

Teste Agudo Com Octreotide Subcutâneo Como Preditor de Resposta ao Tratamento Com Octreotide LAR®

Giselle F. Taboada
Ines Donangelo
Renata F.C. Guimarães
Mariangélica de O. Silva
Rosita Fontes
Mônica R. Gadelha

Serviço de Endocrinologia (GFT, ID, RFCG, MOS, MRG), Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ; Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luis Capriglione (IEDE) (ID, RF, MRG); e Diagnósticos da América – Medicina Diagnóstica (RF), Rio de Janeiro, RJ.

*Recebido em 13/10/04
Revisado em 11/02/05
Aceito em 24/02/05*

RESUMO

Os análogos da somatostatina são muito utilizados no tratamento da acromegalia. Com o objetivo de determinar o valor do teste agudo (TA) com octreotide subcutâneo (SC) como preditor da resposta ao tratamento com octreotide LAR®, analisamos os dados de 20 pacientes. Para o TA, amostras de sangue foram colhidas antes e duas horas após a administração de octreotide SC para a dosagem de GH. Os níveis de GH antes e após o TA foram 21,9 (2,3-143,4) e 3,1ng/mL (0,3-61,3), respectivamente. Foi considerado controle de doença: GH < 2,5ng/mL e IGF-I normal em algum momento durante o tratamento. A sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivo e negativo do TA foram 0,9, 0,6, 0,69 e 0,86 para redução de 75% do GH no teste. Concluímos que, em nossa casuística, um decréscimo de 75% dos níveis de GH no TA teve um bom poder discriminatório entre pacientes com maior e menor chance de resposta ao tratamento. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:390-395)

Descritores: Teste agudo com octreotide; Acromegalia; Octreotide; GH; IGF-I

ABSTRACT

Acute Test With Subcutaneous Octreotide as a Predictor of the Response to Treatment With Octreotide LAR®.

Somatostatin analogues are frequently used to treat acromegaly. To determine the value of the acute test (AT) with subcutaneous (SC) octreotide as a predictor of the response to treatment with octreotide LAR®, we analyzed data from 20 patients. For the AT, blood was drawn before and two hours after the SC administration of octreotide for measuring GH. GH levels before and after the AT were 21.9ng/mL (2.3-143.4) and 3.1ng/mL (0.3-61.3), respectively. Control of the disease was defined as: GH < 2.5ng/mL and normal IGF-I anytime during treatment. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of the AT were 0.9, 0.6, 0.69 and 0.86 for a reduction of 75% of the GH on the test. From our sample we conclude that a 75% reduction of the GH levels during the acute test was able to discriminate patients with a higher or lower chance of responding to treatment. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:390-395)

Keywords: Acute test with octreotide; Acromegaly; Octreotide; GH; IGF-I

A ACROMEGALIA CURSA COM UM AUMENTO da mortalidade de 2 a 3 vezes, principalmente por doenças cardiovasculares e respiratórias (1-5). Já foi demonstrado que as taxas de mortalidade podem ser restauradas para os níveis da população geral da mesma faixa etária com a normalização do IGF-I e a obtenção de níveis de GH menores que 2,5ng/dL (4,6,7). Como os ensaios para as dosagens hormonais estão mais sensíveis, mais

recentemente, níveis ainda menores de GH, como 1-2ng/dL, têm sido propostos como "seguros" (8,9).

Para atingir esta meta, diversas modalidades terapêuticas estão disponíveis, com resultados variados. A primeira escolha no tratamento da acromegalia é a ressecção transesfenoidal do tumor, que leva à cura menos de 50% dos pacientes portadores de macroadenomas com expansão extra-selar (5,10). O tratamento radio-terápico tem algumas limitações, como o tempo prolongado até a obtenção de resultados e o potencial surgimento de graves efeitos colaterais como hipopituitarismo, lesão de vias ópticas, radionecrose e desenvolvimento de outras neoplasias intracranianas (11-15). A normalização do IGF-I ocorre em cerca de 57% dos pacientes após 6 a 10 anos (16), e níveis de GH menores que 2,5ng/dL ocorrem em 12-76% dos pacientes após 10 anos (13-15). O tratamento medicamentoso com análogos da somatostatina tem se mostrado uma opção interessante, sendo inclusive recentemente proposto o seu uso como tratamento primário da acromegalia em casos selecionados (16-18). Níveis seguros de GH são alcançados em 56-79% dos pacientes, e normalização do IGF-I ocorre em 53-75% (18-21).

