

*Anke Boeving
Luiz Alencar Borba
Adriane Maria Rodrigues
Elisa Brunner Orichowski
Gilberto Jorge da Paz Filho
Carlos M. Correa dos Santos
César Luiz Boguszewski*

*SEMPR – Serviço de
Endocrinologia e Metabologia do
Hospital de Clínicas da
Universidade Federal do Paraná
(AB, AMR, EBO, GJPF, CMCS
& CLB); Serviço de
Neurocirurgia do Hospital de
Clínicas da Universidade
Federal do Paraná e do Hospital
Evangélico de Curitiba
(LAB), Curitiba, PR.*

*Recebido em 23/11/05
Revisado em 20/02/06
Aceito em 31/03/06*

RESUMO

Avaliamos retrospectivamente os resultados da cirurgia transesfenoidal num grupo de acromegálicos operados por um único neurocirurgião, comparando-os com uma meta-análise cumulativa de 10 séries (1.632 pacientes) publicadas entre 1992-2005. Estudamos 28 pacientes (17M/11F; 44,1 ± 12,7 anos; 27 com macroadenomas, sendo 86% invasivos), acompanhados por 21,4 ± 17,6 meses após a cirurgia; eles foram classificados de acordo com a atividade da acromegalia em: 1) doença controlada (DC): GH basal ou médio < 2,5 ng/ml ou GH nadir no TTOG < 1 ng/ml e IGF-1 normal; 2) não controlada (DNC): GH basal ou médio > 2,5 ng/ml ou nadir no TTOG > 1 ng/ml e IGF-1 elevado; 3) inadequadamente controlada (DIC): GH normal e IGF-1 elevado ou GH elevado e IGF-1 normal. Após a cirurgia, os níveis de GH reduziram de 61,7 ± 101,1 ng/ml para 7,2 ± 13,7 ng/ml (p < 0,001), e os de IGF-1 de 673,1 ± 257,7 ng/ml para 471,2 ± 285 ng/ml (p = 0,01). A taxa de remissão bioquímica foi de 57% (10 pacientes (35,5%) com DC e 6 (21,5%) com DIC), similar àquela obtida na meta-análise de cirurgias de macroadenomas. Sete dos 28 pacientes foram submetidos à re-intervenção (4 operados em outro hospital e 3 pelo nosso neurocirurgião), sendo 5 (71,5%) classificados como DC no pós-operatório. Invasão de seio cavernoso foi mais prevalente nos DNC e DIC, e desvio de haste hipofisária no grupo DNC. A taxa de remissão foi maior nas séries em que apenas um único cirurgião realizou os procedimentos (66% vs. 49%; p < 0,05). Em conclusão, esses dados comprovam que a experiência do neurocirurgião pode aumentar significativamente as taxas de remissão do tratamento cirúrgico da acromegalia, especialmente em tumores maiores e mais invasivos, e que a re-intervenção realizada por cirurgião experiente deve ser considerada nos algoritmos de abordagem terapêutica desta doença. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/5:884-892**)

Descritores: Acromegalia; Tumor hipofisário; Tratamento; Neurocirurgia; Hormônio de crescimento

ABSTRACT

Outcome of Surgical Treatment for Acromegaly Performed by a Single Neurosurgeon and Cumulative Meta-Analysis.

The aim of this retrospective study was to evaluate the results of transsphenoidal surgery in a group of patients with acromegaly who were operated by the same neurosurgeon. Our results were compared to those from a cumulative meta-analysis of 10 series (1,632 patients) published between 1992–2005. We followed 28 patients (17M/11F; 44.1 ± 12.7 yr; 27 with macroadenomas; 86% being invasive) during 21.4 ± 17.6 months after treatment. Patients were classified according to disease activity as follows: 1) controlled (CD): basal or mean GH < 2.5 ng/ml or nadir GH (OGTT) < 1 ng/ml and normal IGF-1; 2) uncontrolled (UCD): basal or mean GH > 2.5 ng/ml or nadir GH > 1 ng/ml and elevated IGF-1; 3) inadequately controlled (ICD): normal GH and elevated IGF-1 or elevated GH and normal IGF-1. After surgery, GH levels decreased from

61.7 ± 101.1 ng/ml to 7.2 ± 13.7 ng/ml ($p < 0.001$) and mean IGF-1 from 673.1 ± 257.7 ng/ml to 471.2 ± 285 ng/ml ($p = 0.01$). Biochemical remission rate was 57% (10 (35.5%) patients with CD and 6 (21.5%) with ICD), similar to the mean remission rate observed in the meta-analysis of surgical outcome of macroadenomas. Seven of 28 patients were submitted to surgical re-intervention (4 had been previously operated elsewhere and 3 by our neurosurgeon), with CD observed in 5 (71.5%) on follow-up. Cavernous sinus invasion was more prevalent in UCD and ICD, whereas infundibular stalk deviation occurred only in patients with UCD. Remission rate was significantly higher in series where all surgical procedures were performed by the same surgeon (66% vs. 49%; $p < 0.05$). Thus, the surgeon's experience significantly improves the surgical outcome in acromegaly, especially in patients harboring large and invasive tumors, and re-intervention performed by an experienced surgeon should be considered in the algorithms for clinical management of this disease. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/5:884-892)

Keywords: Acromegaly; Pituitary neoplasms; Therapeutics; Neurosurgery; Growth hormone

ACROMEGALIA É UMA DOENÇA causada na imensa maioria dos casos por um adenoma hipofisário produtor de hormônio de crescimento (GH) ou somatotropinomas. No momento do diagnóstico, cerca de 80% dos somatotropinomas são macroadenomas (lesões > 10 mm) e somente 20% representam microadenomas (< 10 mm). A hipersecreção tumoral contínua de GH e a conseqüente produção excessiva de IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*, ou fator de crescimento insulina-símile-1) provocam deformidades ósteo-articulares, distúrbios metabólicos, respiratórios e cardiovasculares que resultam em expressiva morbidade e aumento da mortalidade nesta doença (1-3).

