

A Utilização da Octreotida Subcutânea ou LAR Como Teste Preditivo e no Tratamento da Acromegalia

artigo original

RESUMO

Avaliamos as concentrações de GH, IGF-1 e IGFBP-3 em 10 pacientes com acromegalia em atividade, antes e após tratamento com octreotida subcutânea (OCT-sc) e LAR (OCT-LAR). Verificamos o valor preditivo dos testes agudo e de curto prazo (após 21 dias) na resposta do GH e IGF-1. As avaliações de médio prazo foram realizadas após 6 meses de tratamento com cada formulação. Os valores de GH ($\mu\text{g/l}$; IFMA), nadir de GH no oGTT e IGF-1 ($\mu\text{g/l}$; IRMA) pré-tratamento foram $13,9\pm 6,3$; $11,4\pm 6,3$; 717 ± 107 , respectivamente. Os tratamentos de 21 dias com OCT-sc ou OCT-LAR reduziram os níveis de GH ($2,9\pm 1,1$ e $4,4\pm 1,2$) e IGF-1 (491 ± 80 e 512 ± 80). Redução após 6 meses de tratamento foi similar com as duas formulações: GH basal ($2,8\pm 0,9$ e $1,9\pm 0,5$), nadir GH-GTT ($1,6\pm 0,4$ e $1,6\pm 0,5$) e IGF-1 (583 ± 107 e 515 ± 83). A IGFBP-3 não foi bom parâmetro para avaliação destes pacientes. O teste agudo não foi indicador da ocorrência de efeitos colaterais. Os testes, agudo e de curto prazo, foram capazes de predizer a resposta do GH ao tratamento crônico com a OCT-sc e OCT-LAR. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/2:245-252)

Descritores: Acromegalia; Octreotida; GH; IGF-1; IGFBP-3

ABSTRACT

Usefulness of Subcutaneous or Long-Acting Octreotide as a Predictive Test and in the Treatment of Acromegaly.

We evaluated GH, IGF-1 and IGFBP-3 concentrations in ten acromegalic patients before and after treatment with subcutaneous octreotide (OCT-sc) and long-acting octreotide (OCT-LAR). We also evaluated the acute and short-period treatment (post 21 days) with octreotide as an index to test tolerance and responsiveness to both formulations. Patients were also evaluated after 6 months of treatment with each drug. Pre-treatment fasting GH ($\mu\text{g/l}$; IFMA), GH nadir during oGTT and IGF-1 ($\mu\text{g/l}$; IRMA) levels were 13.9 ± 6.3 ; 11.4 ± 6.3 ; 717 ± 107 , respectively. Fasting GH and IGF-1 were reduced after short treatment with OCT-sc or OCT-LAR (2.9 ± 1.1 and 4.4 ± 1.2 ; 491 ± 80 and 512 ± 80). All parameters were also reduced after a six-month period with OCT-sc or OCT-LAR (2.8 ± 0.9 and 1.9 ± 0.5 ; 1.6 ± 0.4 and 1.6 ± 0.5 ; 583 ± 107 and 515 ± 83), respectively. The efficacy of the two drugs was similar. IGFBP-3 was not a good parameter during follow-up of these patients. The acute test with OCT-sc was not a valuable index to predict tolerance, however, as well as the short-period test, it could predict the long-term GH responsiveness to OCT. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/2:245-252)

Keywords: Acromegaly; Octreotide; GH; IGF-1; IGFBP-3

AACROMEGALIA É UMA DOENÇA crônica com manifestações clínicas insidiosas e progressivas. As taxas de morbidade e mortalidade, secundárias às complicações cardiovasculares, metabólicas e respiratórias, estão significativamente aumentadas em pacientes com acromegalia em

**Fernanda P.B. Halah
Lucila L.K. Elias
Carlos E. Martinelli Jr.
Margaret Castro
Ayrton C. Moreira**

Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Departamento de Clínica Médica, Departamento de Puericultura e Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Ribeirão Preto, SP.

*Recebido em 19/08/03
Revisado em 22/12/03
Aceito em 23/12/03*

atividade. Alguns estudos mostraram correlação significativa entre concentrações de GH e aumento da mortalidade na acromegalia (1-4). Por outro lado, nos pacientes em que se obteve controle das concentrações de GH, a mortalidade foi semelhante ao restante da população (5,6). Portanto, evidências epidemiológicas reforçam a necessidade de um tratamento efetivo nos pacientes acromegálicos com o objetivo de atingir níveis séricos seguros de GH e IGF-1.

