentially life-threatening disorder characterized by excessive cortisol production, either due to excessive secretion of adrenocorticotropic hormone (ACTH) or autonomous cortisol production by the adrenal glands. When CS is caused by ACTH overproduction secondary to a pituitary lesion, it is classified as Cushing's disease (CD). This disorder is associated with a heightened risk of cardiovascular complications and various comorbidities, including arterial hypertension, diabetes mellitus, and coagulopathies (Nieman et al., 2008).

The precise current incidence and prevalence of CS remain unclear, but it is recognized as a rare disease, with an estimated incidence ranging from 0.7 to 2.4 new cases per million people annually. Prevalence rates vary significantly across different ethnic and cultural populations (Newell-Price et al., 2006; Lindholm et al., 2001; Tatsi et al., 2018). CD, which involves excess cortisol and androgen production, is linked to lower fertility rates compared with adrenal adenomas, which primarily cause cortisol

overproduction (Buescher et al., 1992). Hormonal hypersecretion in CD suppresses gonadotropin release, often resulting in amenorrhea or oligomenorrhea (Vilar et al., 2007). However, some women with CS can conceive, particularly those who have achieved disease control or undergone fertility treatments (Maiter, 2016; Grynberg et al., 2010).

During pregnancy, the endocrine system undergoes significant changes due to placental hormone secretion. The pituitary gland increases in volume as lactotrophic cell hyperplasia enhances hormonal secretion. Prolactin and estrogen levels rise throughout pregnancy, while placental growth hormone (GH) suppresses pituitary GH production. Additionally, the placenta synthesizes corticotropin-releasing hormone (CRH), stimulating the release of ACTH and cortisol (Grynberg et al., 2010).

Although rare, pregnancy in women with CS presents considerable maternal-fetal risks. Hypercortisolism exacerbates physiological changes seen in normal pregnancies, leading to maternal morbidity in 60%–70% of cases,

primarily due to arterial hypertension, diabetes mellitus, glucose intolerance, and heart failure (Glezer et al., 2016). The prevalence of preeclampsia and eclampsia is also higher in pregnant women with CS than in those without the disease (Glezer et al., 2016).

A systematic review of cases published between January 1952 and April 2015 identified 263 pregnancies in women with active CS, all diagnosed and treated before conception. Adrenal adenoma was the most common cause of CS during pregnancy (44.1%). Pregnant women with active CS had significantly higher rates of gestational diabetes mellitus (36.9% vs. 2.3%, $p = 0.003$), gestational hypertension (40.5% vs. 2.3%, $p < 0.001$), and preeclampsia (26.3% vs. 2.3%, $p = 0.001$) compared with those with controlled disease (Caimari et al., 2017).

Additional maternal complications included osteoporosis and fractures (5%), psychiatric disorders (4%), and heart failure (3%). Among newborns, 50% were delivered prematurely, with a neonatal mortality rate of 25%–40%, while maternal mortality was approximately 4%. Fetal complications included miscarriage (5%) and intrauterine growth restriction (21%) (Vilar et al., 2007; Glezer et al., 2016).

Many women with CS conceive while undergoing pharmacological treatment, often without prior fertility planning. For some patients with CD, transsphenoidal surgery alone is insufficient for disease control, necessitating additional pharmacologic treatment. These may include cortisol synthesis inhibitors (e.g., ketoconazole) or tumor-targeting agents such as dopaminergic agonists and somatostatin receptor ligands. While these therapies effectively manage pituitary adenomas, their impact on fetal development raises concerns. Two key issues arise during pregnancy: the potential teratogenic effects of these medications and the influence of elevated estrogen levels on adenoma growth (Molitch, 2015).

Diagnosing CS during pregnancy is particularly challenging due to overlapping clinical and biochemical changes. Healthy pregnancies are characterized by physiological increases in ACTH, CRH, cortisol, and urinary-free cortisol, making it difficult to distinguish between normal and pathological cortisol elevations. Additionally, dexamethasone suppression testing may be unreliable in pregnant women. Imaging studies may also be inconclusive, particularly in cases of

small corticotroph adenomas, which may go undetected due to the lack of contrast administration or pituitary hyperplasia. Despite these challenges, an accurate diagnosis is critical, as active CS significantly increases maternal and fetal risks (Lindholm et al., 2001).

Given the potential for severe complications, further investigation into the association between CS and pregnancy is essential. The only existing systematic review on this topic focuses on CD and pregnancy and only included studies published up to 2015. Furthermore, a proportional meta-analysis of key maternal and fetal outcomes has not been conducted, which this study aims to address (Caimari et al., 2017).

1.1 Review Question

- a. Does CS in pregnant women increase the risk of adverse maternal and fetal outcomes?
- b. Does pregnancy in women with CS worsen disease control?

2. METHODS

This systematic review will follow the Joanna Briggs Institute methodology for systematic reviews of etiology and will be reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines (Moola et al., 2024; Page et al., 2021). The review protocol has been registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews under registration number CRD42024597682.

2.1 Eligibility Criteria

2.1.1 Inclusion criteria

Observational studies (prospective and retrospective cohorts, case series with at least three participants), regardless of the year of publication, that meet the participants–exposure–outcomes (PEO) structure will be included:

2.1.1.1 Participants (P)

Pregnant women of childbearing age diagnosed with CS before, during, or within 12 months after pregnancy.

2.1.1.2 Exposure (E)

Diagnosis of CD confirmed by two positive initial tests (24-h urinary cortisol, late-night salivary cortisol, or dexamethasone suppression test) in

women diagnosed before pregnancy, elevated serum ACTH levels, confirmation of an ACTH secreting adenoma through pathological analysis after pituitary surgery or post-surgical remission. For patients without pituitary surgery, CD will be diagnosed if plasma ACTH levels exceed 15 pg/mL and at least one of the following criteria is met: petrosal sinus catheterization with a central-peripheral ACTH ratio ≥ 2.0 before or ≥ 3.0 after CRH or desmopressin stimulation, presence of a pituitary adenoma >6 mm on magnetic resonance imaging during a high-dose dexamethasone suppression test, along with ACTH and cortisol responses consistent with CD (Machado et al., 2016).

2.1.1.3 Outcomes (O)

1- Maternal outcomes

- a. Frequency of CS recurrence (clinically and/or biochemically assessed) in women with prior disease control.
- b. Mean 24-h urinary cortisol levels before pregnancy and after delivery.
- c. Frequency of hormonal hypersecretion remission in women without adequate disease control before or during pregnancy.
- d. Incidence of gestational diabetes mellitus and worsening diabetes in pre-existing cases.
- e. Presence of hypertension and/or eclampsia (diagnosed based on blood pressure and presence of at least one preeclampsia complication after the 20th week: proteinuria, thrombocytopenia, liver dysfunction, renal impairment, pulmonary edema, headaches, or visual disturbances).
- f. Frequency of preterm birth.
- g. Frequency of headaches during pregnancy.
- h. Frequency of adverse events related to CS medication use during pregnancy.
- i. Incidence of symptomatic pituitary adenoma growth during pregnancy.
- j. Frequency of adenoma apoplexy during pregnancy.
- k. Lactation frequency.
- l. Frequency of visual disturbances due to pituitary adenoma.
- m. Frequency of spontaneous abortion.
- n. Incidence of thromboembolic events.

2- Fetal and neonatal outcomes

- a. Perinatal mortality, including stillbirth and neonatal death.

- b. Frequency of low birth weight ($<2,500$ g).
- c. Incidence of congenital anomalies.
- d. Frequency of small-for-gestational-age births.
- e. Incidence of fetal macrosomia.

2.1.2 Exclusion criteria

Studies that do not follow the PEO structure will be excluded, along with case-control studies, case reports, and case series with fewer than three participants.

2.2 Search Strategy

A comprehensive search will be conducted across the following electronic databases: Embase, MEDLINE (via PubMed), LILACS (via Virtual Health Library), and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

The search strategy includes indexed terms for CD, CS, and pregnancy. Full search strategies are provided in Appendix A.

All references will be managed using EndNote for citation tracking and duplicate removal. Rayyan QCRI, a free web tool for systematic review screening, will be used for title and abstract selection (Ouzzani et al., 2016). No language or publication year restrictions will be applied.