Tradicionalmente, a cirurgia transesfenoidal tem sido o tratamento inicial de escolha na maioria dos casos de acromegalia, sendo que as taxas de sucesso terapêutico dependem em grande parte das características do tumor e da experiência do neurocirurgião (1-3). Assim, microadenomas e macroadenomas intraselares não invasivos apresentam uma taxa de cura muito superior à de macroadenomas invasivos, principalmente aqueles com extensão para os seios cavernosos (1-3). Do mesmo modo, cirurgões acostumados com a abordagem terapêutica destes tumores obtêm melhores resultados do que aqueles que apenas esporadicamente realizam cirurgia transesfenoidal (4). Quando apenas um único cirurgião é responsável pelo procedimento na acromegalia, as taxas de cura tendem

a ser superiores às observadas quando diferentes cirurgões de uma mesma equipe atuam (5).

Parâmetros clínicos não são eficazes para o acompanhamento adequado de pacientes com acromegalia (1-3). Assim, após qualquer terapia ter sido instituída, o critério de controle da doença baseia-se nas dosagens séricas de GH e IGF-1. De acordo com as diretrizes atuais (1-3), considera-se a doença controlada quando os níveis de GH e IGF-1 estão normais, e não controlada quando ambos os parâmetros encontram-se alterados. Entre estes extremos, encontram-se os casos em que a doença é dita inadequadamente controlada, ocorrendo discrepância nos resultados das dosagens de GH e IGF-1. Estes critérios são utilizados na prática clínica para monitorização da atividade da doença e avaliação da necessidade de terapia adjuvante combinada.

O objetivo do presente estudo foi avaliar retrospectivamente o resultado do tratamento cirúrgico na acromegalia em uma Unidade de Neuroendocrinologia em que os procedimentos foram realizados exclusivamente por um mesmo cirurgião (L.A.B.), utilizando-se os critérios de atividade de doença atualmente vigentes. Em adição, realizamos uma meta-análise cumulativa dos resultados cirúrgicos obtidos nas principais séries relatadas na literatura.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

De um total de 65 pacientes portadores de acromegalia, acompanhados na Unidade de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, foram selecionados retrospectivamente 28 pacientes [17 homens e 11 mulheres; idade média 44,1 ± 12,7 anos (19 a 67 anos)] submetidos a tratamento cirúrgico pelo mesmo neurocirurgião (L.A.B.), no período de junho de 2000 a junho de 2005. Os 37 pacientes restantes foram excluídos do estudo por terem sido submetidos à cirurgia em outros serviços ou por estarem exclusivamente em tratamento medicamentoso primário. Dos pacientes incluídos na análise, três haviam sido previamente submetidos a um procedimento cirúrgico realizado em outro serviço, e um havia realizado três cirurgias e radioterapia. Cinco pacientes haviam sido tratados primariamente com octreotíde de longa ação (Sandostatin LAR®) por 6 meses a 1 ano, e haviam interrompido a medicação por um período de até 6 meses antes de serem submetidos ao procedimento cirúrgico.

Dosagens laboratoriais

Foram coletados os dados referentes às dosagens laboratoriais basais de GH e IGF-1 e o nadir do GH no TTOG (teste oral de tolerância com 75 gramas de glicose) no período pré-operatório e os últimos exames disponíveis no pós-operatório. Todas as coletas foram realizadas com um período de jejum correspondente a 12 horas. Nos casos de pacientes em que houve necessidade de alguma terapia de substituição hormonal no período pós-operatório, foram considerados válidos para a análise os resultados de GH e IGF-1, desde que os pacientes apresentassem níveis hormonais mantidos dentro dos limites de normalidade, antes e durante a realização do estudo. Quando houve necessidade de terapia adjuvante no tratamento da acromegalia, considerou-se para análise os últimos valores de GH e IGF-1 antes do início da terapia. Três pacientes apresentaram persistência da doença após a primeira cirurgia e foram submetidos a uma segunda intervenção realizada pelo mesmo cirurgião. Nestes casos, considerou-se para análise os valores obtidos após a segunda cirurgia.