A primeira opção terapêutica na acromegalia é a cirurgia transesfenoidal. Entretanto, nos pacientes com macroadenomas, a cura é obtida em apenas 50% dos casos (7,8). Nos casos não curados pela cirurgia, torna-se necessário um tratamento complementar e, como os efeitos da radioterapia são alcançados lentamente, os análogos da somatostatina constituem uma opção terapêutica eficaz para o tratamento da acromegalia (9-11). Os estudos com um dos análogos da somatostatina, a octreotida, mostraram redução efetiva dos níveis de GH, com poucos efeitos colaterais (10,12,13). A octreotida na formulação subcutânea (OCT-sc) apresenta o inconveniente de 3 aplicações diárias, gerando grande incômodo aos pacientes e dificuldade na aderência ao tratamento. Estudos com a octreotida de longa ação (OCT-LAR, *long acting release*) mostraram eficácia semelhante na supressão do GH em relação à OCT-sc, porém com maior comodidade posológica (14-16).

Os relatos de estudos sistematizados com o uso da octreotida no Brasil são incipientes. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar as concentrações séricas de GH, correlacionando-as com as concentrações de IGF-1 e IGF-1R em pacientes com acromegalia em atividade antes e após tratamento com a OCT-sc e OCT-LAR. Um segundo objetivo foi verificar o valor preditivo dos testes agudo e de curto prazo com a octreotida na resposta do GH aos dois esquemas terapêuticos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Casuística

Foram selecionados 10 pacientes (4 mulheres, 6 homens, idades entre 25 e 64 anos, 41 ± 13 anos) com diagnóstico de acromegalia em atividade (tabela 1). Todos os pacientes foram tratados previamente por cirurgia somente, ou cirurgia e radioterapia e eram seguidos no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). A atividade da doença foi confirmada por concentrações séricas de GH com nadir superior a $1,0 \mu\text{g/l}$ após oGTT (Teste de tolerância oral com 75g de glicose) e por concentrações séricas de IGF-1 elevadas para idade e sexo (8,17). O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Normas Éticas e Regulamentares do HCFMRP-USP.

Protocolo de estudo

Teste agudo com octreotida sc

Antes do tratamento, após jejum de 8 horas, os pacientes foram submetidos a um teste agudo com injeção de octreotida $100 \mu\text{g}$ sc (Sandostatin®, Novartis Pharma AG, Suíça). Amostras de sangue foram obtidas para determinação de IGF-1 e IGF-1R no tempo zero e de GH nos tempos -15 min, zero, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h e 6h.

Avaliações de curto prazo com octreotida sc e octreotida-LAR

Após o teste agudo, os pacientes foram submetidos ao teste de curto prazo com OCT-sc e OCT-LAR. Os pacientes receberam octreotida $100 \mu\text{g}$ sc, a cada 8 horas, por 21 dias, quando amostras de sangue basais

Tabela 1. Características dos pacientes com diagnóstico de acromegalia em atividade após terapêutica prévia (C = cirurgia transesfenoidal; R = radioterapia).

| Paciente | Idade (anos) | Sexo | Tratamento Prévio | GH basal ($\mu\text{g/l}$) | Nadir GH oGTT ($\mu\text{g/l}$) | IGF-1 ($\mu\text{g/l}$) |
|----------|--------------|------|-------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| 01 | 44 | M | C | 2,0 | 1,7 | 545 |
| 02 | 25 | M | C + R | 69,8 | 67,3 | 1520 |
| 03 | 48 | M | C + R | 9,8 | 7,4 | 600 |
| 04 | 46 | F | C + R | 7,0 | 3,7 | 600 |
| 05 | 32 | M | C | 8,1 | 3,5 | 660 |
| 06 | 35 | F | C + R | 4,4 | 3,1 | 410 |
| 07 | 25 | F | C | 15,0 | 13,5 | 580 |
| 08 | 64 | F | C | 2,6 | 1,8 | 590 |
| 09 | 39 | M | C | 7,4 | 4,7 | 1130 |
| 10 | 60 | M | C | 13,0 | 7,6 | 535 |

Valores normais de IGF-1 ($\mu\text{g/l}$). 25-30 anos: masculino (M) 119-476 e feminino (F) 96-502; 30-40 anos: F/M 100-494; 40-50 anos: F/M 101-303; 50-70 anos: F/M 78-258.

foram coletadas entre 0800h e 0830h (cerca de 9 horas após a última injeção), seguidas da administração de 100µg de octreotida via sc e coletas de sangue a cada hora por 6h. Após 14 dias sem uso de medicação (*washout*), amostras basais foram coletadas entre 0800h e 0830h para as dosagens de GH, IGF-1 e IGFBP-3. A seguir, aplicou-se octreotida-LAR 20mg por via intramuscular e, após 21 dias, amostras de sangue foram coletadas a partir das 0800h, a cada hora, por um período de 6 horas.

Avaliação de médio prazo com octreotida sc e octreotida-LAR

Os pacientes foram tratados com OCT-sc na dose de 100µg a cada 8 horas durante seis meses, quando foram reavaliados. Amostras sanguíneas foram coletadas às 0830h, em jejum, para determinações de GH, IGF-1 e IGFBP-3 basais e de GH após oGTT. Após 14 dias sem medicação, os pacientes foram tratados com octreotida-LAR, com doses mensais de 20 a 30mg IM e foram reavaliados após 6 meses. Amostras sanguíneas foram coletadas às 0830h, em jejum, para determinações de GH, IGF-1 e IGFBP-3 basais e de GH após oGTT. Foram realizadas ultra-sonografias de vias biliares a cada seis meses.