2.3 Study Selection, Methodological Quality Assessment, and Data Extraction

Two independent reviewers (D.B.B. and G.A.S.) will screen the titles and abstracts of studies retrieved from the search strategy. Studies deemed potentially eligible will be selected for full-text review and assessed against the eligibility criteria. Justifications for excluding studies after full-text review will be presented in a tabular format. Any disagreements will be resolved through discussion or consultation with the project coordinator (V.S.N.N.).

The methodological quality of included studies will be evaluated using the Joanna Briggs Institute risk of bias assessment tool for case series studies. This tool assesses whether inclusion criteria were clearly defined and consistently applied, whether the central health condition was measured reliably in all participants, accuracy and reliability of outcome measurement tools, consistency and accuracy of reported results, identification and consideration

of potential confounders, appropriateness of statistical methods used for data analysis, clarity and detail in result presentation, generalizability of results beyond the studied population, and handling of lost-to-follow-up cases and their potential impact on results (Munn et al., 2020).

Findings from the risk of bias assessment will be presented in narrative form and tables. If applicable, these findings will be incorporated into a sensitivity analysis or meta-analysis. All included studies, regardless of their methodological quality, will undergo data extraction and synthesis whenever possible.

Two reviewers (D.B.B. and G.A.S.) will independently extract data using a standardized form, including extraction details (duration of illness, pre-pregnancy disease control status, age, type of treatment, adenoma classification [macroadenoma vs. microadenoma]), study design (observational type, sample size, follow-up duration), treatment details (use of medications before, during, and after pregnancy), and outcome measures (maternal and fetal outcomes as per eligibility criteria).

Discrepancies in data extraction will be resolved through consensus meetings with the project coordinator (V.S.N.N.) before finalizing the dataset.

2.4 Meta-Analysis

If at least two studies report comparable outcomes, a meta-analysis will be conducted using Stata Statistical Software 18 (StataCorp, College Station, Texas).

To calculate global frequencies of dichotomous outcomes, proportional meta-analyses will be conducted using the “metaprop_one” command, applying a normal random-effects logistic model (Nyaga et al., 2014). The number of events will serve as the numerator, while the number of pregnancies and newborns will be used as the denominator for maternal and fetal outcomes, respectively.

To avoid overestimation of adenoma control and underestimation of tumor growth during pregnancy, the denominator for these outcomes will only include pregnancies in which they were explicitly assessed.

For continuous outcomes, where available, means and standard deviations will be extracted

from primary studies. The effect of exposure will be estimated by calculating the difference in means (before pregnancy vs. after pregnancy) with a 95% CI.

To assess inconsistencies among the included studies, reviewers will visually inspect the forest plots for variations in effect sizes and apply the Higgins' I^2 statistic and the chi-square test. Statistical heterogeneity will be considered significant if $p < 0.10$ for the chi-square test and $I^2 > 50\%$, indicating substantial inconsistency. If heterogeneity is detected, meta-regression will be conducted to explore potential sources of variation. The following covariates will be analyzed: maternal age during pregnancy, year of study publication, use of medications at conception, history of transsphenoidal surgery before pregnancy, incidence of adenoma apoplexy during pregnancy, and prevalence of macroadenomas and macroprolactinomas. The Knapp–Hartung correction will be applied to determine the significance of meta-regression coefficients (Harbord & Higgins, 2008). A predictive interval will be calculated for random-effects models when $I^2 > 30\%$ and at least five studies are included in the meta-analysis. This interval estimates the expected variation in treatment effect across different populations, including future patients (IntHout et al., 2016).

If quantitative synthesis is not feasible, a descriptive synthesis will be provided, supplemented with tables and qualitative analysis.

2.5 Sensitive Analysis

To evaluate the robustness of the findings, sensitivity analyses will be performed based on the risk of bias in the included studies.

Additionally, subgroup analyses will be conducted based on the underlying cause of CS, including CD (pituitary adenoma), ectopic ACTH syndrome, and adrenal-origin CS.

2.6 Quality of Evidence Assessment

For continuous outcomes (before vs. after pregnancy), evidence quality will be assessed using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system. Observational studies are generally classified as low quality. However, if a study demonstrates a large effect size and no identifiable bias, the evidence may be upgraded to moderate or high quality (Guyatt et al., 2011).

2.7 Publication Bias

Conventional tests for publication bias—Egger’s test, Begg’s test, and funnel plots—are primarily designed for comparative data. These tests assume that studies with positive results are more frequently published than those with negative results. Although statistical tests for publication bias can be applied to proportional meta-analyses, there is currently no evidence that proportional data are adequately adjusted for these tests (Barker et al., 2021). Moreover, the assumption that positive results are more frequently published may not hold for proportional data, as there is no standardized definition of a positive outcome in proportional meta-analyses. As a result, these statistical tests are not recommended for this type of analysis. Instead, a qualitative assessment of publication bias (Barker et al., 2021) will be conducted in the present study, following established guidelines.

3. CONCLUSION

Cushing’s syndrome is a rare yet complex disorder with a high risk of complications, particularly in the context of pregnancy. This condition can lead to adverse maternal and fetal outcomes, necessitating careful management and early intervention.

This systematic review aims to analyze the interaction between CS and pregnancy, providing valuable insights into maternal-fetal care in high risk cases.

The findings will contribute to the development of evidence-based care strategies, helping clinicians optimize diagnosis, treatment, and patient outcomes during pregnancy.

DISCLAIMER (ARTIFICIAL INTELLIGENCE)

Authors hereby declare that NO generative AI technologies such as Large Language Models (ChatGPT, COPILOT, etc.) and text-to-image generators have been used during the writing or editing of this manuscript.

ACKNOWLEDGEMENT

This protocol was performed as a result of the Comprehensive Systematic Review Training Program (CSRT), ministered by the Brazilian Center for Evidence-based Healthcare: A JBI Center of Excellence.

FUNDING

Student Gabriela de Abreu Santos is supported by a scientific initiation scholarship from the São Paulo Research Foundation (FAPESP; Grant 2024/03507-3). Additionally, this project was approved under the CNPq Call 09/2022 for Research Productivity Grants (Process No. 309788/202), and it also received funding from FAPESP (Grant 2024/07690-7).

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

- Barker, T. H., Migliavaca, C. B., Stein, C., et al. (2021). Conducting proportional meta-analysis in different types of systematic reviews: A guide for synthesisers of evidence. *BMC Medical Research Methodology*, 21(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01381-z>
- Buescher, M. A., McClamrock, H. D., & Adashi, E. Y. (1992). Cushing syndrome in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 79(1), 130–137.
- Caimari, F., Valassi, E., Garbayo, P., et al. (2017). Cushing’s syndrome and pregnancy outcomes: A systematic review of published cases. *Endocrine*, 55(2), 555–563. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1117-0>
- Glezer, A., Jallad, R. S., Machado, M. C., Fragoso, M. C., & Bronstein, M. D. (2016). Pregnancy and pituitary adenomas. *Minerva Endocrinologica*, 41(3), 341–350.
- Grynberg, M., Salenave, S., Young, J., & Chanson, P. (2010). Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(10), 4518–4525. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2815>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G., et al. (2011). GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—Study limitations (risk of bias). *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4), 407–415. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>

- Harbord, R. M., & Higgins, J. P. T. (2008). Meta-regression in Stata. *The Stata Journal: Promoting Communications on Statistics and Stata*, 8(4), 493–519. <https://doi.org/10.1177/1536867X0800800403>
- IntHout, J., Ioannidis, J. P. A., Rovers, M. M., & Goeman, J. J. (2016). Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open*, 6(7), e010247. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010247>
- Lindholm, J., Juul, S., Jørgensen, J. O. L., et al. (2001). Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study 1. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(1), 117–123. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7093>
- Machado, M. C., Fragoso, M. C. B. V., Moreira, A. C., et al. (2016). Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 60(3), 267–286. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000174>
- Maiter, D. (2016). Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Annales d'Endocrinologie (Paris)*, 77(2), 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.001>
- Molitch, M. E. (2015). Endocrinology in pregnancy: Management of the pregnant patient with a prolactinoma. *European Journal of Endocrinology*, 172(5), R205–R213. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0848>
- Moola, S., Munn, Z., Tufunaru, C., et al. (2024). Systematic reviews of aetiology and risk. In *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-06>
- Munn, Z., Barker, T. H., Moola, S., et al. (2020). Methodological quality of case series studies: An introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evidence Synthesis*, 18(10), 2127–2133.
- Newell-Price, J., Bertagna, X., Grossman, A. B., & Nieman, L. K. (2006). Cushing's syndrome. *The Lancet*, 367(9522), 1605–1617. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68699-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68699-6)
- Nieman, L. K., Biller, B. M., Findling, J. W., et al. (2008). The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 1526–1540.
- Nyaga, V. N., Arbyn, M., & Aerts, M. (2014). Metaprop: A Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Archives of Public Health*, 72(1), 39. <https://doi.org/10.1186/2049-3258-72-39>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Petersenn, S., Christ-Crain, M., Droste, M., et al. (2019). Pituitary disease in pregnancy: Special aspects of diagnosis and treatment? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 79(04), 365–374. <https://doi.org/10.1055/a-0794-7587>
- Tatsi, C., Keil, M., Lyssikatos, C., Belyavskaya, E., Stratakis, C., & Lodish, M. (2018). Incidence of autoimmune and related disorders after resolution of endogenous Cushing syndrome in children. *Hormone and Metabolic Research*, 50(04), 290–295. <https://doi.org/10.1055/s-0044-101144>
- Vilar, L., Freitas, M. da C., Lima, L. H. C., Lyra, R., & Kater, C. E. (2007). Cushing's syndrome in pregnancy: An overview. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51(8), 1293–1302. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000800015>