As dosagens de GH e IGF-1 foram realizadas de acordo com a rotina de atendimento e os métodos variaram conforme o laboratório onde as amostras foram processadas. Assim, o GH foi dosado pelos métodos de quimioluminescência e imunorradiométrico, enquanto os valores de IGF-1 foram determinados através de radioimunoensaio, quimioluminescência e imunorradiometria. As faixas de referência de normalidade do IGF-1 para sexo e idade foram consideradas de acordo com o método de análise e as informações do fabricante. Foi realizado o cálculo da porcentagem de IGF-1 acima do limite superior da normalidade para sexo e idade (ULNR-IGF-1%). Para fins de padronização, foi calculado o desvio-padrão (DP) do IGF-1, expresso em ng/ml, sendo que escores entre -2 DP e +2 DP foram considerados normais. Em 2 pacientes, os resultados do IGF-1 estavam expressos em mUI/l e, nestes casos, o cálculo do desvio-padrão não pode ser realizado. Para cálculo do desvio-padrão utilizou-se a fórmula (6):

Homens, 18 a 28 anos: IGF-1 DP=

$$\frac{\log(\text{IGF-1}) - 3,59686 + 0,07981 \times \text{idade} - 0,001212 \times (\text{idade})^2}{0,24928 - 0,01419 \times \text{idade} + 0,0003595 \times (\text{idade})^2}$$

Mulheres, 18 a 28 anos: IGF-1 DP=

$$\frac{\log(\text{IGF-1}) - 3,64235 + 0,08376 \times \text{idade} - 0,001294 \times (\text{idade})^2}{0,21944 - 0,01178 \times \text{idade} + 0,0003119 \times (\text{idade})^2}$$

Homens e mulheres, 29 a 70 anos: IGF-1 DP=

$$\frac{\log(\text{IGF-1}) - 2,36031 + 0,002393 \times \text{idade}}{0,137825 + 0,0001846 \times \text{idade}}$$

Imagem

Foram avaliadas as características pré-operatórias dos tumores hipofisários com relação ao tamanho tumoral, invasão de seio cavernoso, invasão para-selar, invasão supra-selar e desvio da haste hipofisária através de ressonância magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (TAC) em 21 dos 28 pacientes. Em 7 pacientes, nenhum exame de imagem pré-operatório encontrava-se disponível para análise.

Crítérios de atividade da doença

Conforme os critérios de controle da doença estabelecidos pelo "Consenso de Cura para Acromegalia" (1), os pacientes foram classificados como portadores de doença controlada (DC, grupo 1), inadequadamente controlada (DIC, grupo 2) ou não controlada (DNC, grupo 3). A definição de DC foi a presença de GH basal ou médio < 2,5 ng/ml ou GH nadir no TTOG < 1 ng/ml e IGF-1 normal; DNC foi definida como doença clinicamente ativa com GH basal ou médio > 2,5 ng/ml, GH nadir no TTOG > 1 ng/ml e IGF-1 elevado para idade e sexo; e DIC foi definida na vigência de discrepância entre os níveis de GH e IGF-1, sendo um parâmetro normal e outro alterado. Este último grupo foi sub-dividido em grupo 2A (GH normal e IGF-1 elevado) e grupo 2B (GH elevado e IGF-1 normal). Além dos valores absolutos de IGF-1, os escores de IGF-1 DP também foram utilizados para avaliação da atividade da doença.

Análise estatística

Os dados foram analisados através do programa STATISTICA for Windows (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Os resultados foram apresentados como média ± desvio-padrão, mediana e valores mínimos e máximos. As análises entre os grupos foram realizadas através do *t*-test para amostras independentes quando a distribuição era normal, ou pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney para amostras independentes de distribuição não normal. Para variáveis categóricas foi empregado o teste qui-quadrado. O nível de significância estatística considerado foi de 5% (*p* < 0,05).

Meta-análise

Foi realizada uma pesquisa na literatura, através do PubMed, onde foram pré-selecionados todos os estudos que avaliaram os resultados do tratamento cirúrgico da acromegalia, publicados no período de 1992 a 2005. Das 1.555 referências listadas, foram selecionados 10 estudos (4,8-16) que apresentavam as características da população estudada (idade, tamanho tumoral e taxa de invasão tumoral, a qual foi definida

pela presença de extensão supra-selar, para-selar, e/ou invasão de seio cavernoso), os critérios utilizados para definição de cura cirúrgica, o número de neurocirurgiões envolvidos, a porcentagem de remissão total e a porcentagem de remissão de acordo com o tamanho tumoral.

RESULTADOS

Dos 28 pacientes incluídos no estudo, 27 (96,4%) apresentavam um macroadenoma hipofisário. Dentre os 21 pacientes com um exame de imagem pré-operatório disponível (RNM ou TAC), detectou-se invasão de seio cavernoso em 33,3%; extensão supra-selar em 57,1%; invasão para-selar em 38% e desvio da haste hipofisária em 42,8%. Três pacientes apresentavam simultaneamente as quatro características acima descritas.

O tempo médio de acompanhamento após a cirurgia foi de $21,4 \pm 17,6$ meses (mediana: 16,5 meses; 1 a 51 meses). A média do GH basal no período pré-operatório foi de $61,7 \pm 101,1$ ng/ml (mediana: 38,6 ng/ml; 0,6 a 521,7 ng/ml) havendo redução para $7,2 \pm 13,7$ ng/ml (mediana: 3,3 ng/ml; 0,06 a 67,9 ng/ml) no pós-operatório ($p < 0,001$). Após a cirurgia, 14 pacientes (50%) apresentaram GH basal $< 2,5$ ng/ml, sendo 2 com GH entre 1 e 2,5 ng/ml, 8 com GH basal $< 1,0$ ng/ml e apenas 2 com GH basal $< 0,5$ ng/ml.