Dosagens hormonais

O GH sérico foi determinado por ensaio imunofluorométrico (18). Os coeficientes de variação (cv) intra e entre-ensaios foram, respectivamente, 2,8% e 13%, e a dose mínima detectável foi de 0,06µg/l. As concentrações séricas de IGF-1 e IGFBP-3 foram determinadas por ensaio imunorradiométrico (*Diagnostic Systems Laboratories, USA*). O cv intra e entre-ensaios e a dose mínima detectável foram, respectivamente, 3,5%; 7,0% e 0,8µg/l para o ensaio do IGF-1 e 2,2%; 6,1% e 320µg/l para o ensaio da IGFBP-3.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média±erro padrão da média. Os valores de IGF-1 foram também expressos em porcentagem do limite superior do intervalo normal para a idade e sexo (% ULNR, *upper limit of normal range*; normal <100% ULNR). Na análise estatística utilizou-se o programa *Graph Pad Prism Software* (San Diego, California, USA), empregando-se o teste pareado de Wilcoxon; a análise de variância de Friedman e a correlação de Spearman. O grau de significância adotado foi de 5% (p< 0,05).

RESULTADOS

Teste agudo com octreotida sc

A tabela 1 apresenta as características clínicas e bioquímicas individuais dos pacientes deste estudo. Antes de qualquer tratamento, as concentrações séricas de GH basal (X±EPM) foram de 13,9±6,3µg/l; nadir de GH após oGTT de 11,4±6,3µg/l; IGF-1 de 717±107µg/l e IGFBP-3 de 4670±318µg/l (tabela 2). Houve redução (p< 0,01) nas concentrações de GH durante o teste agudo com OCT-sc nos diferentes tempos estudados (figura 1a). Utilizando-se como valor basal a média dos valores de GH nos tempos -15 min e zero (12,4±5,3µg/l), houve diminuição dos valores de GH após 2h (2,2±0,8µg/l), 3h (1,6±0,4µg/l), 4h (1,5±0,4µg/l), 5h (1,5±0,4µg/l) e 6h (1,7±0,5µg/l) da injeção da octreotida. Quando comparamos apenas os valores de GH entre 2 e 6 horas após a octreotida, não houve variação significativa (p= 0,09). Em 90% dos pacientes os níveis de GH foram ≤ 2,5µg/l.

Avaliação de curto prazo (21dias) com a octreotida sc e octreotida-LAR

Houve redução (p< 0,01) nas concentrações de GH durante a avaliação após 21 dias de OCT-sc (figura 1b). Em relação aos valores de GH basal no 21º dia

Tabela 2. Concentrações séricas de GH, IGF-1 e IGFBP-3 avaliados pré-tratamento e após 6 meses de tratamento com octreotida sc ou com octreotida-LAR.

| | Pré-tratamento | 6m octreotida sc | 5m octreotida-LAR |
|---------------------------|----------------|------------------|-------------------|
| GH basal (µg/l) | 13,9 ± 6,3 | 2,8 ± 0,9 * | 1,9 ± 0,5 * |
| Nadir GH após oGTT (µg/l) | 11,4 ± 6,3 | 1,6 ± 0,4 * | 1,6 ± 0,5 * |
| IGF-1 (µg/l) | 717 ± 107 | 583 ± 107 * | 515 ± 83 * |
| IGF-1 (% ULNR) | 191,3 ± 59% | 156,1 ± 69% * | 142,7 ± 51% * |
| IGFBP-3 (µg/l) | 4670 ± 237 | 4210 ± 320 | 4689 ± 335 |

* p< 0,05 versus pré-tratamento

% ULNR: porcentagem do limite superior da normalidade

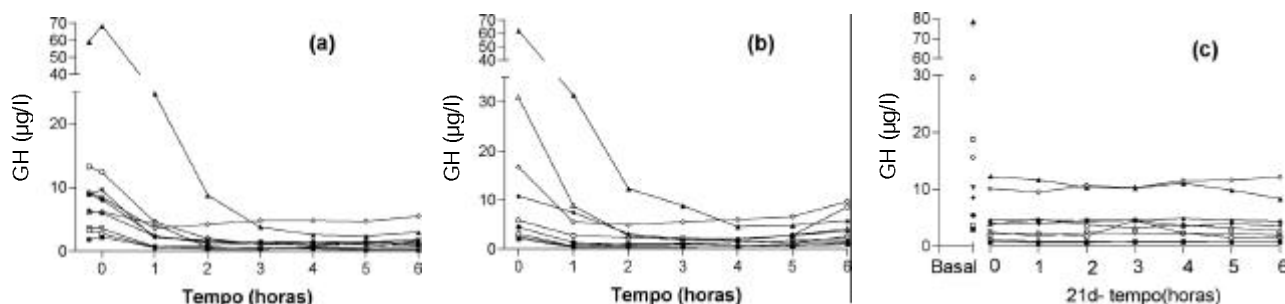


Figura 1. Valores individuais de GH sérico ($\mu\text{g/l}$) durante teste agudo (a), teste após 21 dias de octreotida sc (b) e após 21 dias de octreotida-LAR (c).