O custo é um inconveniente associado ao uso dos análogos da somatostatina. Assim, a capacidade de prever quais os pacientes responsivos a esta modalidade terapêutica seria útil na escolha do tratamento. O teste agudo com a administração subcutânea de octreotide, considerando-se resposta positiva a redução de 50% dos níveis de GH, já foi descrito como preditor da resposta à terapia com esta medicação (22-26). No entanto, outros autores contestam a sua utilização com esta finalidade, sugerindo que os resultados do tratamento após 1-6 meses seriam melhores preditores da resposta a longo prazo (20,27).

Com o objetivo de determinar o valor do teste agudo com octreotide subcutâneo como preditor da resposta ao tratamento com octreotide LAR®, realizamos um levantamento dos dados referentes ao controle laboratorial de 20 pacientes submetidos ao teste agudo em acompanhamento no ambulatório de pesquisa em acromegalia do serviço de endocrinologia do HUCFF/UFRJ.

MÉTODOS

Pacientes

Foram incluídos neste estudo 20 acromegálicos (8 homens). Os pacientes apresentavam sinais e sintomas de atividade de doença, assim como exames laboratoriais revelando não supressão do GH para níveis

menores que 1ng/mL após administração oral de glicose e níveis elevados de IGF-I para a idade e sexo. Onze pacientes já haviam sido submetidos ao tratamento cirúrgico há pelo menos 3 meses e não apresentavam critérios laboratoriais de cura, e 9 pacientes foram tratados primariamente com octreotide LAR®.

Teste agudo

O teste agudo foi realizado pela manhã após jejum de 8 horas. Foram coletadas amostras de sangue antes e 2 horas após a administração de 100µg de octreotide (Sandostatin®, Novartis) por via subcutânea em pacientes com acesso venoso periférico em membro superior mantido com solução salina.

Protocolo de tratamento

O tratamento com octreotide LAR® (Sandostatin® LAR®, Novartis) foi iniciado com a administração da medicação por via intramuscular glútea, na dose de 20mg a cada 4 semanas. O eixo GH/IGF-I foi reavaliado a cada 3 meses, sempre no dia da aplicação e antes da mesma. Caso fossem preenchidos os critérios laboratoriais de controle da doença (GH < 2,5ng/mL e IGF-I normal para a idade) a dose era mantida. Se o GH estivesse < 1ng/mL e o IGF-I normal, o intervalo entre as aplicações de 20mg era aumentado para 6 em 6 semanas (28). Se, por outro lado, os critérios de controle da doença não fossem preenchidos, a dose era aumentada para 30mg, administrados a cada 4 semanas.

Ensaio para a dosagem de GH e IGF-I

O GH sérico foi determinado por ensaio quimio-luminométrico (DPC, Los Angeles, CA) com limite de detecção de 0,01ng/mL e coeficientes de variação intra e inter-ensaios de 6,0 e 5,8%, respectivamente. O IGF-I foi determinado por ensaio imunoradiométrico pós-extração das proteínas carreadoras (DSL, Webster, TX) com limite de detecção de 0,8ng/mL e coeficientes de variação intra e inter-ensaios de 2,6 e 4,5%, respectivamente.

Análise estatística

Os resultados estão apresentados como mediana (mínimo-máximo).

Foi considerado como controle bioquímico de doença a presença de GH < 2,5ng/mL e IGF-I normal para a idade e sexo em algum momento durante o acompanhamento.