De forma semelhante, os valores médios de IGF-1 reduziram de $673,1 \pm 257,7$ ng/ml (mediana: 675 ng/ml; 196,4 a 1023 ng/ml) para $471,2 \pm 285$ ng/ml (mediana: 445,9 ng/ml; 37 a 984,5 ng/ml) após a cirurgia ($p = 0,01$). Na avaliação pós-operatória, 12 (42,9%) pacientes apresentaram valores absolutos de IGF-1 dentro da normalidade para sexo e idade.

A porcentagem de IGF-1 acima do limite superior da normalidade para sexo e idade (ULNR-IGF-1%) sofreu uma redução média de $61,1 \pm 111,6\%$ após a cirurgia, sendo que a média pré-operatória foi de $111,7 \pm 82,9\%$ e a média pós-operatória de $34,6 \pm 88,2\%$.

Antes do procedimento cirúrgico, a média do escore de IGF-1 foi de $+3,61 \pm 1,41$ DP (mediana: $+3,93$ DP; $+0,48$ DP a $+5,08$ DP). Quatro pacientes apresentavam escores de IGF-1 entre -2 DP e +2 DP, sendo que 3 haviam sido submetidos a tratamento medicamentoso primário (Sandostatin LAR®) e uma paciente apresentava quadro clínico característico de acromegalia, com GH basal igual a 24,8 ng/ml, IGF-1 de 196,4 ng/ml (78 a 258 ng/ml), escore de IGF-1 $+0,52$ DP e um macroadenoma hipofisário. No pós-

operatório, a média do escore de IGF-1 foi de $+2,07 \pm 2,37$ DP (mediana: $+2,38$ DP; $-4,24$ DP a $+5,02$ DP), com 40% dos pacientes apresentando um escore $< +2$ DP. Dois pacientes apresentaram escore < -2 DP, sugestivo de deficiência de GH.

Dentre os 7 pacientes submetidos à re-intervenção cirúrgica, 4 haviam sido previamente submetidos à cirurgia em outro hospital e 3 foram submetidos a uma segunda cirurgia realizada pelo nosso neurocirurgião. Nestes casos, 5 (71,5%) pacientes foram classificados como DC no seguimento pós-operatório, apresentando GH $< 2,5$ ng/ml, valor absoluto de IGF-1 normal e escore de IGF-1 $< +2$ DP.

Após os procedimentos cirúrgicos os pacientes foram classificados de acordo com os valores absolutos de GH e IGF-1 ou escores de IGF-1 em 3 grupos (figura 1). Considerando como normal os escores de IGF-1 entre -2 DP e +2 DP, observa-se que 2 pacientes foram classificados como portadores de escores de IGF-1 normais mesmo com valores absolutos de IGF-1 que ultrapassaram o limite superior de referência de normalidade para idade e sexo.

A tabela 1 apresenta os resultados das cirurgias de acordo com os "Critérios de Cura para Acromegalia" (1). A taxa de remissão bioquímica foi de 57%, sendo 10 pacientes (35,5%) com DC e 6 (21,5%) com DIC. Deste último grupo, quatro pacientes apresen-

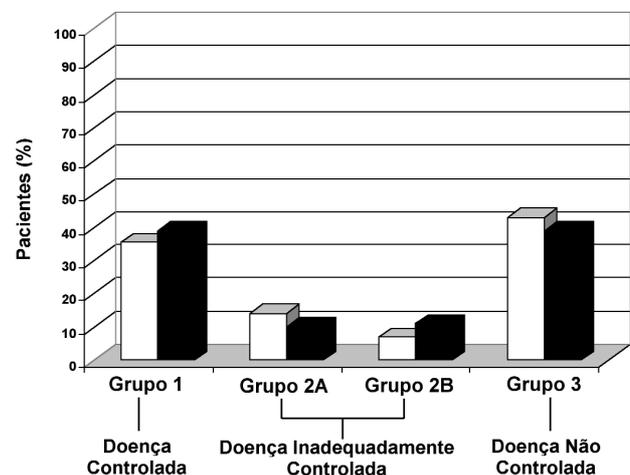


Figura 1. Classificação dos resultados das cirurgias em pacientes portadores de acromegalia. Grupo 1: pacientes com doença controlada (GH basal $< 2,5$ ng/ml, IGF-1 normal); Grupo 2: pacientes com doença inadequadamente controlada, sendo 2A com GH $< 2,5$ ng/ml e IGF-1 elevado e grupo 2B com GH basal $> 2,5$ ng/ml e IGF-1 normal; Grupo 3: pacientes com doença não controlada (GH basal $> 2,5$ ng/ml e IGF-1 elevado). As colunas brancas referem-se a valores absolutos de GH e IGF-1, enquanto as colunas pretas referem-se aos valores absolutos de GH e escores de IGF-1.

Tabela 1. Características clínicas, bioquímicas e radiológicas pré-operatórias nos 3 grupos classificados de acordo com os critérios de atividade da acromegalia (n= 28).