($15,5 \pm 6,6 \mu\text{g/l}$), houve diminuição significativa após 2h ($2,9 \pm 1,1 \mu\text{g/l}$), 3h ($2,4 \pm 0,8 \mu\text{g/l}$) e 4h ($2,0 \pm 0,6 \mu\text{g/l}$) após OCT-sc. Entretanto, não houve diferença entre o basal e os valores de GH obtidos após 1h ($6,0 \pm 2,9 \mu\text{g/l}$), 5h ($2,6 \pm 0,6 \mu\text{g/l}$) e 6h ($4,0 \pm 0,9 \mu\text{g/l}$). Os níveis basais de GH (obtidos cerca de 9 horas após a última injeção de octreotida) após 21 dias de tratamento com OCT-sc ($15,5 \pm 6,6 \mu\text{g/l}$) não foram diferentes dos valores basais observados pré-tratamento ($13,9 \pm 6,3 \mu\text{g/l}$). Para a avaliação com OCT-LAR, os pacientes não receberam medicação por 14 dias. Em relação aos valores basais, pós *washout*, de GH ($17,7 \pm 7,3 \mu\text{g/l}$), houve redução ($p < 0,0001$) destas concentrações quando comparadas àquelas obtidas 21 dias após a aplicação da octreotida-LAR ($4,4 \pm 1,2 \mu\text{g/l}$; figura 1c). Não houve variação significativa dos valores de GH quando analisados durante as 6 horas no 21º dia da aplicação da octreotida-LAR. Os níveis de GH foram $\leq 2,5 \mu\text{g/l}$ em 90% e 40% dos pacientes após 21 dias de OCT-sc e OCT-LAR, respectivamente.

Comparação das concentrações séricas de GH entre o teste agudo, teste após 21 dias de octreotida sc e teste com octreotida-LAR

Adotando-se o valor de 100% para as concentrações basais médias de GH, ou seja, antes da aplicação da octreotida, observou-se que as reduções obtidas no teste agudo e no teste após 21 dias de OCT-sc foram semelhantes ($84,6 \pm 4,1\%$ vs. $81,3 \pm 3,6\%$). Entretanto, a porcentagem de redução do GH após OCT-LAR ($70,5 \pm 6,1\%$) foi menor que a obtida após OCT-sc ($p = 0,002$). Por outro lado, as médias das concentrações de GH nas 6 horas estudadas não foram diferentes entre o teste agudo ($3,6 \pm 1,4 \mu\text{g/l}$), após 21 dias de OCT-sc ($4,9 \pm 1,7 \mu\text{g/l}$) e 21 dias de OCT-LAR ($4,1 \pm 1,1 \mu\text{g/l}$). O coeficiente de variação do GH nas 6 horas estudadas após 21 dias de OCT-sc foi maior que após OCT-LAR ($84,9 \pm 9,7\%$ vs. $16,2 \pm 3,6\%$; $p = 0,004$).

Os valores de IGF-1 e IGFBP-3 foram, respectivamente, de $717 \pm 107 \mu\text{g/l}$ e $4670 \pm 237 \mu\text{g/l}$ antes do tratamento (figura 2). Houve redução significativa após 21 dias de uso da octreotida sc ($491 \pm 80,4 \mu\text{g/l}$ e $3880 \pm 346 \mu\text{g/l}$) e após 21 dias da octreotida-LAR ($512 \pm 80,1 \mu\text{g/l}$ e $4005 \pm 318,7 \mu\text{g/l}$). Não houve diferença entre as duas formulações.

Avaliação após 5-6 meses de tratamento com octreotida sc e octreotida-LAR

As concentrações séricas de GH basal, nadir de GH no oGTT, IGF-1 e IGFBP-3 após 6 meses de tratamento com OCT-sc e OCT-LAR estão apresentadas na tabela 2. Houve redução significativa das concentrações de GH basal ($2,8 \pm 0,9$ e $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$) e nadir do GH no oGTT ($1,6 \pm 0,4$ e $1,6 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$), após OCT-sc e OCT-LAR, respectivamente, não havendo diferença entre elas. As concentrações de GH basal foram $\leq 2,5 \mu\text{g/l}$ em 60% e 66% dos pacientes e, após oGTT, foram $\leq 1,0 \mu\text{g/l}$ em 60% e 55%, após OCT-sc e OCT-LAR, respectivamente. A análise da resposta individual após tratamento com a OCT-sc e OCT-LAR mostrou que 90% dos pacientes que normalizaram o GH basal ($\leq 2,5 \mu\text{g/l}$) após OCT-sc, também obtiveram normalização após OCT-LAR. Do mesmo modo, houve concordância entre as duas formulações em 80% dos pacientes quando o critério utilizado foi o nadir de GH $\leq 1,0 \mu\text{g/l}$ (figura 3).