APPENDIX

Appendix A: Search strategy

PubMed

#1 "Pituitary ACTH Hypersecretion" [Mesh] OR (ACTH Hypersecretion, Pituitary) OR (Hypersecretion, Pituitary ACTH) OR (Cushing Disease, Pituitary) OR (Cushing Diseases, Pituitary) OR (Pituitary Cushing Disease) OR (Pituitary Cushing Diseases) OR (Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorder) OR (Hypercortisolism Disorder, Pituitary-Dependant) OR (Hypercortisolism Disorders, Pituitary-Dependant) OR (Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorder) OR (Pituitary-Dependant Hypercortisolism Disorders) OR (Pituitary-Dependant Cushing Syndrome) OR (Cushing Syndrome, Pituitary-Dependant) OR (Pituitary-Dependant Cushing Syndrome) OR (Pituitary-Dependant Hypercortisolism) OR (Hypercortisolism, Pituitary-Dependant) OR (Hypercortisolisms, Pituitary-Dependant) OR (Pituitary-Dependant Hypercortisolism) OR (Pituitary-Dependant Hypercortisolisms) OR (Cushing Disease) OR (Disease, Cushing) OR (Pituitary Cushing Syndrome) OR (Cushing Syndrome, Pituitary) OR (Inappropriate ACTH Secretion Syndrome) OR (Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion) OR (Adrenocorticotrophic Hormone, Inappropriate Secretion) OR "Cushing Syndrome" [Mesh] OR (Syndrome, Cushing) OR (Cushing's Syndrome) OR (Syndrome, Cushing's) OR (Hypercortisolism) OR ACTH Secreting Pituitary Adenoma OR "ACTH Secreting Pituitary Adenoma" [Mesh] OR (ACTH Secreting Pituitary Adenomas) OR (Pituitary Adenomas, ACTH Secreting) OR (Corticotroph Adenoma) OR (Adenoma, Corticotroph) OR (Adenomas, Corticotroph) OR (Corticotroph Adenomas) OR (Pituitary Corticotropin-Secreting Adenoma) OR (Corticotropin-Secreting Adenoma, Pituitary) OR (Corticotropin-Secreting Adenomas, Pituitary) OR (Pituitary Corticotropin-Secreting Adenoma) OR (Pituitary Corticotropin-Secreting Adenomas) OR (ACTH Producing Pituitary Adenoma) OR (ACTH Producing Pituitary Adenoma) OR (ACTH Producing Pituitary Adenomas, ACTH Producing) OR (Pituitary Adenomas, ACTH Producing) OR (Pituitary Adenoma, ACTH Secreting) OR (Pituitary Adenoma, ACTH Secreting)

#2 "Pregnancy" [Mesh] OR (Pregnancies) OR (Gestation) OR (Pregnant women) OR (Pregnant) OR (Lactating women) OR (Maternal iodine intake) OR (Postpartum) OR (Pregnant patient)

#1 AND #2

EMBASE

#1 "adrenocortical hyperplasia" OR "Cushing's disease" OR "cushing syndrome" OR "acth induced; Cushings disease" OR "itsenko cushing disease" OR "pituitary ACTH hypersecretion" OR "acth secreting adenoma"/exp - ACTH secreting pituitary adenoma OR "ACTH producing adenoma" OR "ACTH producing adenomas" OR "ACTH producing pituitary adenoma" OR "ACTH producing pituitary adenomas" OR "ACTH producing pituitary tumor" OR "ACTH producing pituitary tumors" OR "ACTH producing pituitary tumour" OR "ACTH producing pituitary tumours" OR "ACTH producing tumor" OR "ACTH producing tumors" OR "ACTH producing tumour" OR "ACTH producing tumours" OR "ACTH secreting adenomas" OR "ACTH secreting pituitary adenoma" OR "ACTH secreting pituitary adenomas" OR "ACTH secreting pituitary tumor" OR "ACTH secreting pituitary tumors" OR "ACTH secreting pituitary tumour" OR "ACTH secreting pituitary tumours" OR "ACTH secreting tumor" OR "ACTH secreting tumors" OR "ACTH secreting tumour" OR "ACTH secreting tumours" OR "adrenocorticotrophic hormone secreting adenoma" OR "corticotroph adenoma" OR "corticotroph adenomas" OR "corticotropinoma" OR "corticotropinomas"

#2 "pregnancy"/exp OR "childbearing" OR "childbearing" OR "gestation" OR "gravidity" OR "intrauterine pregnancy" OR "labor presentation" OR "labour presentation" OR "pregnancy maintenance" OR "pregnancy trimesters"

#1 AND #2

Lilacs (BVS)

#1 MH: "Hipersecreção Hipofisária de ACTH" OR (Hipersecreção de ACTH Hipofisária) OR (Hipersecreção de ACTH Pituitária) OR (Hipersecreção Pituitária de ACTH) OR (Doença de Cushing) OR (Síndrome da Secreção Inadequada de ACTH) OR (Secreção Inadequada de Hormônio Adrenocorticotrópico) OR MH:C10.228.140.617.738.250.725\$ OR MH:C19.700.355.800\$

#2 MH: "Síndrome de Cushing" OR MH:C19.053.800.367\$

#3 MH: "Gravidez" OR (Gestação) OR MH: G08.686.784.769

#1 AND #2 AND #3

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of the publisher and/or the editor(s). This publisher and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

© Copyright (2025): Author(s). The licensee is the journal publisher. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Peer-review history:

The peer review history for this paper can be accessed here:

<https://pr.sdiarticle5.com/review-history/136626>

**Apêndice 1: Registro PROSPERO da associação de
Acromegalia e gravidez**

Acromegaly and Pregnancy: a Systematic Review

Diego Bandeira, Vania Nunes-Nogueira, Fernanda Bolfi

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Diego Bandeira, Vania Nunes-Nogueira, Fernanda Bolfi. Acromegaly and Pregnancy: a Systematic Review. PROSPERO 2024 Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42020151416>

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title

Acromegaly and Pregnancy: a Systematic Review

Original language title

English.

Review objectives

The question of this review is how does the association between pregnancy and acromegaly affect the control of the disease and fetal/maternal outcomes?

Keywords

Acromegaly, Pituitary Neoplasms, Pregnancy

SEARCHING AND SCREENING

Searches

The search strategy will aim to locate both published and unpublished studies. An initial limited search of MEDLINE was undertaken to identify articles on the topic. The text words contained in the titles and abstracts of relevant articles, and the index terms used to describe the articles were used to develop a full search strategy for Embase (Elsevier, 1980-2019), MEDLINE (PubMed, 1966-2019), and LILACS (Virtual Health Library, 1982-2019) of Controlled Clinical Trials of the Cochrane Collaboration (CENTRAL - Cochrane).

Study design

This review will consider observational studies including prospective and retrospective cohort studies, case-control studies and case series (at least three participants).

ELIGIBILITY CRITERIA

Condition or domain being studied

Acromegaly is a rare endocrine disease caused by the prolonged secretion of excess growth hormone (GH), which is related to pituitary adenoma in the vast majority of cases. As well as other pituitary lesions, acromegaly is often associated with decreased fertility due to hormonal hypersecretion even as effect of tumor mass, causing destruction of gonadotropin-secreting cells, or by compressing normal gonadotropic cells and the pituitary stem, leading to hyperprolactinemia, anovulation and amenorrhea. However, some women become pregnant, especially those with clinical improvement after treatment for acromegaly or after fertilization therapies.