	Doença Controlada (n= 10)	Doença Inadequadamente Controlada (n= 6)	Doença Não Controlada (n= 12)
Idade na cirurgia (anos)	50,2 ± 11,2	37,6 ± 10,7	42,4 ± 13,4
Tempo de acompanhamento (meses)	21,4 ± 18,3	26 ± 18*	19,1 ± 17,9
GH pré-operatório (ng/ml)	50,2 ± 46,7	16,5 ± 14,9	89 ± 140,4
IGF-1 pré-operatório (ng/ml)	587,7 ± 305,6	607,6 ± 209,3	704 ± 314,7
ULNR - IGF-1% (%)†	137 ± 61,3	89 ± 76,6	103,5 ± 99,9
IGF-1 DP pré-operatório	3,9 ± 0,8	3,3 ± 1,3	3,5 ± 1,7
Invasão seio cavernoso (a)	0%	50%*	71,4%*
Invasão supra-selar (b)	66,6%	50%	57,1%
Invasão para-selar (c)	37,5%	50%	42,8%
Desvio de haste hipofisária (d)	25%	50%	71,4%*
a+b+c	0%	25%	28,5%*

* p < 0,05 em relação ao grupo com Doença Controlada

† ULNR - IGF-1%: porcentagem de IGF-1 acima do limite superior da normalidade para sexo e idade

taram valores de GH < 2,5 ng/ml e IGF-1 elevado, e dois pacientes apresentaram GH > 2,5 ng/ml e IGF-1 normal. Doze (43%) pacientes evoluíram com DNC, apresentando tanto GH como IGF-1 alterados.

Avaliando-se os exames de imagem pré-operatórios, o grupo classificado como DIC apresentou uma taxa de invasão de seio cavernoso significativamente maior que o grupo classificado como DC (p= 0,01). Da mesma forma, o grupo com DNC também apresentou uma maior prevalência de invasão de seio cavernoso (p= 0,02), além de uma maior taxa de desvio de haste hipofisária (p= 0,02) e do somatório das 3 características de invasividade tumoral avaliadas (p= 0,04) em relação ao grupo com DC. Apesar dos valores de GH e IGF-1 pré-operatórios mostrarem uma tendência a serem mais elevados no grupo posteriormente classificado como DNC, estes dados não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa (p= 0,46 e p= 0,85; respectivamente).

Todos os 12 pacientes classificados como DNC necessitaram de terapia adjuvante com octreotida de longa ação (Sandostatin LAR®) no seguimento pós-operatório. Dentre os 6 pacientes classificados como DIC, 5 mantiveram-se assintomáticos e nenhuma terapia adjuvante foi iniciada durante o período de avaliação. Em apenas um caso houve indicação de uso de octreotida de longa ação (Sandostatin LAR®).

Em relação às complicações pós-operatórias imediatas, 2 pacientes cursaram com diabetes insipidus transitório, 2 com um processo infeccioso local e 1 paciente apresentou crises convulsivas. Sete pacientes evoluíram com deficiências permanentes de hormônios hipofisários, sendo quatro com múltiplas deficiências.

Meta-análise

O estudo retrospectivo descrito neste artigo e mais 10 estudos selecionados da literatura foram analisados de forma cumulativa (tabela 2). No total, 1.632 pacientes portadores de acromegalia e submetidos a tratamento cirúrgico foram avaliados, apresentando uma idade média de 44,9 anos no momento da cirurgia (4,8-16).

Dados referentes ao tamanho tumoral foram obtidos de 9 estudos, sendo que os macroadenomas hipofisários foram os mais prevalentes em todas as séries com uma taxa média de 77,8% (n= 1145; 66 a 96%) (4,9-14,16). Nossa série foi a que apresentou a maior taxa de macroadenomas (96,4%). Em 8 estudos analisados, 395 pacientes (30,2%) apresentavam algum grau de invasividade tumoral, variando de 21 a 86% (4,9,11-14,16).

Apesar de não haver uma padronização nos critérios de remissão bioquímica entre os diversos estudos, a taxa média de remissão foi de 61,8% (n= 982; 42 a 76%). Oito estudos apresentavam a porcentagem de remissão exclusiva dos pacientes com macroadenoma hipofisário e, neste caso, o valor médio foi de 57,3% (n= 634; 23 a 75%) (4,8-11,13,14,16). Por sua vez, a taxa de remissão cirúrgica dos microadenomas foi relatada em 7 estudos, com uma média de 80,5% (n= 247; 71 a 100%) (4,9-11,13,14,16).

Quando a taxa de remissão foi analisada de acordo com o número de neurocirurgias envolvidas no estudo, observamos que os procedimentos realizados por um único e experiente neurocirurgião (4,9,11,14,15) relacionaram-se com uma taxa global significativamente maior de remissão bioquímica pós-operatória do que os procedimentos realizados por uma equipe cirúrgica (69,2 vs. 56%; p < 0,05) (8,10,12,13,16). Avaliando-se exclusivamente as

Tabela 2. Meta-análise cumulativa dos resultados do tratamento cirúrgico da acromegalia.