Houve diminuição significativa das concentrações de IGF-1 após tratamento com OCT-sc ($583 \pm 107 \mu\text{g/l}$) e OCT-LAR ($515 \pm 83 \mu\text{g/l}$), quando comparadas aos valores pré-tratamento, não havendo diferença entre as duas formulações. No entanto, a normalização do IGF-1 foi observada em apenas 30% dos pacientes após OCT-sc e OCT-LAR. Todos os pacientes que apresentaram normalização dos níveis de IGF-1 após OCT-sc também o fizeram após OCT-LAR (figura 3). Não houve diminuição significativa

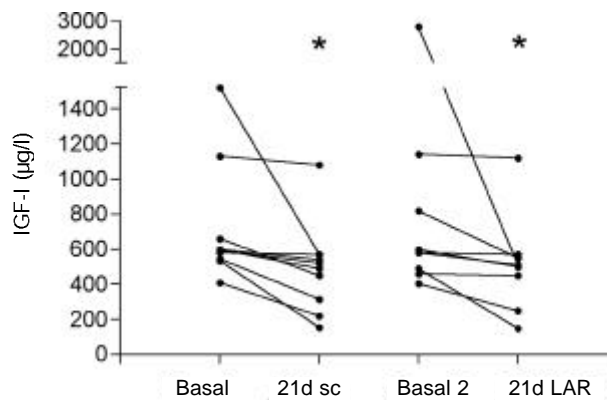


Figura 2. Valores de IGF-1 ($\mu\text{g/l}$) basais, após 21 dias de octreotida sc, basais pós *washout* (basal 2) e após 21 dias de octreotida-LAR (* $p < 0,05$ basal vs. octreotida sc ou LAR).

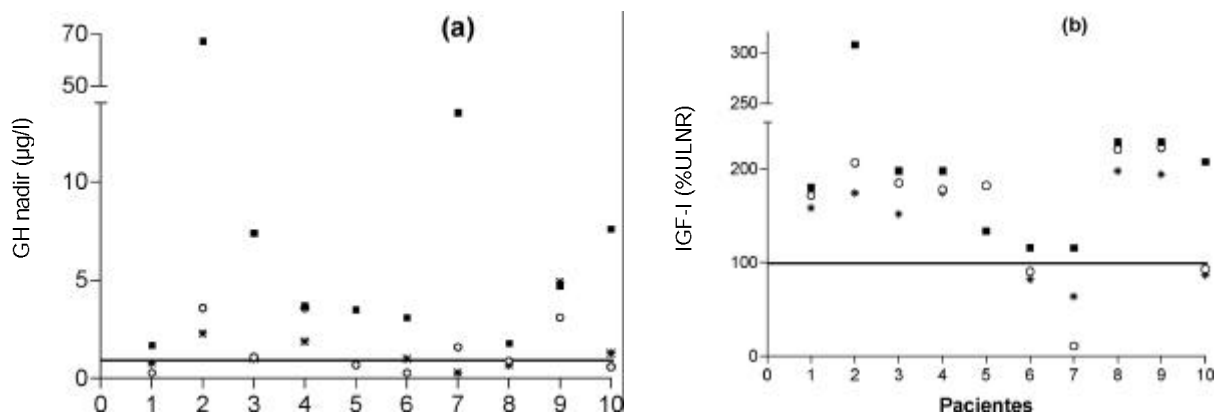


Figura 3. Valores individuais de nadir de GH no oGTT (a) e IGF-1 (b) expressos em % ULNR (porcentagem do limite superior da normalidade), pré-tratamento (■), após 6 meses de tratamento com octreotida sc (○) e após tratamento com octreotida LAR (*). A linha pontilhada está assinalando o nadir de GH de $1\mu\text{g/l}$ (a) e 100% ULNR (b).

das concentrações de IGFBP-3 após tratamento de 6 meses com OCT-sc ($4210 \pm 320\mu\text{g/l}$) ou OCT-LAR ($4689 \pm 335\mu\text{g/l}$).

Teste agudo ou de curto prazo como fator preditivo de resposta ao tratamento com octreotida sc e LAR

Considerando, como critério de resposta ao teste agudo, a redução das concentrações séricas de GH $\leq 2,5\mu\text{g/l}$, houve resposta positiva em 9 de 10 pacientes. Destes 9 pacientes, 6 também responderam ao tratamento a médio prazo, tanto com OCT-sc como com OCT-LAR. Portanto, o valor preditivo positivo do teste agudo foi de 66,6% para a resposta ao tratamento em médio prazo com ambas as formulações. Apenas um paciente não respondeu ao teste agudo e este também não respondeu ao tratamento de 6 meses com a OCT-

sc ou OCT-LAR. O teste de 21 dias com a OCT-sc apresentou resposta positiva em 8 de 10 pacientes. Seis destes pacientes também responderam ao tratamento por 6 meses com OCT-sc e OCT-LAR. Portanto, o valor preditivo positivo deste teste foi de 75% para a resposta ao tratamento de médio prazo. O teste com 21 dias de OCT-LAR mostrou resposta positiva em apenas 4 de 9 pacientes. Estes também apresentaram resposta positiva ao tratamento a médio prazo com a OCT-LAR. No entanto, dos 5 pacientes que não responderam ao teste com 21 dias, apenas 3 destes não tiveram boa resposta ao tratamento crônico com a OCT-LAR.