A sensibilidade foi calculada segundo a fórmula: número de pacientes que obtiveram controle bioquímico da doença (GH ou IGF-I) em uso de octreotide LAR® e com resposta positiva ao teste agudo, sobre o

total de pacientes que obtiveram controle bioquímico da doença com o uso do octreotide LAR®. A especificidade foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: número de pacientes que não apresentaram controle bioquímico da doença em uso de octreotide LAR® e com resposta negativa ao teste agudo, sobre o total de pacientes que não apresentaram controle bioquímico da doença em uso de octreotide LAR®. O valor preditivo positivo foi calculado como o número de pacientes que obtiveram controle bioquímico da doença em uso de octreotide LAR® e com resposta positiva ao teste agudo, sobre o total de pacientes com resposta positiva ao teste agudo. O valor preditivo negativo foi calculado de acordo com a fórmula: número de pacientes sem controle bioquímico da doença em uso de octreotide LAR® e com resposta negativa ao teste agudo, sobre o total de pacientes com resposta negativa ao teste agudo.

Os níveis de GH antes e após o teste agudo e os níveis de IGF-I basal entre os grupos com e sem controle bioquímico da doença foram comparados pelo teste *t* de student. A correlação entre as variáveis idade e GH basal foi estudada pelo coeficiente de correlação de Pearson.

RESULTADOS

A mediana de idade dos pacientes foi 46 anos (27-62). Os níveis de GH antes e após o teste agudo foram 21,9 (2,3-143,4) e 3,1ng/mL (0,3-61,3), respectivamente.

Tabela 1. Níveis de GH e IGF-I (mediana e amplitude de variação) antes e após o início do tratamento com octreotide LAR®.

	Basal Mediana (min-máx)	3 meses Mediana (min-máx)	6 meses Mediana (min-máx)
GH (ng/mL)	11,5 (0,5-103)	3,3 (0,2-70,8)	2,2 (0,1-5)
IGF-I (ng/mL)	709 (317-1923)	443 (81-1150)	362 (224-732)
nº de pacientes	20	20	12

Tabela 2. Sensibilidade (S), especificidade (E) e valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) dos diferentes pontos de corte utilizados para definir um teste agudo positivo.

	S	E	VPP	VPN
TA50	1	0,1	0,53	1
TA60	0,9	0,3	0,56	0,75
TA70	0,9	0,3	0,6	0,8
TA75	0,9	0,6	0,69	0,86
TA80	0,7	0,6	0,64	0,67
TA85	0,5	0,9	0,83	0,64
TA90	0,4	0,9	0,8	0,6

Os níveis de GH e IGF-I observados antes e após 3 e 6 meses do início do tratamento com octreotide LAR® estão mostrados na tabela 1. Após 3 meses de tratamento, 30% (6/20) dos pacientes apresentaram níveis de GH < 2,5ng/mL e 25% (5/20) apresentaram normalização dos níveis de IGF-I. Após 6 meses de tratamento, os percentuais de controle de GH e IGF-I foram 66,7% (8/12) e 41,7% (5/12), respectivamente.

O grupo de pacientes que não obteve controle de doença foi mais jovem do que o grupo com controle (44 x 57 anos; $p < 0,05$) e teve níveis de GH pré e pós-teste agudo e níveis basais de IGF-I mais elevados. Os níveis de GH antes e após o teste agudo foram 12,5 (2,3-143,4) e 2,1ng/mL (0,3-61,3) e 30,1 (6,6-103) e 6ng/mL (1,9-54) nos grupos controlado e não-controlado, respectivamente ($p < 0,05$ e $p = 0,02$), e os níveis basais de IGF-I foram 647,7 (317-1922,5) e 822,7ng/mL (524-1451), respectivamente ($p < 0,05$). Encontramos correlação negativa entre a idade e os níveis de GH dos pacientes ($p = ns$).

