

### **RESUMO**

Acromegalia é uma doença debilitante e desfigurante que, se não controlada adequadamente, reduz a expectativa de vida do paciente. Complicações cardiovasculares e respiratórias representam as principais causas de morte nos acromegálicos. Atualmente, o diagnóstico é realizado de acordo com as diretrizes do consenso de 2000: ausência de supressão do GH para um valor <1ng/mL e IGF-1 elevado. Avanços em todas as modalidades terapêuticas têm ocorrido, propiciando o controle bioquímico da doença em um número cada vez maior de pacientes. Estudos prévios mostraram que a obtenção de níveis seguros de GH (GH médio <2,5ng/mL) e de IGF-1 normal reduz a taxa de mortalidade para o normal. Em 2002, foram publicadas diretrizes para o manejo da acromegalia, o qual envolve, muitas vezes, uma abordagem multidisciplinar. Neste artigo, fazemos uma avaliação crítica do que dispomos no Brasil para seguirmos as diretrizes estabelecidas nos consensos sobre diagnóstico e tratamento da acromegalia. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:331-346**)

**Descritores:** Acromegalia; Diagnóstico; Cirurgia transesfenoidal; Radioterapia; Análogo da somatostatina; Agonista dopaminérgico

### **ABSTRACT**

#### **Diagnosis and Treatment of Acromegaly in Brazil.**

Acromegaly is a disabling and disfiguring illness, which, if not adequately controlled, decreases life expectancy. Cardiovascular and respiratory complications represent the main causes of death in acromegalic patients. Nowadays, the diagnosis is made following the guidelines reported in the 2000 consensus: Failure of GH to suppress to less than 1ng/mL and an increased IGF-1. Progress in all therapeutic modalities has been made, allowing biochemical disease control in more patients. Previous studies demonstrated that achieving safe GH levels (mean GH <2.5ng/mL) and normal IGF-1 decreases mortality rate to normal. In 2002, the guidelines for management of acromegaly were published which encompass, many times, a multidisciplinary approach. In this article, we critically evaluate what is available in Brazil that allows us to follow the guidelines established in the diagnosis and treatment consensus. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:331-346**)

**Keywords:** Acromegaly; Diagnosis; Transsphenoidal surgery; Radiotherapy; Somatostatin analog; Dopamine agonist

**Ines Donangelo  
Karina Une  
Mônica Gadelha**

*Serviço de Endocrinologia,  
Hospital Universitário  
Clementino Fraga Filho  
(HUCFF), Universidade Federal  
do Rio de Janeiro (UFRJ), e  
Instituto Estadual de Diabetes e  
Endocrinologia (IEDE), Rio de  
Janeiro, RJ.*

*Recebido em 18/04/03  
Aceito em 07/05/03*

**A** CROMEGALIA É UMA DOENÇA DEBILITANTE e desfigurante decorrente do excesso de GH e IGF-1 que ocorre com a mesma frequência em homens e mulheres. Pode ser diagnosticada em qualquer idade, porém é mais comum entre os 30 e 50 anos de idade. Em função do caráter insidioso da acromegalia e da falta de conhecimento por parte da população das características da doença, o diagnóstico é frequentemente realizado cerca de 8 a 10 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas. Tal fato é extremamente relevante, pois pacientes com acromegalia apresentam taxa de mortalidade 2 a 4 vezes maior do que indivíduos da população geral com mesmo sexo e idade, e um diagnóstico mais precoce poderia evitar o surgimento das complicações cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas, principais responsáveis pelo aumento de mortalidade na acromegalia (1). Além do diagnóstico mais precoce, um tratamento efetivo, muitas vezes multidisciplinar, capaz de reduzir o nível sérico médio de GH para um valor considerado seguro (<2,5ng/mL) e normalizar IGF-1 também é de suma importância para a diminuição da mortalidade (2,3).

Estudos epidemiológicos na Europa revelaram uma prevalência de 40-70 casos/milhão e uma incidência anual de 3-4 casos/milhão (4,5). Como não há estudos realizados na população brasileira, podemos estimar, baseando-se nos trabalhos europeus, que cerca de 650 novos casos de acromegalia sejam diagnosticados anualmente no Brasil.