Resposta clínica e bioquímica e efeitos colaterais

Durante o teste agudo com a OCT-sc, a incidência de efeitos colaterais foi pequena, com apenas um paciente

apresentando dor abdominal tipo cólica, de moderada intensidade e de curta duração. Após início da octreotida, 7 em 10 pacientes apresentaram quadro de cólicas abdominais e diarreia, na primeira semana de tratamento, com melhora espontânea dos sintomas após este período.

Nove em 10 pacientes apresentaram melhora clínica com o tratamento crônico com a OCT-sc e OCT-LAR. Houve melhora da disposição e fraqueza (n= 7; n= 8, respectivamente), da cefaléia (n= 4), das dores osteo-articulares (n= 5; n= 6), da hiperidrose (n= 4) e redução de partes moles (n= 6). A OCT-sc foi bem tolerada pelos pacientes, com um paciente queixando-se de dor e eritema no local da injeção, um paciente com diminuição do apetite e perda de peso nos primeiros meses, dois pacientes que apresentaram epigastralgia ocasional e um paciente com litíase biliar assintomática. A OCT-LAR foi melhor tolerada pelos pacientes pela comodidade da posologia. Durante o período de uso, um paciente apresentou diminuição do apetite e dois pacientes apresentaram epigastralgia leve (os mesmo que apresentaram com a OCT-sc). Em nenhum paciente foi necessária a interrupção da medicação.

DISCUSSÃO

Com o objetivo de avaliar a tolerabilidade e a resposta ao tratamento com octreotida, o teste agudo com 100µg de OCT-sc foi realizado em 10 pacientes com acromegalia em atividade. A medicação foi bem tolerada durante o teste agudo, sendo que apenas um paciente apresentou dor abdominal de moderada intensidade e de curta duração. Entretanto, foram observados efeitos colaterais na maior parte dos pacientes (8/10) no início da terapêutica, mesmo naqueles pacientes que não apresentaram queixas no teste agudo. Cabe salientar que todos os pacientes apresentaram melhora progressiva da sintomatologia, mesmo com a manutenção da dose. Portanto, o teste agudo não foi preditivo de tolerabilidade. Diferentemente destes resultados, Colao e cols., 1996 (19), realizaram o teste agudo em 68 pacientes acromegálicos e concluíram que o teste poderia ser útil na avaliação da tolerabilidade à octreotida, visto que todos os pacientes que apresentaram efeitos colaterais durante o teste referiram os mesmos efeitos no início da terapia.

Estudos prévios têm sugerido que a supressão do GH num teste agudo com a octreotida poderia refletir *in vivo* a capacidade de ligação da droga aos receptores da somatostatina, particularmente os subtipos 2 e 5, independentemente da densidade desses

receptores nos tumores (20). Entretanto, existem controvérsias na literatura quanto ao valor preditivo deste teste na avaliação da resposta ao tratamento de longo prazo (19,21). No presente estudo, o teste agudo teve a capacidade de prever a resposta ao tratamento crônico com a OCT-sc e OCT-LAR em 70% dos pacientes, resultado semelhante ao observado por Lamberts e cols., 1988 (21). Os resultados obtidos pelo presente trabalho são contraditórios aos encontrados por Colao e cols., 1996 (19), que, utilizando como resposta positiva um decréscimo das concentrações de GH maior que 50%, demonstraram que o teste agudo não apresentou bom valor preditivo para o tratamento crônico.

Devido às controvérsias quanto à utilidade do teste agudo em prever resposta ao tratamento crônico, avaliamos, também, a resposta do GH após o uso da OCT-sc por 21 dias. As concentrações de GH obtidas na manhã do 21º dia de OCT-sc estavam elevadas e diminuíram rapidamente após a injeção da octreotida, atingindo níveis de GH $\leq 2,5\mu\text{g/l}$, em 8 dos 10 pacientes estudados. Entretanto, houve uma tendência à elevação do GH após 6 horas, sugerindo, em alguns pacientes, a necessidade de aplicações mais frequentes. Esta observação é concordante com o relato de outros autores, que sugerem que uma maior frequência nas aplicações ou mesmo o uso de bombas de infusão contínua poderiam aumentar a eficácia da OCT-sc (22-24). O tratamento com OCT-sc por 21 dias pôde prever a resposta ao tratamento crônico em 8 de 10 pacientes, sugerindo bom valor preditivo. Resultados semelhantes aos obtidos por Colao e cols., 1996 (19), demonstraram que a resposta após 1 mês de tratamento com OCT-sc apresentava boa correlação com o tratamento crônico.