	Casos	Macro	Invasão	Crítérios de remissão bioquímica	Cirurgião	Remissão Macro	Remissão Total
Sheaves e cols. 1996 (8)	100	N/A	N/A	GH médio < 5 mU/L	Equipe	23%	42%
Abosch e cols. 1998 (9)	254	93%	23%	GH < 5 ng/ml	Único	75%	76%
Swearingen e cols. 1998 (10)	162	80%	N/A	GH < 2,5 ng/ml, GH nadir < 2 ng/ml ou IGF-1 normal	Equipe	48%	57%
Ahmed e cols. 1999 (11)	139	75%	43%	GH médio < 5 mU/L ou GH nadir < 2 mU/L	Único	60%	68%
Gittoes e cols. 1999 (4)	66	67%	57%	GH < 5 um/L ou GH nadir < 2 mU/L	Único	52%	64%
Kreutzer e cols. 2001 (12)	57	66,7%	53,6%	GH nadir < 1 ug/L	Equipe	N/A**	70,2%
Beauregard e cols. 2003 (13)	103	79%	37%	GH < 2,5 ug/L ou GH nadir < 1 ug/L ou IGF-1 normal	Equipe	47%	52%
Biermasz e cols. 2004 (14)	164	78%	21%	GH médio < 5 mU/L, GH nadir < 2,5 mU/L e IGF-1 normal	Único	62%	66%
Serri e cols. 2004 (15)	53	N/A	N/A	IGF-1 normal	Único	N/A**	64%
Nomikos e cols. 2005 (16)	506	71,9%	27%	GH < 2,5 ug/L, GH nadir < 1 ug/L, IGF-1 normal	Equipe	50%	57,3%
Boeving e cols. 2006	28	96,4%	85,7%	GH < 2,5 ng/ml ou GH nadir < 1 ng/ml ou IGF-1 normal	Único	55,5%	57%

N/A = Não Avaliado

cirurgias de macroadenomas hipofisários, também houve diferença estatística entre os procedimentos realizados por um único cirurgião ou uma equipe cirúrgica (66 vs. 49%; $p < 0,05$). Não houve diferença estatística referente aos resultados da cirurgia nos pacientes com microadenomas (83,6% para um único cirurgião vs. 78,6% para equipe).

DISCUSSÃO

Os principais objetivos do tratamento da acromegalia incluem a normalização da secreção de GH e IGF-1, o controle do crescimento tumoral, a preservação da função hipofisária, a resolução total ou parcial das comorbidades e a reversão do aumento da mortalidade (1-3). A cirurgia transesfenoidal têm sido um dos instrumentos empregados na busca de tais objetivos, sugerindo-se que seus resultados dependam principalmente das características dos somatotropinomas e da experiência do cirurgião com o procedimento (1-3).

Piores resultados cirúrgicos têm sido relacionados com macroadenomas, especialmente aqueles que se estendem para fora da sela túrcica e invadem estruturas adjacentes. Avaliando os pacientes com acromegalia portadores de macroadenomas hipofisários, nossa meta-análise cumulativa de dez séries da literatura demonstrou uma taxa média de remissão bioquímica

de 57,3% (23 a 75%) (4,8-16). Embora a nossa casuística apresente o menor número de pacientes entre todas as séries, ela se caracteriza por tumores mais agressivos, com a mais alta taxa de macroadenomas e a mais alta prevalência de invasão tumoral. Ainda assim, considerando a normalização do GH ou IGF-1, nossa taxa de remissão bioquímica pós-operatória com um único cirurgião realizando os procedimentos nos macroadenomas foi de 55,5%, similar à média da meta-análise cumulativa. A presença de invasão de seio cavernoso e o desvio de haste hipofisária foram fatores que, isoladamente, estiveram associados com menores chances de cura cirúrgica no nosso estudo.

Níveis pré-operatórios muito elevados de GH também têm sido implicados com insucesso do tratamento cirúrgico na acromegalia (17). Em nosso estudo, os pacientes classificados como portadores de DNC demonstraram uma tendência a valores pré-operatórios mais elevados de GH e IGF-1 do que os pacientes posteriormente classificados como portadores de DC, porém, provavelmente devido ao reduzido número de pacientes em cada grupo e ao elevado desvio-padrão das amostras, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa.

No presente estudo, optamos por publicar os resultados do tratamento cirúrgico na acromegalia analisando apenas os procedimentos realizados por um único cirurgião que entre 2000–2005 realizou todos

os procedimentos da nossa Unidade de Neuroendocrinologia, uma vez que a experiência é reconhecida por um fator que influencia os resultados (1,2). De acordo com as diretrizes para o tratamento da acromegalia, a “experiência cirúrgica” é definida com base nos seguintes critérios: publicação dos resultados cirúrgicos em revistas indexadas contendo avaliação cirúrgica, bioquímica e seguimento adequado dos pacientes; treinamento em pelo menos 100 casos de cirurgia hipofisária e realização de pelo menos 25 cirurgias hipofisárias por ano (1,2). Nossa meta-análise cumulativa demonstrou uma diferença estatisticamente significativa na obtenção de resultados mais favoráveis nos casos de macroadenomas, quando o procedimento é realizado por um único e experiente cirurgião (4,9,11,14,15), em comparação com as séries em que atuaram vários cirurgiões de uma equipe (8,10,12,13,16).

A experiência do neurocirurgião também é um fator importante quando uma re-intervenção é considerada nos casos de insucesso numa primeira abordagem cirúrgica. No presente estudo, de um total de 4 pacientes que permaneceram com doença em atividade após terem sido submetidos à abordagem cirúrgica em outro serviço, três evoluíram com remissão bioquímica após a re-intervenção pelo nosso cirurgião. Da mesma forma, nossa série inclui três pacientes que não obtiveram controle da doença após uma primeira cirurgia na nossa Unidade, sendo que dois obtiveram remissão bioquímica após re-intervenção pelo mesmo cirurgião com ressecção da massa tumoral residual.