Redução de 50% do valor do GH após a realização do teste agudo, parâmetro utilizado por outros autores para definir a resposta positiva ao teste (25), foi observada em 95% (19/20) dos pacientes. Tendo em vista a baixa especificidade deste teste, optamos por utilizar outros pontos de corte para definir uma resposta positiva. A sensibilidade (S), especificidade (E) e os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) destes diferentes pontos de corte estão mostrados na tabela 2. A curva ROC, assim construída, está representada na figura 1.

DISCUSSÃO

O percentual de pacientes que obtiveram controle laboratorial da acromegalia em nossa amostra foi semelhante ao descrito na literatura (19). Obser-

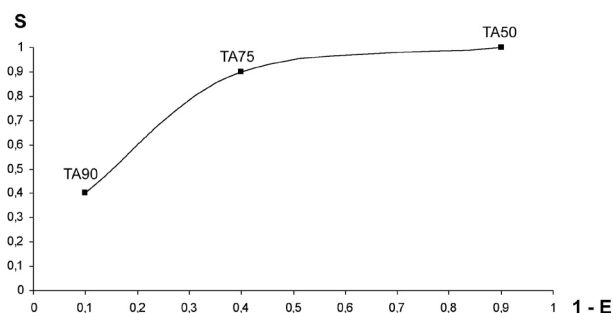


Figura 1. Curva ROC com os diferentes pontos de corte utilizados para definir um teste agudo positivo.

vamos que o grupo que não alcançou os parâmetros de controle era mais jovem que o grupo controlado e tinha níveis basais de GH e IGF-I mais elevados. No entanto, apesar de encontrarmos uma correlação negativa entre a idade dos pacientes e os níveis de GH, esta não foi significativa. Em um estudo que envolveu 100 acromegálicos (29), Van der Lely e cols. também encontraram níveis absolutos de GH e IGF-I menores entre os pacientes mais velhos. No entanto, em estudo recentemente publicado por Cozzi e cols. (21), foi observado que os pacientes mais velhos apresentaram níveis maiores de IGF-I, pois estes foram expressos como percentual acima do limite superior do valor de referência (LSVR) para a idade e sexo. Em nossa casuística, apesar de níveis absolutos menores de IGF-I, o grupo mais velho também teve IGF-I mais elevado quando considerado o percentual acima do LSVR (dados não mostrados). Uma observação comum às 3 casuísticas foi a menor responsividade aos análogos da somatostatina na população mais jovem (20,29).

É importante destacar que em nossa população a mediana do GH antes do teste agudo foi maior do que a mediana do GH basal (pré-tratamento com octreotide LAR®). Isto ocorreu porque o teste agudo foi realizado antes do tratamento cirúrgico em 5 pacientes, de modo que os seus níveis de GH pré-tratamento medicamentoso eram menores. Isto não interferiu em nossas análises, já que foi considerado o percentual de redução do GH como resposta ao teste agudo.

O parâmetro previamente utilizado para definir um teste positivo (queda de 50% dos níveis de GH) não foi útil, em nossa população, para discriminar os pacientes controlados dos não-controlados, já que 95% da amostra (19/20 pacientes) apresentou redução maior que 50% do GH no teste. Por este motivo, calculamos a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivo e negativo de outros pontos de corte e encontramos os melhores resultados com o corte em 75%. Este ponto de corte teve um VPN de 86%, ou seja, um paciente que tenha redução menor que 75% dos níveis de GH no teste agudo tem 86% de chance de não alcançar os critérios de controle laboratorial de doença. O VPP deste teste foi 69%, ou seja, o paciente com um teste agudo positivo tem 69% de chance de resposta ao tratamento. Isto corresponde ao percentual esperado de resposta ao tratamento com octreotide LAR® (probabilidade pré-teste), baseado no estudo de Cozzi e cols. (20) que avaliou 110 pacientes por 4 anos. Neste estudo, níveis seguros de GH foram obtidos em 72% dos pacientes do grupo de tratamento primário (TP) e em 71% dos pacientes em

tratamento adjuvante (TA). A normalização do IGF-I foi alcançada por 67 e 78% dos pacientes nos grupos TP e TA, respectivamente. Portanto, em nossa amostra, o teste agudo foi útil em discriminar aqueles pacientes que têm pouca chance de resposta ao tratamento com octreotide LAR®.