Com a disponibilidade da OCT-LAR no Brasil a partir do ano 2000, os pacientes também foram avaliados após 21 dias da aplicação de uma ampola desta formulação, período este em que há estabilização dos níveis plasmáticos da octreotida (16,25). Observou-se diminuição significativa das concentrações de GH após 21 dias da OCT-LAR, em relação aos valores basais. No entanto, concentrações de GH $\leq 2,5\mu\text{g/l}$ foram atingidas em apenas 40% dos pacientes. Este resultado pode ser explicado pelo fato da resposta ter sido avaliada após a primeira injeção de OCT-LAR. Estudos prévios mostraram que a eficácia desta formulação é progressiva, com estabilização do seu efeito após 3 meses de uso (16). Portanto, a resposta do GH após o uso de apenas uma injeção de OCT-LAR não deve ser utilizada como teste indicador de resposta ao tratamento crônico.

Comparamos, também, a variação da resposta do GH frente ao uso das duas formulações por 21 dias. A porcentagem de redução das concentrações de GH foi significativamente maior com a OCT-sc que com a OCT-LAR. Entretanto, as concentrações de GH coletadas às 0800h no 21º dia com octreotida-LAR foram mais baixas e com menor coeficiente de variação durante as 6 horas estudadas. Apesar desta diferença, a média das concentrações de GH foi semelhante entre as duas formulações. As concentrações de IGF-1 foram, também, utilizadas na avaliação em curto prazo do tratamento com OCT-sc e OCT-LAR. Houve redução semelhante das concentrações de IGF-1 nas duas formulações, sugerindo que os níveis de IGF-1 se correlacionam melhor com as concentrações médias de GH que com suas variações séricas. Ho & Weissberger, 1994 (26), sugeriram, anteriormente, que o nível do componente não pulsátil da secreção total de GH é melhor indicador das concentrações de IGF-1.

O presente estudo mostrou uma redução das concentrações de GH basal e após oGTT após o tratamento prolongado com a OCT-sc e OCT-LAR em 60% dos pacientes, com eficácia semelhante entre as duas formulações. Estes resultados são semelhantes aos descritos por outros autores (14-16). Houve concordância entre a resposta do GH basal e o nadir de GH em 90% dos pacientes com a OCT-LAR, sugerindo que o GH basal também pode ser um bom parâmetro para avaliação do tratamento. Adicionalmente, houve redução significativa e semelhante das concentrações de IGF-1 após tratamento prolongado com OCT-sc e OCT-LAR. Entretanto, a normalização das concentrações de IGF-1 foi observada em apenas 30% dos pacientes, inferior aos resultados previamente descritos na literatura, com sucesso em 50-60% dos pacientes (10). Não podemos descartar que estes valores elevados de IGF-1 sejam decorrentes da secreção alterada de GH nas 24h presente nestes pacientes. Cabe ressaltar que, caso não haja normalização das concentrações de IGF-1 após 3 a 6 meses de tratamento, a dose de OCT-sc ou OCT-LAR pode ser aumentada para até 500µg sc 8/8h ou até 40mg IM cada 28 dias, respectivamente (15,16). Nossos resultados podem ser explicados pelo tempo limitado de avaliação, desde que estudos por tempo mais prolongado demonstram queda progressiva do IGF-1 (15,17). O IGF-1 também pode ser afetado por outros fatores além do GH, como idade, estado nutricional, obesidade, esteróides sexuais e hormônios tireoidianos (27).

A elevação da IGFBP-3 nos pacientes acromegálicos foi previamente demonstrada (28,29), porém, persistem controvérsias sobre sua real contribuição no diagnóstico e na avaliação da resposta ao

tratamento. No presente estudo, 60% dos valores de IGFBP-3 pré-tratamento estavam dentro dos valores normais e não houve distinção, após tratamento, entre os valores de IGFBP-3 dos pacientes com e sem doença em atividade. Estes resultados confirmam que a determinação das concentrações séricas de IGFBP-3 não apresenta utilidade prática na avaliação do eixo GH-IGF-1 nem no seguimento da acromegalia (29-32).

O presente trabalho demonstra que o teste agudo e o tratamento em curto prazo com a OCT-sc podem prever a resposta do GH ao tratamento prolongado com a OCT-sc e OCT-LAR. Entretanto, o teste agudo não foi um indicador da ocorrência de efeitos colaterais. Adicionalmente, tanto a OCT-sc como a OCT-LAR foram igualmente eficazes na redução dos níveis de GH basal e nadir no oGTT e concentrações de IGF-1 após tratamento prolongado nos pacientes com acromegalia. Entretanto, a comodidade posológica recomenda a formulação LAR.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos funcionários do Laboratório do HCFMRP-USP Adriana Rossi, Lucimara Bueno, José Roberto Silva e Débora N.G. Pitta pelo auxílio nas dosagens hormonais, e ao Laboratório Novartis pelo gentil fornecimento das ampolas de octreotida-LAR (Sandostatin LAR®).