Population

The review will consider studies that included pregnant women, from 18 years of age.

Intervention(s) or exposure(s)

Acromegaly.

Comparator(s) or control(s)

Before and postpartum.

Context

The review will consider studies that included pregnant women, from 18 years of age, diagnosed with Acromegaly, as according to Endocrine Society guidelines of Acromegaly (elevated serum IGF-1 levels, associated to lack of suppression of GH to $< 1 \mu\text{g/L}$ following documented hyperglycemia during an oral glucose load).

OUTCOMES TO BE ANALYSED

Main outcomes

-- Maternal primary outcomes:

- a) Disease Control (measured by random GH and IGF1)
- b) Preterm birth
- c) Presence of diabetes mellitus (measures by fasting glucose and glucose tolerance test, also known as the oral glucose tolerance test)
- d) Presence of hypertension and/or eclampsia (measured by blood pressure. To diagnose preeclampsia, the patients have high blood pressure and one or more of the following complications after the 20th week of pregnancy: Protein in your urine (proteinuria); a low platelet count; impaired liver function; signs of kidney problems other than protein in the urine; pulmonary edema; new-onset headaches or visual disturbances)

-- Fetal/newborn primary outcomes:

- a) Perinatal mortality (including stillbirth/fetal death and neonatal death)
- b) Low birthweight (less than 2500 g)

Measures of effect

-- Maternal primary outcomes:

- a) Disease Control (measured by random GH and IGF1)
- b) Preterm birth
- c) Presence of diabetes mellitus (measures by fasting glucose and glucose tolerance test, also known as the oral glucose tolerance test)
- d) Presence of hypertension and/or eclampsia (measured by blood pressure. To diagnose preeclampsia, the patients have high blood pressure and one or more of the following complications after the 20th week of pregnancy: Protein in your urine (proteinuria); a low platelet count; impaired liver function; signs of kidney problems other than protein in the urine; pulmonary edema; new-onset headaches or visual disturbances)

-- Fetal/newborn primary outcomes:

- a) Perinatal mortality (including stillbirth/fetal death and neonatal death)
- b) Low birthweight (less than 2500 g)

Additional outcomes

-- Maternal secondary outcomes:

- a) Tumor size before, during and postpartum (measured by Magnetic Resonance Imaging - MRI)
- b) Headache
- c) Maternal adverse effect: acromegaly - pregnancy
- d) Maternal adverse effect: acromegaly - postpartum
- e) Spontaneous miscarriage

-- Fetal/newborn secondary outcomes:

- a) Small-for-gestational age
- b) Congenital anomalies

Measures of effect

-- Maternal secondary outcomes:

- a) Tumor size before, during and postpartum (measured by Magnetic Resonance Imaging - MRI)
- b) Headache
- c) Maternal adverse effect: acromegaly - pregnancy
- d) Maternal adverse effect: acromegaly - postpartum
- e) Spontaneous miscarriage

-- Fetal/newborn secondary outcomes:

- a) Small-for-gestational age
- b) Congenital anomalies

DATA COLLECTION PROCESS**Data extraction (selection and coding)**

Data will be extracted from papers included in the review using the standardized data extraction tools in JBI SUMARI by two independent reviewers. The data extracted will include specific details about the exposure of interest including different exposure categories if applicable, populations, study methods and outcomes or dependent variables of significance to the review question and specific objectives. Any disagreements that arise between the reviewers will be

resolved through discussion, or with a third reviewer. Authors of papers will be contacted to request missing or additional data where required.

Risk of bias (quality) assessment

The quality of evidence will be evaluated according to the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach.

PLANNED DATA SYNTHESIS

Strategy for data synthesis

Regarding maternal outcomes, they will be compared pre and postpartum. Similar outcomes in at least two studies will be plotted in the meta-analysis using System for the Unified Management, Assessment and Review of Information (SUMARI), Joanna Briggs Institute's premier software. For dichotomous data, the relative risk will be calculated with 95% confidence intervals (CIs) as the estimate of the intervention effect. Continuous data will be expressed as means and standard deviation and the differences between means with 95% CIs will be used as an estimate of intervention effect. A random-effects model will be used for the meta-analysis. If quantitative synthesis is not appropriate, a narrative synthesis will be provided. For fetal/newborn outcomes, we will perform a proportional meta-analysis using the Stata software (version 2012, metaprop command).

Analysis of subgroups or subsets

If enough data available, subgroup analysis will be performed according patient characteristic (Tumor size, status of disease control before pregnancy, taking acromegaly pharmacological therapy).

REVIEW AFFILIATION, FUNDING AND PEER REVIEW

Review team members

- Mr Diego Bandeira, Universidade Estadual Paulista (UNESP)\V Botucatu Medical School
- Dr Vania Nunes-Nogueira, Universidade Estadual Paulista (UNESP)\V Botucatu Medical School
- Ms Fernanda Bolfi, Universidade Estadual Paulista (UNESP)\V Botucatu Medical School

Review affiliation

Universidade Estadual Paulista - UNESP / Faculdade de Medicina de Botucatu

Funding source

None

Named contact

Diego Bandeira.

diegobbandeira@gmail.com

TIMELINE OF THE REVIEW

Review timeline

Start date: 10 November 2019. End date: 30 November 2021

Date of first submission to PROSPERO

19 January 2020

Date of registration in PROSPERO

14 July 2020

CURRENT REVIEW STAGE

Publication of review results

The intention is to publish the review once completed. The review will be published in English

Stage of the review at this submission

Review stage	Started	Completed
Pilot work		
Formal searching/study identification		
Screening search results against inclusion criteria	✓	
Data extraction or receipt of IP		
Risk of bias/quality assessment		
Data synthesis		

Review status

The review is currently planned or ongoing.

ADDITIONAL INFORMATION

PROSPERO version history

- Version 1.0 published on 14 Jul 2020

Review conflict of interest

None known

Country

Brazil

Other registration details

The Joanna Briggs Institute

Medical Subject Headings

Acromegaly; Female; Human Growth Hormone; Humans; Pregnancy; Pregnancy Complications

Disclaimer

The content of this record displays the information provided by the review team. PROSPERO does not peer review registration records or endorse their content.

PROSPERO accepts and posts the information provided in good faith; responsibility for record content rests with the review team. The owner of this record has affirmed that the information provided is truthful and that they understand that deliberate provision of inaccurate information may be construed as scientific misconduct.

PROSPERO does not accept any liability for the content provided in this record or for its use. Readers use the information provided in this record at their own risk.

Any enquiries about the record should be referred to the named review contact

**Apêndice 2: Registro PROSPERO da associação de
Prolactinoma e gravidez**

Prolactinoma and Pregnancy: A Systematic Review

Diego Bandeira, Vânia Nunes-Nogueira

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Diego Bandeira, Vânia Nunes-Nogueira. Prolactinoma and Pregnancy: A Systematic Review. PROSPERO 2024 Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42021283757>

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title

Prolactinoma and Pregnancy: A Systematic Review

Review objectives

How does pregnancy in prolactinoma influence the control of prolactinoma and fetal/maternal outcomes?

Keywords

Pituitary Neoplasms, Pregnancy, Prolactinoma

SEARCHING AND SCREENING

Searches

The search strategy will aim to identify both published and unpublished studies. A preliminary search in PubMed was performed to identify articles on the topic. The search strategy including all identified keywords and index terms, will be adapted for each included information source. The reference list of all studies selected for critical appraisal will be screened for additional eligible studies. There are no language and year restrictions.

Study design

This review will consider observational studies including prospective and retrospective cohort studies and case series (at least three participants).

ELIGIBILITY CRITERIA

Condition or domain being studied

Prolactinomas represent the most common secretory pituitary neoplasms, accounting for 57% of all pituitary adenomas. The prevalence is higher in women, with a peak in those aged 16 to 48 years. After the fifth decade of life frequency becomes equal in both genders. The main concern when treating pregnant patients with prolactinomas is tumor enlargement during gestation, particularly in women with macroprolactinomas. To avoid complications, clinicians should consider patients with microprolactinomas separate from those with macroprolactinomas. Furthermore, the length of dopamine agonist treatment before conception; resistance or intolerance to dopamine agonists; and transsphenoidal surgery versus clinical treatment in particular cases, must be assessed.