A grande maioria dos casos se manifesta de forma esporádica, sendo causada, em cerca de 99% dos casos, por um adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma) e, muito raramente, pela hipersecreção eutópica ou ectópica de GHRH. Nos casos familiares, os somatotropinomas podem fazer parte de duas síndromes neoplásicas hereditárias, a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1) e o Complexo de Carney (CNC), ou podem ocorrer isoladamente em uma condição clínica denominada somatotropinoma familiar isolada (IFS) (6). Desde que a dosagem de GH se tornou disponível, foram relatados na literatura 79 casos de IFS em 33 famílias (revisado em 6,7-15). No Laboratório de Neuroendocrinologia Molecular do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) – UFRJ, estamos estudando três famílias brasileiras com acromegalia familiar, provenientes do Rio de Janeiro, São Paulo e Goiás, o que tem contribuído para a elucidação das bases moleculares da acromegalia (16,17).

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico Clínico

A frequência das principais manifestações clínicas decorrentes do excesso de GH e IGF-1 dos 89 pacientes avaliados no Serviço de Endocrinologia do HUCFF/UFRJ, dos quais 58 estão em acompanhamento no ambulatório de pesquisa em acromegalia, está mostrada na tabela 1.

Tabela 1. Manifestações clínicas de 89 pacientes com acromegalia, avaliados no HUCFF/UFRJ.

Manifestação clínica	P/A*	Frequência (%)
Aumento de extremidades	88/89	99
Alterações crânio - faciais	71/88	81
Artralgias	50/85	59
Hiperidrose	64/86	74
Síndrome do túnel do carpo	21/73	29
Skin tags (Acrocórdons)	28/61	46
Pólipo intestinal	9/29	31
Adenocarcinoma intestinal	0/29	0
DM ou intolerância à glicose	42/79	53
Hipertensão arterial	50/86	58

\*P – Número de pacientes com a manifestação clínica

A – Número de pacientes avaliados

Artropatia, devido à ação endócrina e autócrina do IGF-1, é uma das complicações clínicas mais frequentes da acromegalia e que contribui para o aumento da morbidade da doença. No momento do diagnóstico, cerca de 60-70% dos pacientes tem comprometimento de grandes articulações periféricas (quadril, joelho, ombro) e aproximadamente 50% apresenta artropatia axial, principalmente da coluna lombar (18). Dois mecanismos estão envolvidos na patogênese da artropatia acromegálica: (A) endócrino: níveis elevados de IGF-1 promovem o crescimento da cartilagem articular e dos ligamentos periarticulares; (B) mecânico: a geometria articular alterada propicia traumas intra-articulares de repetição com conseqüente formação de cicatrizes, cistos e osteófitos, o que piora a geometria articular (ciclo vicioso: trauma-regeneração-trauma), culminando com a instalação de uma doença degenerativa articular. No início a artropatia é totalmente reversível, contudo, com a progressão a doença, torna-se irreversível. Dessa forma, é fundamental o diagnóstico precoce da acromegalia e tratamento agressivo desde o início, visando-se a normalização dos níveis séricos do IGF-1 para prevenção da doença degenerativa articular.

As complicações cardiovasculares são responsáveis por 60% das mortes em acromegálicos. Hipertensão arterial é uma complicação da acrome-

galia que contribui para o aumento da mortalidade. Ezzat e cols. (19), analisando 500 pacientes acromegálicos, detectaram hipertensão arterial em 51% dos casos. Bondanelli e cols. (20) compilaram os dados de 18 séries da literatura (2562 pacientes), encontrando uma prevalência de cerca de 35% (18-60%). Vários mecanismos podem estar envolvidos na patogênese da hipertensão na acromegalia: 1) Efeito direto anti-natriurético do GH/IGF-1 (ativação dos canais de sódio do túbulo distal); 2) resistência insulínica periférica e hiperinsulinemia, que podem estimular a retenção de sódio e água (expansão de volume), aumentar a atividade do sistema nervoso simpático, ativar o sistema renina angiotensina aldosterona e acarretar disfunção endotelial (aumento da resistência vascular periférica); 3) GH/IGF-1 agindo com fatores de crescimento vascular.