REFERÊNCIAS

1. Bates AS, Van't Hoff W, Jones M, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993;86:293-9.
2. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1994;41:95-102.
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. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2730-4.
5. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transfenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;83:3411-8.
6. Swearingen B, Barker II FG, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-26.

7. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3808-16.
8. Costa ACF, Rossi A, Martinelli Jr CE, Machado HR, Moreira AC. Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: Should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure? **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3142-7.
9. Jenkins D, O'Brien I, Shakespear R, Sheppard M C, Stewart PM. The Birmingham pituitary database: auditing the outcome of the treatment of acromegaly. **Clin Endocrinol** 1995;43:517-22.
10. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Levy R, et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients – a clinical research center study. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:2768-75.
11. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2646-52.
12. Cheung NW, Taylor L, Boyages SC. An audit of long-term octreotide therapy for acromegaly. **Aust NZ J Med** 1997;27:12-8.
13. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, et al. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3308-14.
14. Flogstad AK, Halse J, Bakke S, Lanranjan I, Marbach P, Bruns C, et al. Sandostatin-LAR in acromegalic patients: Long-term treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:23-8.
15. Davies PH, Stewart SE, Lanranjan I, Sheppard MC, Stewart PM. Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR) for the management of acromegaly. **Clin Endocrinol** 1998;48:311-6.
16. Lanranjan I, Atkinson AB, The Sandostatin-LAR® Group. Results of a European multicentre study with Sandostatin-LAR in acromegalic patients. **Pituitary** 1999;1:105-14.
17. 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.
18. Costa ACF, Rossi A, Martinelli JR CE, Vieira JGH, Moreira AC. Importância do método utilizado para determinação do hormônio de crescimento plasmático na interpretação de testes de estímulo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1998;42:110-4.
19. 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.
20. Saveanu A, Gunz G, Dufour H, Caron P, Fina F, Ouafik L, et al. BIM-23244, a somatostatin receptor subtype 2- and 5- selective analog with enhanced efficacy in suppressing growth hormone (GH) from octreotide-resistant human GH-secreting adenomas. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:140-5.
21. Lamberts SW, 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.
22. Barkan AL, Kelch RP, Hopwood NJ, Beitins IZ. Treatment of acromegaly with the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995. **J Clin Endocrinol Metab** 1988;66:16-23.
23. Wang C, Lam KSL, Arceo E, Chan FL. Comparison of the effectiveness of 2-hourly versus 8 hourly subcutaneous injections of a somatostatin analog SMS 201-995 in the treatment of acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:844-50.
24. James RA, White MC, Chatterjee S, Marciaj H, Kendall-Taylor P. A comparison of octreotida delivered by continuous subcutaneous infusion with intermittent injection in the treatment of acromegaly. **Eur J Clin Invest** 1992;22:554-61.
25. Flogstad AK, Halse J, Haldorsen T, Lanranjan I, Marbach P, Bruns C, et al. Sandostatin-LAR in acromegalic patients: A dose-range study. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:3601-7.
26. Ho KY, Weissberger AJ. Characterization of 24-hour growth hormone secretion in acromegaly: implications for diagnosis and therapy. **Clin Endocrinol** 1994;41:75-83.
27. Holly JMP, Cotterill AM, Jemmott RC, Shears D, Al-Othman S, Chard T, et al. Inter-relations between growth hormone, insulin, insulin-like growth-factor-I (IGF-1), IGFBP-1 and Sex hormone-binding globulin in acromegaly. **Clin Endocrinol** 1991;34:275-80.
28. Grinspoon S, Clemmons D, Swearingen B, Klibanski A. Serum IGFBP-3 levels in the diagnosis of acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:927-32.
29. Halperin I, Casamitjana R, Flores L, Fernandez-Bassels M, Vilardell E. The role of IGFBP-3 as a parameter of activity in acromegalic patients. **Eur J Endocrinol** 1999;141:145-8.
30. Juul A, Main K, Blum WF, Lindholm J, Ranke MB, Skakbaek NE. The ratio between serum levels of insulin-like growth-factor I (IGF-1) and the IGF binding proteins (IGFBP-1, 2 and 3) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients. **Clin Endocrinol** 1994;85:85-93.
31. De Herder WW, Van Der Lely AJ, Janssen JAMJL, Uitterlinden P, Hofland LJ, Lamberts SWJ. IGFBP-3 is a poor parameter for assessment of clinical activity in acromegaly. **Clin Endocrinol** 1995;43:501-5.
32. Duncan E, Wass JAH. Investigation protocol: Acromegaly and its investigation. **Clin Endocrinol** 1999;50:285-93.

Endereço para correspondência:

Ayrton C. Moreira
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Av. Bandeirantes 3900
14048-900 Ribeirão Preto, SP
e.mail: castrom@fmrp.usp.br