Even today, Prolactinomas raise doubts about the clinical management, especially in situations as specific as pregnancy. There are still questions about the safety of using some medications in this context, as well as about the best management of complications of the disease in pregnancy, such as mass growth, generating visual disturbances and headache.

Population

The review will consider studies that included pregnant women, over 18 years of age, diagnosed with prolactinoma before or during the first trimester of pregnancy.

Intervention(s) or exposure(s)

The exposure of interest will be prolactinoma on pregnancy outcomes, as well as pregnancy on prolactinoma control. We will consider prolactinoma diagnosis as a single measurement of serum prolactin in patients with pituitary tumors, excluding medication use, renal failure, hypothyroidism, and parasellar tumors.

Comparator(s) or control(s)

Not applicable.

OUTCOMES TO BE ANALYSED

Main outcomes

- a) Prolactinoma control (measured by clinical symptoms, and Magnetic Resonance Imaging (MRI), if necessary)
- b) Preterm birth
- c) Metabolic complication during pregnancy (gestational diabetes, pre eclampsia/eclampsia).
- d) Maternal adverse events related to the use of prolactinoma medications
- e) Death

Fetal/newborn primary outcomes:

- a) Perinatal mortality (including stillbirth/fetal death and neonatal death)
- b) Low birthweight (less than 2500 g)
- c) Congenital malformations

Additional outcomes

Maternal secondary outcomes:

- a) Tumor volume (measured by MRI)
- b) Headache

- c) Spontaneous miscarriage
- d) breastfeeding

Fetal/newborn secondary outcomes:

- a) Small-for-gestational age
- b) Congenital anomalies
- c) Macrosomia

DATA COLLECTION PROCESS

Data extraction (selection and coding)

Data will be extracted from papers included in the review using a standardized data extraction tool by two independent reviewers (DBB and LSA). The extracted data will include specific details about exposure (time of prolactinoma, control status before pregnancy, age, type of treatment, macro or microadenoma), study design, number of patients, and outcome results. Disagreements between reviewers will be resolved through discussion, or by a third reviewer. Authors of papers will be contacted to request missing or additional data, if needed.

Risk of bias (quality) assessment

Eligible studies will be critically appraised by two independent reviewers using standardized critical appraisal instruments from the Joanna Briggs Institute for cohort and case-series studies. Authors of papers will be contacted to request missing or additional data for clarification, if needed. Disagreements will be resolved through discussion, or by a third reviewer. The results of critical appraisal will be reported in narrative form and in tables. All studies, regardless of the results of their methodological quality, will undergo data extraction and synthesis (where possible). If possible, the results of critical appraisal will be incorporated into sensibility analysis on meta-analysis approach.

PLANNED DATA SYNTHESIS

Strategy for data synthesis

Similar outcomes in at least two studies will be plotted in the meta-analysis using the Stata Statistical

Software 17 (Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC). For dichotomous

data, the relative risk will be calculated with 95% confidence intervals (CIs) as the estimate of the

exposure effect. Continuous data will be expressed as means and standard deviation, and the differences

between means with 95% CIs will be used as an estimate of exposure effect. A random-effects model will

be used for meta-analysis. When quantitative synthesis is not appropriate, a narrative synthesis will be performed. For uncontrolled studies, prolactinoma control and tumor size will be compared pre- and postpartum, and frequency of gestational diabetes, hypertension/eclampsia, abortion, preterm birth, and newborn outcomes will be evaluated with proportion meta-analyses. In the presence of evidence synthesis from controlled studies, the quality of the evidence of the

exposure's effect estimate will be assessed according to the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodological guidelines.

Analysis of subgroups or subsets

If enough data available, subgroup analysis will be performed according patient characteristic (Tumor size, status of prolactinoma control before pregnancy, taking prolactinoma pharmacological therapy).

REVIEW AFFILIATION, FUNDING AND PEER REVIEW

Review team members

- Mr Diego Bandeira, Universidade Estadual Paulista - UNESP
- Dr Vânia Nunes-Nogueira, Universidade Estadual Paulista - UNESP

Review affiliation

Universidade Estadual Paulista - UNESP

Funding source

This review did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or

not-for-profit sector.</div>

Named contact

Diego Bandeira. Rua Professor Salvador Benedito Galvao, 1491 - Vila Rodrigues Alves. Botucatu - Sao Paulo. Brazil.
diegobbandeira@gmail.com

TIMELINE OF THE REVIEW

Review timeline

Start date: 01 November 2021. End date: 01 November 2022

Date of first submission to PROSPERO

16 October 2021

Date of registration in PROSPERO

16 November 2021

CURRENT REVIEW STAGE

Publication of review results

The intention is not to publish the review once completed.

Stage of the review at this submission

Review stage	Started	Completed
Pilot work		
Formal searching/study identification	✓	
Screening search results against inclusion criteria		
Data extraction or receipt of IP		
Risk of bias/quality assessment		
Data synthesis		

Review status

The review is currently planned or ongoing.

ADDITIONAL INFORMATION

PROSPERO version history

- Version 1.1 published on 16 Nov 2021
- Version 1.0 published on 16 Nov 2021

Review conflict of interest

None known

Country

Brazil

Other registration details

The Joanna Briggs Institute

Medical Subject Headings

Bromocriptine; Female; Humans; Pituitary Neoplasms; Pregnancy; Prolactinoma

Disclaimer

The content of this record displays the information provided by the review team. PROSPERO does not peer review registration records or endorse their content.

PROSPERO accepts and posts the information provided in good faith; responsibility for record content rests with the review team. The owner of this record has affirmed that the information provided is truthful and that they understand that deliberate provision of inaccurate information may be construed as scientific misconduct.

PROSPERO does not accept any liability for the content provided in this record or for its use. Readers use the information provided in this record at their own risk.

Any enquiries about the record should be referred to the named review contact

**Apêndice 3: Registro PROSPERO da associação de
Síndrome de Cushing e gravidez**

Cushing Syndrome and Pregnancy: A Systematic Review

Diego Barata Bandeira, Vânia dos Santos Nunes-Nogueira, Gabriela de Abreu Santos

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Diego Barata Bandeira, Vânia dos Santos Nunes-Nogueira, Gabriela de Abreu Santos. Cushing Syndrome and Pregnancy: A Systematic Review. PROSPERO 2024 Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024597682>

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title

Cushing Syndrome and Pregnancy: A Systematic Review

Original language title

English

Review objectives

How does pregnancy in patients with Cushing syndrome influence disease control and fetal/maternal outcomes?

Keywords

Pituitary ACTH Hypersecretion, Cushing disease, pituitary neoplasms, pregnancy

SEARCHING AND SCREENING

Searches

Search strategies have been applied to the following electronic health databases: Embase, MEDLINE, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature and Controlled Clinical Trials of the Cochrane Collaboration (Cochrane

Central Register of Controlled Trials).

There will be no date or language restrictions.

Study design

This review will consider observational studies including prospective and retrospective cohort studies, case-control studies, and case series (at least 3 participants).

ELIGIBILITY CRITERIA

Condition or domain being studied

Despite its rarity, pregnancy in patients with Cushing Syndrome (CS) can be problematic due to maternal-fetal complications. Hypercortisolism related to CS potentiates the clinical manifestations already observed in normal pregnancies. Maternal morbidity occurs in 60-70% of cases, mainly due to systemic hypertension, diabetes mellitus, glucose intolerance and heart failure.

Population

This review will consider studies that included pregnant women, over 18 years old, diagnosed with Cushing's syndrome before or during the first trimester of pregnancy.

Intervention(s) or exposure(s)

For the diagnosis of Cushing disease, the following will be considered: confirmation of hypercortisolism through two different and positive initial tests (cortisoluria, nocturnal salivary cortisol, suppression test with 1 mg or 2 mg of dexamethasone), increased serum ACTH levels, associated confirmation of ACTH-secreting adenoma in pathological analysis after pituitary surgery. For patients who have not undergone any pituitary surgery, they will be considered to have CD if the plasma ACTH level is >10 pg/mL and if they meet one of the following criteria: catheterization of the petrosal sinus with a central-peripheral ratio of the plasma level ACTH ≥ 2.0 pg/mL before or ≥ 3.0 pg/mL after CRH testing or desmopressin administration; presence of a pituitary adenoma measuring >6 mm on magnetic resonance imaging during a suppression test with a high dose of dexamethasone and ACTH and cortisol levels after stimulation with CRH or desmopressin consistent with CD

Comparator(s) or control(s)

The patients described in the study will be their own control, through the evaluation carried out. In the discussion of the article, a comparison of the data will be made with the findings in a population of pregnant women without comorbidities.