Os critérios laboratoriais de remissão bioquímica da acromegalia vêm sofrendo mudanças ao longo dos anos em consequência dos ensaios mais sensíveis para dosagens de GH e IGF-1 e dos estudos epidemiológicos que relacionam a redução da morbi-mortalidade na doença com valores cada vez mais baixos de GH (18). Ao longo dos anos, diferentes critérios de remissão bioquímica para a acromegalia foram adotados nas séries publicadas na literatura, dificultando uma comparação direta entre elas. Apesar disto, a interpretação de nossa meta-análise cumulativa resultou numa taxa média de remissão bioquímica de 61,8% (42 a 82,5%). No nosso grupo de pacientes obtivemos uma taxa de remissão bioquímica de 57%, quando os critérios adotados foram GH basal < 2,5 ng/ml, GH nadir no TTOG < 1 ng/ml, IGF-1 normal para idade e sexo ou escore de IGF-1 menor que 2 DP. Este total, entretanto, inclui seis pacientes (21,4% da amostra) que, de acordo com os novos critérios, são classificados como portadores de DIC, por apresentarem discrepância entre os níveis de GH e IGF-1.

Durante o seguimento pós-operatório na acromegalia, cerca de 1/3 dos pacientes podem apresentar níveis séricos de GH e IGF-1 discrepantes (2). A maior parte dos casos envolve valores normais de GH associados a níveis elevados de IGF-1, sendo o inverso menos freqüente. Não há consenso se estes pacientes apresentam maior morbi-mortalidade e, conseqüentemente, necessitam tratamento adjuvante para evitar riscos potenciais de uma doença em atividade. Num estudo recentemente publicado, Damjanovic e cols. (19) avaliaram transversalmente um grupo de acromegálicos com DIC com relação ao índice cardíaco, a resistência insulínica e a composição corporal. Não foram observadas diferenças significativas nestes parâmetros em comparação com o grupo de pacientes com DC, porém em ambos os grupos as variáveis avaliadas eram bastante distintas do grupo de pacientes com DNC. Os autores concluíram que pacientes com DIC, isto é, com níveis discrepantes de GH e IGF-1, apresentam características similares aos pacientes com DC. Destacamos que, na nossa série, em 5 de 6 casos com DIC julgamos desnecessária a instituição de tratamento adjuvante, uma vez que estes pacientes mantiveram-se assintomáticos, sem co-morbidades significativas e sem lesão tumoral residual evidente no exame de imagem.

Na última década, vários estudos têm comprovado que níveis de GH menores que 2,5 ng/ml estão associados com normalização das taxas de mortalidade na acromegalia (9,10,13,17,20-23). Por outro lado, não tem havido consenso sobre a influência de níveis normais de IGF-1 sobre as taxas de mortalidade. Alguns (10,13,23) estudos epidemiológicos, porém não todos (17), têm sugerido que a obtenção de níveis séricos normais de IGF-1 relacionam-se com redução das taxas de mortalidade. Tecnicamente, a dosagem de IGF-1 sofre influência de uma série de fatores, como a presença de resíduos de IGF-BPs no soro, a especificidade variável do anticorpo utilizado, a qualidade do material de referência e o tipo de ensaio empregado, o que resulta em grande variabilidade intra e inter-ensaio (24). Além disso, os valores de IGF-1 mudam significativamente com a idade, sexo, fatores nutricionais e hormonais, tornando bastante complexa a determinação de valores normais de IGF-1 (25). Isto foi bem caracterizado num estudo recente de Milani e cols. (26), onde foram realizadas duas dosagens de IGF-1 num intervalo de duas semanas em 84 voluntários saudáveis, com uma variação de -36% até + 38% entre a primeira e a segunda dosagens, e uma diferença significativa entre as médias obtidas nas duas aferições. Conseqüentemente, o cálculo do escore de IGF-1

talvez seja mais útil do que os valores absolutos de IGF-1 para uso clínico na deficiência de GH e acromegalia (27). Neste estudo, utilizando a fórmula publicada por Gillberg e cols. (6), detectamos 2 pacientes que apresentaram um escore de IGF-1 entre -2 e +2 DP, considerado normal apesar de valores absolutos de IGF-1 elevados para sexo e idade.

Na nossa casuística, cinco (17,8%) pacientes apresentaram alguma complicação pós-operatória imediata, a maioria transitória e sem qualquer morbidade permanente. No seguimento, a prevalência de hipopituitarismo necessitando terapia de reposição hormonal ocorreu em 7 (25%) dos nossos pacientes, sendo que a literatura apresenta incidências variáveis podendo chegar a até 20% (28). Esta grande variabilidade entre os estudos deve-se principalmente à diferença no tamanho e grau de invasão dos tumores, embora em muitos casos relatados os pacientes já pudessem apresentar alguma disfunção hipofisária pré-operatória que não havia sido corretamente pesquisada e diagnosticada.

Nos casos em que a doença permanece em atividade após o tratamento cirúrgico, as opções atuais de terapia adjuvante incluem a radioterapia e os tratamentos medicamentosos como a cabergolina, os análogos da somatostatina e os antagonistas do receptor de GH (1-3,29). O emprego da radioterapia convencional é limitado devido às taxas baixas de controle da doença associadas a um significativo número de complicações. Abordagens como a radioterapia estereotáxica e a radiocirurgia podem ser mais vantajosas que a radioterapia convencional, mas o acesso a elas é ainda bastante limitado em nosso meio.