Anormalidades cardíacas morfológicas e funcionais ocorrem após exposição crônica ao excesso de GH e IGF-1, levando ao desenvolvimento de uma cardiomiopatia específica da acromegalia (21). A história natural da cardiomiopatia acromegálica inclui uma primeira fase caracterizada por um ventrículo esquerdo hiperkinético com aumento na contratilidade e no débito cardíaco; uma segunda fase, na época do diagnóstico, com hipertrofia concêntrica biventricular, anormalidades no enchimento diastólico no repouso e função cardíaca diminuída durante o exercício; uma terceira fase ocorre quando a acromegalia não é efetivamente controlada ou quando o diagnóstico é feito muito tardiamente e caracteriza-se por doença valvar e diminuição das funções sistólica e diastólica com baixo débito cardíaco mesmo no repouso, levando à insuficiência cardíaca congestiva.

Complicações respiratórias representam a segunda causa de morte na acromegalia, respondendo por 25% das mortes. Os pacientes podem apresentar deformidades dos ossos faciais, macroglossia, edema e hipertrofia da mucosa e das cartilagens da laringe, colapso inspiratório da hipofaringe e pneumomegalia (aumento do número de alvéolos). O estreitamento das vias aéreas pode ser causa de dificuldade na intubação traqueal durante a indução anestésica. Acompanhamos um paciente que apresentou insuficiência respiratória aguda no quarto dia de pós-operatório em função de um granuloma subglótico secundário ao trauma da mucosa durante a intubação traqueal. Apnéia do sono, definida como a presença de 5-10 episódios de apnéia ou hipopnéia com duração de, no mínimo, 10 segundos durante cada hora de sono noturno, afeta 60-70% dos pacientes acromegálicos (22). Pode ser do tipo obstrutiva, central ou mista,

sendo a primeira a mais freqüente na acromegalia. O paciente tipicamente apresenta sono interrompido, roncoss excessivos e sonolência diurna. Além disso, a apnéia do sono parece favorecer o aparecimento de hipertensão arterial através do seguinte mecanismo: apnéia → hipoxemia → estímulo do sistema nervoso simpático → disfunção endotelial → redução da produção de óxido nítrico → hipertensão (22). Há também o risco de arritmias cardíacas que podem ter gravidade variável, desde bradicardia sinusal até taquicardia ventricular e assistolia. Dessa forma, a apnéia do sono pode acarretar graves conseqüências, como o aumento do risco cardiovascular e a diminuição da qualidade de vida dos pacientes, devendo ser sempre avaliada através de polissonografia. Entretanto, este exame não se encontra amplamente disponível no Brasil.

Diabetes mellitus ocorre em aproximadamente 10-25% dos acromegálicos, estando associado com o aumento de morbidade e mortalidade presentes na acromegalia. Tamburrano e cols. (23), analisando os dados da literatura, concluíram que 15-35% dos pacientes tem resistência insulínica leve e cerca de 50% tem resistência insulínica evidente. O defeito induzido pelo GH parece envolver um sítio pós-receptor. Hipertrigliceridemia ocorre em 19-44% dos casos (23).

Aproximadamente 15% das mortes na acromegalia são atribuídas a malignidade, o que está abaixo do esperado para população geral (24). No estudo de Orme e cols. (25), a incidência de câncer, em geral nos pacientes com acromegalia, foi mais baixa do que na população em geral, e a incidência de câncer de mama em mulheres e de câncer de intestino não foi significativamente maior. A questão se na acromegalia há aumento do surgimento de câncer *de novo* permanece controversa na literatura, especialmente em relação às lesões colônicas (pólipos adenomatosos e adenocarcinoma) (24,26). No ambulatório de pesquisa em acromegalia do HUCFF/UFRJ, realizamos colonoscopia em nossos pacientes no momento do diagnóstico, e a freqüência de repetição do exame dependerá de vários fatores, tais como achado de pólipo adenomatoso no primeiro exame, idade do paciente, história familiar de câncer de intestino e presença de acrocórdons (27). Como o câncer é uma doença que incide com maior freqüência com o avançar da idade, a melhora na sobrevida dos acromegálicos diante de métodos diagnósticos mais sensíveis e melhores opções terapêuticas irá permitir que estudos prospectivos sejam realizados para esclarecer se na acromegalia há ou não maior incidência de câncer. Entretanto, a acromegalia em atividade parece conferir um maior potencial de

crescimento e agressividade em um câncer coexistente, o que pode acarretar aumento da morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer.

Pacientes com somatotropinomas podem, ainda, apresentar manifestações clínicas decorrentes da compressão do tumor sobre as estruturas vizinhas (cefaléia, alterações visuais, dor facial, hipopituitarismo ou hiperprolactinemia), as quais estão presentes com frequência na acromegalia, pois cerca de 85% dos pacientes tem um macroadenoma na ocasião do diagnóstico. Hiperprolactinemia tumoral também pode estar presente, pois cerca de 30% a 40% dos adenomas co-secretam GH e PRL.