Context

The inclusion criteria take into account the complications that excessive cortisol production can cause to the patient. During pregnancy, it is important to know whether this may worsen maternal and fetal outcomes.

OUTCOMES TO BE ANALYSED

Main outcomes

This review will consider studies that included the following outcomes:

Maternal outcomes:

- a) Cushing syndrome control
- b) Preterm birth
- c) Presence of gestational diabetes (according to fasting glucose and glucose tolerance test, also known as oral glucose tolerance test)
- d) Presence of hypertension and/or eclampsia (based on blood pressure).
- e) Tumor size before and during pregnancy and postpartum
- f) Headache
- g) Spontaneous miscarriage
- h) Maternal adverse effects for patients in drug therapy for Cushing's syndrome.

Fetal/newborn primary outcomes:

- a) Perinatal mortality (including stillbirth/fetal death and neonatal death)
- b) Low birthweight (less than 2500 g)
- c) Small-for-gestational age
- d) Congenital anomalies
- e) Fetal macrosomia
- f) Small-for-gestational age
- g) Congenital anomalies
- h) Fetal macrosomia

Additional outcomes

none

DATA COLLECTION PROCESS

Data extraction (selection and coding)

Data will be extracted from papers included in the review using a standardized data extraction tool by two independent reviewers. The extracted data will include specific details about exposure, study design, number of patients, and outcome results.

Disagreements between reviewers will be resolved through discussion, or by a third reviewer. Authors of papers will be contacted to request missing or additional data, if needed.

Risk of bias (quality) assessment

Eligible studies will be critically appraised by two independent reviewers at the study level or methodological quality in the review, using standardized critical appraisal instruments from the Joanna Briggs Institute for cohort, cross sectional and case series studies.

Authors of papers will be contacted to request missing or additional data for clarification where required. Any disagreements that arise will be resolved through discussion or by a third reviewer. The results of the critical appraisal will be reported in narrative form and in a table.

All studies, regardless of their methodological quality, will undergo data extraction and synthesis (where possible). If possible, the results of critical appraisal will be incorporated into sensibility analysis using a meta-analysis approach.

PLANNED DATA SYNTHESIS

Strategy for data synthesis

Similar outcomes in at least two studies will be plotted in the meta-analysis using Stata Statistical Software 17 (Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX, USA). In

controlled studies, for dichotomous data, relative risk will be calculated with 95% confidence intervals (CIs) as an estimate of the exposure effect. Continuous data will be expressed as means and standard deviations, and the differences between the means with 95% CIs will be used as an estimate of the exposure effect. A random effect model will be used for the meta-analysis. Narrative synthesis will be provided when quantitative synthesis is not appropriate. In the presence of evidence synthesis from controlled studies, the quality of evidence of the effect of exposure will be assessed according to the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodological guidelines.

Analysis of subgroups or subsets

For non-controlled studies, Cushing syndrome control and tumor size pre- and postpartum will be compared, to calculate the overall frequencies of dichotomous data, proportional meta-analyses will be performed. We will use the updated command “metaprop_one” and fit the logistic normal random effects model to the data. The number of events will be used as the numerator and the number of pregnancies and newborns will be used as the denominator for maternal and fetal outcomes, respectively. In order not to overestimate the control of Cushing syndrome and not to underestimate tumor growth during pregnancy, for these outcomes, we will use as the denominator the number of pregnancies in which these outcomes were evaluated.

REVIEW AFFILIATION, FUNDING AND PEER REVIEW

Review team members

- Mr Diego Barata Bandeira, Universidade Estadual Paulista - UNESP
- Assistant\Associate Professor Vânia dos Santos Nunes-Nogueira, Universidade Estadual Paulista
- Miss Gabriela de Abreu Santos, Universidade Estadual Paulista

Review affiliation

Universidade Estadual Paulista - UNESP

Funding source

FAPESP

Named contact

Diego Barata Bandeira. Av. Prof. Montenegro - Distrito de Rubiao Junior, Botucatu, Sao Paulo, Brazil. Departamento de Clinica Médica. CEP: 18618-687
diegobbandeira@gmail.com

TIMELINE OF THE REVIEW

Review timeline

Start date: 30 October 2024. End date: 31 May 2025

Date of first submission to PROSPERO

06 October 2024

Date of registration in PROSPERO

17 October 2024

CURRENT REVIEW STAGE

Publication of review results

The intention is to publish the review once completed. The review will be published in English

Stage of the review at this submission

Review stage	Started	Completed
Pilot work		
Formal searching/study identification		
Screening search results against inclusion criteria		
Data extraction or receipt of IP		
Risk of bias/quality assessment		
Data synthesis		

Review status

The review is currently planned or ongoing.

ADDITIONAL INFORMATION

PROSPERO version history

- Version 1.1 published on 17 Oct 2024
- Version 1.0 published on 17 Oct 2024

Review conflict of interest

None known

Country

Brazil

Medical Subject Headings

Cushing Syndrome; Female; Humans; Patients; Pregnancy; Pregnancy Complications

Disclaimer

The content of this record displays the information provided by the review team. PROSPERO does not peer review registration records or endorse their content.

PROSPERO accepts and posts the information provided in good faith; responsibility for record content rests with the review team. The owner of this record has affirmed that the information provided is truthful and that they understand that deliberate provision of inaccurate information may be construed as scientific misconduct.

PROSPERO does not accept any liability for the content provided in this record or for its use. Readers use the information provided in this record at their own risk.

Any enquiries about the record should be referred to the named review contact

Apêndice 4: Registro PROSPERO da associação de Adenoma clinicamente não funcionante e gravidez

Clinically non-functioning pituitary adenomas and Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Diego Bandeira, Vania dos Santos Nunes Nogueira

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Diego Bandeira, Vania dos Santos Nunes Nogueira. Clinically non-functioning pituitary adenomas and Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PROSPERO 2024 Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024598697>

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title

Clinically non-functioning pituitary adenomas and Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Original language title

English

Review objectives

Are clinically non-functioning pituitary adenomas in pregnant women associated with worsening adverse maternal and fetal outcomes? Is pregnancy in women with clinically nonfunctioning pituitary adenomas associated with worsening disease control?

Keywords

Non-Functioning Pituitary Adenoma, Pituitary Neoplasms, Pregnancy

SEARCHING AND SCREENING

Searches

A general search strategy was created adaptable to electronic health databases: Embase, MEDLINE (via PubMed), LILACS (via Virtual Health Library), and the Cochrane Collaboration's

Controlled Clinical Trials (CENTRAL - Cochrane).

We also searched for eligible studies in the Trip Medical Database, Scopus, Web of Science, and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.

Study design

Observational studies (prospective and retrospective cohorts and case series with at least three participants)

ELIGIBILITY CRITERIA

Condition or domain being studied

Clinically non-functioning pituitary adenomas (NFPAs) are relatively common neoplasms arising from the adenohypophyseal cells, not associated with clinical or biochemical evidence of pituitary hormone hypersecretion. NFPAs are associated with infertility and can generate symptoms during pregnancy, such as tumor growth causing headaches and vision loss. There are few studies that evaluate the treatment and monitoring of NFPAs during pregnancy. There is a preference for a conservative approach. There are no established tracking algorithms. Furthermore, guidelines are generally based on clinical experience. Therefore, given the possibility of complications, it is essential to evaluate the association between NFPAs and pregnancy.

Population

Pregnant women aged >18 years diagnosed with clinically non-functioning pituitary adenoma before or during the first trimester of pregnancy.

Intervention(s) or exposure(s)

The diagnosis of a clinically non-functioning adenoma will be considered to be the detection of a pituitary adenoma by magnetic resonance imaging of the pituitary, associated with the absence of the clinical characteristics of clinically functioning adenomas, and if the following diagnoses have been excluded: prolactinoma, Cushing's disease, tumor secreting TSH and acromegaly.

Comparator(s) or control(s)

The evaluation of articles will consider the clinical control of patients with NFPAs since before pregnancy. Each pregnant woman will act as her own control. In this way, it will be possible to assess whether the presence of pituitary damage will be associated with worsening or improvement in disease control, during and after pregnancy.