Colao e cols. (27), em estudo envolvendo 68 pacientes em uso prolongado de octreotide, concluíram que o teste agudo (considerando resposta positiva uma redução de 50% dos níveis de GH) não foi capaz de prever a resposta ao tratamento com octreotide. No entanto, o VPP do teste foi 87% na amostra como um todo e 100% nos pacientes com níveis basais de GH maiores que 25ng/mL, valor igual ao VPP da cintilografia com In-Pentreotide que foi considerado pelo grupo como o melhor preditor da resposta ao tratamento nos pacientes com níveis basais de GH menores que 25ng/mL.

Halal e cols. (26) avaliaram 10 pacientes e consideraram como critério de resposta ao teste agudo a obtenção de níveis de GH menores que 2,5ng/mL. Tal resultado foi observado em 9 dos 10 pacientes, sendo o VPP do teste 66,6%. No entanto, os níveis de GH iniciais na população estudada não eram muito elevados ($13,9 \pm 6,3$ ng/mL), o que pode ter superestimado o valor deste critério de resposta para o teste, já que é muito menos provável que pacientes com níveis muito elevados de GH alcancem valores menores que 2,5ng/mL com apenas uma aplicação de octreotide SC. Assim, os resultados do grupo não devem ser extrapolados para a população geral de acromegálicos, mas somente para os pacientes com níveis basais de GH pouco ou moderadamente elevados.

Por outro lado, Lamberts e cols. (22) acompanharam por 2 anos um pequeno número de pacientes acromegálicos em uso de octreotide e encontraram correlação entre o teste agudo e o tratamento a longo prazo. Outro grupo, Shi e cols. (30), demonstrou uma correlação semelhante em pacientes portadores de tumores neuroendócrinos, sendo razoável considerar esta ferramenta na avaliação dos pacientes antes do início do tratamento com análogos da somatostatina de longa duração.

Outra observação importante do trabalho de Cozzi e cols. (20) foi o achado de que outros parâmetros podem ser preditores da resposta a longo prazo ao tratamento com octreotide LAR®, como os níveis de GH após 3 meses de tratamento e os níveis de IGF-I após 6 meses de tratamento. Na população estudada pelo grupo, todos os pacientes que alcançaram níveis seguros de GH e normais de IGF-I ao final do tra-

tamento apresentaram GH menor que 5ng/mL após 3 meses e IGF-I menor que 550ng/mL após 6 meses. A cintilografia com ¹¹¹In-Pentreo-tide tem boa correlação com a resposta ao tratamento com octreotide (27,31,32), no entanto o seu alto custo limita o seu uso rotineiro.

Assim, como em nosso Serviço o teste agudo é realizado para determinar a tolerância ao octreotide LAR® (22), acreditamos que as dosagens de GH antes e 2 horas após o teste sejam um dado adicional na avaliação dos pacientes. O seu uso racional, aliado aos resultados iniciais (3-6 meses) de controle laboratorial de doença, além da análise do perfil de expressão dos receptores da somatostatina no tecido tumoral, são úteis na decisão de insistir neste tipo de tratamento ou de optar por outras modalidades terapêuticas. Concluimos que, em nossa casuística, o paciente com um decréscimo dos níveis de GH após o teste agudo menor que 75% tem menos chance de responder ao tratamento a médio prazo.