A terapia medicamentosa com análogos da somatostatina, e em casos selecionados com cabergolina ou antagonistas do receptor do GH, é atualmente a principal arma no tratamento adjuvante da acromegalia, apresentando elevadas taxas de remissão bioquímica. Entretanto, é importante considerar que o custo destas terapias é extremamente elevado e que o tratamento deve ser prolongado por toda a vida. Desta forma, a cirurgia transesfenoidal se mostra como o tratamento com potencial curativo de melhor custo-benefício na acromegalia, especialmente quando realizada por neurocirurgiões experientes, em serviços que apresentem elevadas taxas de remissão bioquímica, reduzindo a necessidade de terapia adjuvante no acompanhamento pós-operatório.

Os resultados apresentados em nosso estudo e na meta-análise cumulativa suportam o papel fundamental de um neurocirurgião experiente no tratamento cirúrgico da acromegalia, demonstrando um aumento significativo nas taxa de remissão, particular-

mente em tumores maiores e mais invasivos. Da mesma forma, a obtenção de melhores resultados pode ser alcançada quando uma re-intervenção cirúrgica é realizada por neurocirurgião experiente, devendo esta ser considerada nos algoritmos de abordagem terapêutica da acromegalia.

REFERÊNCIAS

1. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for Cure of Acromegaly: a consensus statement. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85:526-9.
2. Growth Hormone Research Society, Pituitary Society. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a Joint Consensus Conference of The Growth Hormone Research Society and The Pituitary Society. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:3099-102.
3. Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, Kleinberg DL, Laws ER, Nippoldt TB, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. **Endocr Pract** 2004;10:213-25.
4. Gittoes NJL, Sheppard MC, Johnson AP, Stewart PM. Outcome of surgery for acromegaly – the experience of a dedicated pituitary surgeon. **Q J Med** 1999;92:741-5.
5. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transphenoidal surgery: results of a national survey, review of literature, and personal experience. **Neurosurgery** 1997;40:225-36.
6. Gillberg P, Bramnert M, Thoren M, Werner S, Johannsson G. Commencing growth hormone replacement in adults with a fixed low dose. Effects on serum lipoproteins, glucose metabolism, body composition, and cardiovascular function. **Growth Horm IGF Res** 2001;11:273-81.
7. Ronchi CL, Varca V, Giavoli C, Epaminonda P, Beck-Peccoz P, Spada A, et al. Long-term evaluation of post-operative acromegalic patients in remission with previous and newly proposed criteria. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90:1377-82.
8. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medbak S, et al. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly using criteria for surgical cure. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1996;45:407-13.
9. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3411-8.
10. Swearingen B, Barker II FG, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3419-26.
11. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RCL, Adams CBT, Wass JAH. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1999;50:561-7.

12. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MBS, Laws ER. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:4072-7.
13. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenectomy for acromegaly. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2003;58:86-91.
14. Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, Van Thiel SW, Schutte PJ, Van Dulken H, et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:2789-96.
15. Serri O, Beauregard C, Hardy J. Long-term biochemical status and disease-related morbidity in 53 postoperative patients with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:658-61.
16. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure". **Eur J Endocrinol** 2005;152:379-87.
17. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90:4081-6.
18. Boguszewski CL. O laboratório no diagnóstico e seguimento da acromegalia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46:34-44.
19. Damjanovic S, Neskovic A, Petakov M, Popovic V, Joksimovic M. Clinical indicators of biochemical remission in acromegaly: does incomplete disease control always mean therapeutic failure? **Clin Endocrinol (Oxf)** 2005;62:410-7.
20. Bates AS, Van't Hoff W, James JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. **Q J Med** 1993;86:293-9.
21. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994;41:95-102.
22. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2730-4.
23. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:667-4.
24. Thoner MO. Acromegaly and serum insulin like growth factor 1. **Horm Res** 2004;62(suppl.1):34-6.
25. Paisley AN, Trainer PJ. The challenges of reliance in insulin-like growth factor I in monitoring disease activity in patients with acromegaly. **Horm Res** 2004;62(suppl.1):83-8.
26. Milani D, Carmichael JD, Welkowitz J, Ferris S, Reitz RE, Danoff A, et al. Variability and reliability of single serum IGF-1 measurements: Impact on determining predictability of risk ratios in disease development. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:2271-4.
27. Mukherjee A, Monson JP, Jonsson PJ, Trainer PJ, Shalet SM, KIMS International Board. Seeking the optimal target range for insulin-like growth factor I during the treatment of adult growth hormone disorders. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:5865-70.
28. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. **Williams text-book of endocrinology**. 10th edition. Philadelphia: Elsevier Science, 2003. pp. 230-42.
29. Holdaway IM. Treatment of acromegaly. **Horm Res** 2004;62:79-92.

Endereço para correspondência:

César Luiz Boguszewski
SEMPR – Serviço de Endocrinologia e Metabologia
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
Rua Padre Camargo 262
80060-240 Curitiba, PR
Fax: (41) 3264-8721
E-mail: cesarluiz@hc.ufpr.br