OUTCOMES TO BE ANALYSED

Main outcomes

MATERNAL OUTCOMES:

- a) Frequency of recurrence of the disease assessed clinically or by radiological evaluation in pregnancies from women who were controlled before pregnancy or who were unaware of the diagnosis;
- b) Presence of diabetes mellitus during pregnancy (assessed by fasting glucose and glucose tolerance test, also known as oral glucose tolerance test);
- c) Presence of hypertension and/or eclampsia (assessed by blood pressure, for the diagnosis of pre-eclampsia, the patient must have high blood pressure and at least one of the following

complications after the 20th week of pregnancy: proteinuria, low platelet count, impaired liver function, signs of kidney problems in addition to proteinuria, pulmonary edema, headaches or visual disturbances);

d) Frequency of preterm births;

e) Frequency of headache during pregnancy;

f) Frequency of adverse events associated with the use of any medication to control adenoma during pregnancy;

g) Frequency of symptomatic growth of pituitary adenoma during pregnancy;

h) Frequency of adenoma apoplexy during pregnancy;

i) Frequency of lactation;

j) Frequency of visual changes caused by pituitary adenoma during pregnancy;

k) Frequency of spontaneous abortion;

Additional outcomes

THE FETAL AND NEONATAL OUTCOMES:

a) Frequency of perinatal mortality (including stillbirth, fetal or neonatal death);

b) Frequency of births with low birth weight (less than 2500g);

c) Frequency of congenital anomalies;

d) Frequency of children born small for gestational age;

e) Frequency of fetal macrosomia

DATA COLLECTION PROCESS

Data extraction (selection and coding)

For each selected study, two reviewers (DBB and MSF), independently, will use an extraction form to extract specific details about exposure (length of illness, pre-pregnancy control status, age, type of treatment, macro- or microadenoma), study design, number of patients, use of medications to control adenoma before, during and after pregnancy, outcome results.

In case of disagreements in each of these described stages, there will be consensus meetings with the project coordinator (VSNN) before the final decision is made.

Risk of bias (quality) assessment

The methodological quality of the included studies will be assessed using the JBI risk of bias assessment instrument for case series studies. This instrument assesses: whether the case inclusion criteria were clearly defined and whether they were appropriately applied to the study participants; whether the health condition central to the study was measured in a standardized and reliable way in all participants; whether the outcome of interest was measured accurately using reliable instruments or methods; whether the results were correctly described and consistent between cases, potential confounders that could influence the results were identified; whether the statistical methods used are appropriate for data analysis; if the results are presented in detail and if there is clarity in their presentation; the possibility of generalizing the results to populations other than the one studied was assessed; how the study dealt with cases lost during follow-up and their potential influence on the results.

The results of the critical analyses will be reported in narrative form and in tables. If possible, the results of the risk of bias assessment will be incorporated into the sensitivity analysis or meta-analysis approach. All studies, regardless of their methodological quality results, will undergo data extraction and synthesis (whenever possible).

PLANNED DATA SYNTHESIS

Strategy for data synthesis

Similar results in at least two studies will be plotted in meta-analyses using Stata Statistical Software 18 (Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX, USA).

To calculate the global frequencies of dichotomous outcomes, proportional meta-analyses will be performed using the “metaprop_one” command using the normal random-effects logistic model (24). The number of events will be used as the numerator, and the number of pregnancies and newborns will be used as the denominator for maternal outcomes and fetal outcomes, respectively. To avoid overestimating adenoma control and underestimating tumor growth during pregnancy, the number of pregnancies in which these outcomes were assessed will be used as the denominator for these outcomes. For continuous outcomes, when available, their means and standard deviations will be extracted from primary studies, and as an effect of exposure, the difference in means will be calculated (before pregnancy versus after pregnancy) with a 95% confidence interval.

To determine inconsistencies between the results of included studies, reviewers will visually inspect the forest plots and apply the Higgins statistic (I^2) and the χ^2 test. Statistical heterogeneity will be considered by a p value <0.10 for the χ^2 test and an I^2 value $>50\%$. Meta-regression will be used to explore the causes of inconsistencies.

Analysis of subgroups or subsets

The average age of women during pregnancy, the year of publication of the manuscript, the number of pregnant women using medications at conception, the number of pregnant women who underwent transphenoidal surgery before pregnancy, the number of stroke events during pregnancy and the number of macro and macroprolactinoma will be considered as covariates. The Knapp-Hartung correction will be used to calculate the significance of the meta-regression coefficients (25). The predictive interval will be calculated for random-effects meta-analyses with $I^2 >30\%$ and more than five studies included in the meta-analysis. The predictive interval reflects the variation in the effect of exposure or intervention in different scenarios, including the expected effect on future patients.

REVIEW AFFILIATION, FUNDING AND PEER REVIEW

Review team members

- Mr Diego Bandeira, Universidade Estadual Paulista - UNESP
- Assistant\Associate Professor Vania dos Santos Nunes Nogueira, Universidade Estadual Paulista - UNESP

Review affiliation

Universidade Estadual Paulista - UNESP

Funding source

This project was approved in the CNPq call 09V/2022 - Research Productivity Grants

Named contact

Diego Bandeira. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n - UNESP - Campus de Botucatu - Botucatu/SP - CEP 18618687

diegobbandeira@gmail.com

TIMELINE OF THE REVIEW

Review timeline

Start date: 01 November 2024. End date: 01 May 2025

Date of first submission to PROSPERO

07 October 2024

Date of registration in PROSPERO

18 October 2024

CURRENT REVIEW STAGE

Publication of review results

The intention is to publish the review once completed. The review will be published in English

Stage of the review at this submission

Review stage	Started	Completed
Pilot work		
Formal searching/study identification		
Screening search results against inclusion criteria		
Data extraction or receipt of IP		
Risk of bias/quality assessment		
Data synthesis		

Review status

The review is currently planned or ongoing.

ADDITIONAL INFORMATION

PROSPERO version history

- Version 1.1 published on 18 Oct 2024
- Version 1.0 published on 18 Oct 2024

Review conflict of interest

None known

Country

Brazil

Medical Subject Headings

Female; Fetus; Humans; Pituitary Neoplasms; Pregnancy; Pregnant Women; Prenatal Care

Disclaimer

The content of this record displays the information provided by the review team. PROSPERO does not peer review registration records or endorse their content.

PROSPERO accepts and posts the information provided in good faith; responsibility for record content rests with the review team. The owner of this record has affirmed that the information provided is truthful and that they understand that deliberate provision of inaccurate information may be construed as scientific misconduct.

PROSPERO does not accept any liability for the content provided in this record or for its use. Readers use the information provided in this record at their own risk.

Any enquiries about the record should be referred to the named review contact

**Apêndice 5: Registro PROSPERO da associação de
TSHoma e gravidez**

Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas and Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Diego Bandeira, Vania Nunes-Nogueira

Citation

Diego Bandeira, Vania Nunes-Nogueira. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas and Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis . PROSPERO 2025 CRD420251065843. Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251065843>.

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title

Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas and Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Condition or domain being studied

Thyrotroph Adenoma; Pregnancy ; Pituitary Neoplasm

Thyrotropin-secreting pituitary adenomas (TSHomas) are rare pituitary tumors that can cause hyperthyroidism, and their diagnosis during pregnancy can be challenging due to physiological changes in hormonal levels during pregnancy.

Since the disease is rare, its association with pregnancy is very uncommon and, therefore, there is not enough clinical data to guide the clinician on the appropriate management of this condition during pregnancy.

In addition, it is not known for sure whether the association between pregnancy and TSHOMA can increase the risk of complications for the mother and the conceptus.

Rationale for the review

Thyrotropin-secreting pituitary adenomas (TSHomas) are rare pituitary tumors that can cause hyperthyroidism, and their diagnosis during pregnancy can be challenging due to physiological changes in hormonal levels during pregnancy.

Since the disease is rare, its association with pregnancy is very uncommon and, therefore, there is not enough clinical data to guide the clinician on the appropriate management of this condition during pregnancy.

In addition, it is not known for sure whether the association between pregnancy and TSHOMA can increase the risk of complications for the mother and the conceptus.

Review objectives

Are thyrotropin-secreting pituitary adenomas in pregnant women associated with worsening adverse maternal and fetal outcomes? Is pregnancy in women with thyrotropin-secreting pituitary adenomas associated with worsening disease control?

Keywords

Pituitary adenoma; Pregnancy; Thyrotropin

Country

Brazil

ELIGIBILITY CRITERIA

Population

Included

Pregnant women aged > 18 years diagnosed with Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas before or during the first trimester of pregnancy.