REFERÊNCIAS

1. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970;39:1-16.
2. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol* 1980;12:71-9.
3. Bengtsson B, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 1988;223:327-35.
4. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson AK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1994;41:95-102.
5. Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, Biller BM, 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.
6. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993;86:293-9.
7. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PQ. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2730-4.
8. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum Insulin-Like Growth Factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1613-7.
9. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2667-74.
10. Gittoes NJ, 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.
11. Thalassinou NC, Tsagarakis S, Ioannides G, Tzavara I, Papavasiliou C. Megavoltage pituitary irradiation lowers but seldom leads to safe GH levels in acromegaly: a long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol* 1998;138:160-3.
12. Al-Mefty O, Kersh JE, Routh A, Smith RR. The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults. *J Neurosurg* 1990;73:502-12.
13. Biermasz NR, Dulken HV, Roelfsema F. Postoperative radiotherapy in acromegaly is effective in reducing GH concentration to safe levels. *Clin Endocrinol* 2000;53:321-7.
14. Cozzi R, Barausse M, Asnaghi D, Dallabonzana D, Lodrini S, Attanasio R. Failure of radiotherapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2001;145:717-26.
15. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3779-85.
16. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res* 2003;13Suppl A:S144-51.
17. Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3034-40.
18. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux P-M, Hanna F, Harris PE, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4554-63.
19. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3013-8.
20. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3090-8.
21. Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM, Sheppard MC and the European Sandostatin·LAR® Group. Efficacy of Sandostatin·LAR® is similar in patients with untreated acromegaly and in those previously treated with surgery and/or radiotherapy. *Clin Endocrinol* 2004;60:375-81.
22. Lamberts SWJ, Uitterlinden P, Schuijff PC, Klijn JG. Therapy of acromegaly with sandostatin: the predictive value of an acute test, the value of serum somatomedin-C measurements in dose adjustment and the definition of a biochemical cure. *Clin Endocrinol* 1988;29:411-20.
23. Pieters GFFM, Smals AGH, Kloppenborg PWC. Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201-995. *N Engl J Med* 1986;314:1391.
24. Lamberts SWJ, Uitterlinden P, Del Pozo E. SMS 201-995 induces a continuous decline in circulating growth hormone and somatomedin-C levels during therapy of acromegalic patients for over two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:703-10.

-
25. Schmidt K, Althoff PH, Harris A, Hofmeister-Wagner W, Shifferdecker E, Schoffling K. Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analog octreotide (Sandostatin). On the predictive significance of acute tests. **Med Klin** 1990;85:700-6.
 26. Halah FPB, Elias LLK, Martinelli Jr CE, Castro M, Moreira AC. A utilização da octreotide subcutânea ou LAR como teste preditivo e no tratamento da acromegalia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:245-52.
 27. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Marzullo P, Cerbone G, Di Sarno A, et al. Prediction of efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2356-62.
 28. Biermasz NR, Van den Oever NC, Frölich M, Arias AMP, Snut JWA, Romijn JA, et al. Sandostatin LAR in acromegaly: a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4-week interval. **Clin Endocrinol** 2003;58:288-95.
 29. Van der Lely AJ, Harris AG, Lamberts SWJ. The sensitivity of growth hormone secretion to medical treatment in acromegalic patients: influence of age and sex. **Clin Endocrinol** 1992;37:181-5.
 30. Shi W, Buchanan KD, Johnston CF, Larkin C, Ong YL, Ferguson R, et al. The octreotide suppression test an [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide scintigraphy in neuroendocrine tumours correlate with responsiveness to somatostatin analogue treatment. **Clin Endocrinol** 1998;48:303-9.
 31. Legovini P, De Menis E, Billeci D, Conti B, Zoli P, Conte N. 111Indium-pentetreotide pituitary scintigraphy and hormonal responses to octreotide in acromegalic patients. **J Endocrinol Invest** 1997;20:424-8.
 32. Broson-Chazot F, Houzard C, Ajzenberg C, Nocaudie M, Duet M, Mundler O, et al. Somatostatin receptor imaging in somatotroph and non-functioning pituitary adenomas: correlation with hormonal and visual responses to octreotide. **Clin Endocrinol** 1997;47:589-98.

Endereço para correspondência:

Mônica R. Gadelha
R. Nascimento Silva 555, ap. 101
22421-020 Rio de Janeiro, RJ
E-mail: mgadelha@hucff.ufrj.br