Intervention(s) or exposure(s)

Included

For the diagnosis of TSHomas, the following will be taken into consideration: High concentrations of circulating total or free thyroid hormones in the presence of non-suppressed TSH levels. In interpreting these findings, the possible presence of factors, which potentially interfere with the measurement methods of either thyroid hormones or TSH, must be ruled out. Signs and symptoms of hyperthyroidism are usually mild and frequently masked by those of concomitant hypersecretion of other pituitary hormones (mixed adenomas). MRI of the hypothalamic-pituitary region allows the discovery of macro-adenomas (about 80% of patients) and microadenomas in the anterior pituitary.

Both stimulatory and inhibitory tests should be employed in the differential diagnosis of TSHomas.

Comparator(s) or control(s)

This review does not have any comparators

Study design

Both randomized and nonrandomized study types will be included.

Included

This review will consider observational studies including prospective and retrospective cohort studies and case series (at least three participants).

Excluded

We will exclude case reports and case series with less than 3 participants.

Context

Studies that include the association between pregnancy and TSHomas with a description of maternal and fetal outcomes.

TIMELINE OF THE REVIEW

Date of first submission to PROSPERO

02 June 2025

Review timeline

Start date: 30 June 2025. End date: 30 September 2025.

Date of registration in PROSPERO

02 June 2025

AVAILABILITY OF FULL PROTOCOL

Availability of full protocol

A full protocol has been written but is not available because:

The protocol is in the final editing phase for later publication.

SEARCHING AND SCREENING

Search for unpublished studies

Only published studies will be sought.

Main bibliographic databases that will be searched

The main databases to be searched are *CENTRAL - Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase - Embase via Ovid, Embase.com, LILACS - Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, MEDLINE and PubMed.*

Search language restrictions

There are no language restrictions.

Search date restrictions

There are no search date restrictions.

Other methods of identifying studies

Other studies will be identified by: *searching conference proceedings and searching dissertation and thesis databases.*

Link to search strategy

A full search strategy has been uploaded to PROSPERO. The PDF may be accessed through this link

<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/9bb24f12458239bb169d60fb76cd202d.pdf>.

Selection process

Studies will be screened independently by at least two people (or person/machine combination) with a process to resolve differences.

Other relevant information about searching and screening

None

DATA COLLECTION PROCESS

Data extraction from published articles and reports

Data will be extracted independently by at least two people (or person/machine combination) with a process to resolve differences.

Authors will be asked to provide any required data not available in published reports.

Study risk of bias or quality assessment

Risk of bias will be assessed using:

Eligible studies will be critically appraised by two independent reviewers at the study level or methodological quality in the review using standardized critical appraisal instruments from the Joanna Briggs Institute for cohort, case-control and case series-studies.

Data will be assessed independently by at least two people (or person/machine combination) with a process to resolve differences.

Additional information will be sought from study investigators if required information is unclear or unavailable in the study publications/reports.

Reporting bias assessment

Risk of bias due to missing results will not be assessed

Certainty assessment

Certainty of findings will not be assessed

OUTCOMES TO BE ANALYSED

Main outcomes

1- Main outcomes:

-- Maternal primary outcomes:

- a) Prolactinoma Control (measured by clinical symptoms and MRI, if necessary)
- b) Preterm birth
- c) Metabolic control of complications related to prolactinoma before or during pregnancy.
- d) Maternal adverse events related to the use of medications

-- Fetal/newborn primary outcomes:

- a) Perinatal mortality (including stillbirth/fetal death and neonatal death)
- b) Low birthweight (less than 2500 g)

2 - Additional outcomes:

-- Maternal secondary outcomes:

- a) Tumor size before, during and postpartum (measured by Magnetic Resonance Imaging - MRI)
- b) Headache

- c) Maternal adverse effect: prolactinoma - pregnancy
- d) Maternal adverse effect: prolactinoma - postpartum
- e) Spontaneous miscarriage

-- Fetal/newborn secondary outcomes:

- a) Small-for-gestacional age
- b) Congenital anomalies

Additional outcomes

There are no additional outcomes.

PLANNED DATA SYNTHESIS

Strategy for data synthesis

Similar outcomes in at least two studies will be plotted in the meta-analysis using the Stata Statistical Software 16 (Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC). For dichotomous data, the relative risk will be calculated with 95% confidence intervals (CIs) as the estimate of the intervention effect. Continuous data will be expressed as means and standard deviation, and the differences between means with 95% CIs will be used as an estimate of intervention effect. A random-effects model will be used for the metanalysis. When quantitative synthesis is not appropriate, a narrative synthesis will be provided.

For non-controlled studies, prolactinoma control and tumor size will be compared pre- and postpartum, and frequency of gestational diabetes, hypertension/eclampsia, abortion, preterm birth, and newborn outcomes will be evaluated with proportional meta-analyses. In the presence of evidence synthesis from controlled studies, the quality of the evidence of the exposure's effect estimate will be assessed according to the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodological guidelines.

CURRENT REVIEW STAGE

Stage of the review at this submission

Review stage	Started	Completed
Pilot work	✓	
Formal searching/study identification	✓	
Screening search results against inclusion criteria		
Data extraction or receipt of IPD		
Risk of bias/quality assessment		
Data synthesis		

Review status

The review is currently planned or ongoing.

Publication of review results

Results of the review will be published in English and Portuguese.

REVIEW AFFILIATION, FUNDING AND PEER REVIEW

Review team members

Mr Diego Bandeira (review guarantor and contact) Universidade Estadual Paulista - UNESP. Brazil.

No conflict of interest declared.

Associate Professor Vania Nunes-Nogueira. Universidade Estadual Paulista. Brazil.

No conflict of interest declared.

Named contact

Mr Diego Bandeira (diegobandeira@gmail.com). Universidade Estadual Paulista - UNESP. Brazil.

Review affiliation

Univesidade Estadual Paulista - UNESP

Funding source

Grant number

175193/2024-0

Additional non-commercial funding information

Scientific initiation scholarship from PIBIC -CNPq (Process Number: 175193/2024-0). This project was also approved in the CNPq call 09/2022 - Research Productivity Grants, Process Number: 309788/202, and FAPESP, grant 2024/07690-7.

Additional commercial funding information

There is no commercial financier.

Peer review

All identified citations will be collated and uploaded into the bibliographic software EndNote X9 /2019 and duplicates will be removed. Titles and abstracts will then be screened by two independent reviewers using the free web application Rayyan QCRI. Full texts of selected citations will be assessed in detail against the inclusion criteria by two independent reviewers. Reasons for exclusion of full text studies will be recorded and reported in the systematic review. Disagreements between reviewers at each stage of the study selection process will be resolved through discussion, or by a third reviewer. The results of the search will be reported in full in the final systematic review and presented in a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) 16 flow diagram.

ADDITIONAL INFORMATION

Review conflict of interest

Declared individual interests are recorded under team member details. This review is funded by a commercial organisation.. No additional interests are recorded for this review.

Medical Subject Headings

Pituitary Diseases; Pituitary Neoplasms; Pregnancy; Thyrotropin

SIMILAR REVIEWS

Check for similar records already in PROSPERO

PROSPERO identified a number of existing PROSPERO records that were similar to this one (last check made on 2 June 2025). These are shown below along with the reasons given by that the review team for the reviews being different and/or proceeding.

- Clinically non-functioning pituitary adenomas and Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis [published 17 October 2024] [CRD42024598697]. The review was judged **not to be similar**
- The effectiveness of transsphenoidal surgery in attaining biochemical remission of growth hormone-secreting pituitary adenomas in individuals presenting with cavernous sinus invasion [published 28 February 2024] [CRD42024513978]. The review was judged **not to be similar**
- Predictors of Improved Quality of Life in Patients Undergoing Endoscopic Endonasal surgery for pituitary adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis [published 3 November 2024] [CRD42024604588]. The review was judged **not to be similar**

PROSPERO version history

- [Version 1.0, published 02 Jun 2025](#)

Disclaimer

The content of this record displays the information provided by the review team. PROSPERO does not peer review registration records or endorse their content.

PROSPERO accepts and posts the information provided in good faith; responsibility for record content rests with the review team. The guarantor for this record has affirmed that the information provided is truthful and that they understand that deliberate provision of inaccurate information may be construed as scientific misconduct.

PROSPERO does not accept any liability for the content provided in this record or for its use. Readers use the information provided in this record at their own risk.

Any enquiries about the record should be referred to the named review contact