Raramente, o diagnóstico de acromegalia é estabelecido durante a investigação de uma lesão hipofisária achada incidentalmente (incidentaloma). Finalmente, apoplexia hipofisária pode ser a forma de apresentação de um somatotropinoma.

### Diagnóstico Laboratorial

Em 1999, ocorreu um workshop em Cortina (Itália) para se discutir os exames laboratoriais utilizados no diagnóstico da acromegalia, e os critérios de cura que devem ser empregados para avaliar a eficácia de um tratamento (28). Como resultado, foi estabelecido um consenso com as seguintes diretrizes para o diagnóstico laboratorial da acromegalia: (A) Dosagem de GH randômico e IGF-1 séricos: Se GH <0,4ng/mL e IGF-1 normal para idade e sexo, o diagnóstico de acromegalia está excluído quando não há qualquer doença intercorrente. Se um destes valores não for alcançado, está indicado o Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTOG) com a administração de 75g de glicose e dosagens subsequentes de GH e glicose a cada 30 minutos durante 2 horas. Durante este teste, o GH deverá diminuir para um valor <1ng/mL para que a acromegalia seja excluída (quadro 1). (B) Níveis integrados médios de GH de 24hs <2,5ng/mL também excluem acromegalia. Entretanto, este exame apresenta excelente correlação com o TTOG e não é viável para realização na prática clínica. (C) Exames que não fornecem auxílio adicional para o diagnóstico de acromegalia: IGFBP-3 sérico, GH urinário e testes de estímulo com TRH, LHRH ou GHRH. Os testes de estímulo com TRH e LHRH não são superiores ao TTOG e apresentam risco (apoplexia hipofisária após TRH).

**Quadro 1.** Critérios para exclusão do diagnóstico de acromegalia.

GH randômico < 0,4ng/mL e IGF-1 normal para idade e sexo ou GH durante TTOG < 1ng/mL e IGF-1 normal para idade e sexo
---

Adaptado de Giustina e Cols. (28).

Os trabalhos de Freda e cols. (29) e Dimaraki e cols. (30) forneceram dados que sugerem que o atual *cut-off* de GH <1ng/mL após sobrecarga de glicose pode ser alto para o diagnóstico e controle de cura da acromegalia. É importante ressaltar que o grupo de pacientes avaliados por Dimaraki e cols. (30) não representa a maioria dos acromegálicos (alto percentual de microadenomas e atividade de doença leve), mas sim constituem uma série particular de pacientes onde o diagnóstico de acromegalia pode ser difícil. Baseando-se nestes estudos, Trainer recentemente sugeriu a diminuição do *cut-off* do nadir de GH após sobrecarga de glicose para 0,3ng/mL (31). Dessa forma, como mencionado no consenso de 2000 e em uma recente carta ao editor escrita por Giustina e Melmed (32), o *cut-off* do nadir de GH após sobrecarga de glicose deverá ser diminuído em um futuro próximo devido ao crescente refinamento dos ensaios de GH.

#### *I - Dosagem de GH basal*

A dosagem randômica do GH sérico deve ser interpretada com cautela, pois o GH apresenta secreção pulsátil. Dessa forma, pessoas normais podem apresentar picos de GH com valores bastante acima do “normal” e acromegálicos podem exibir níveis de nadir de GH dentro do “normal”. Além disso, níveis aumentados de GH sérico podem ser encontrados nas seguintes condições: insuficiência hepática ou renal, diabetes mellitus descompensado, anorexia nervosa e desnutrição. Em função disto, o GH após sobrecarga de glicose sempre foi mais valorizado do que o GH basal para diagnóstico da acromegalia. Entretanto, no consenso de Cortina se estabeleceu que um GH basal <0,4ng/mL na presença de IGF-1 normal exclui acromegalia (28).

#### *II - Dosagem de IGF-1*

Os níveis séricos de IGF-1 não flutuam como os de GH e, dessa forma, a dosagem de IGF-1 tem sido utilizada como teste de rastreamento para acromegalia. É fundamental que os níveis de IGF-1 sejam comparados com controles normais de mesma idade e sexo. Além disso, o IGF-1 pode estar aumentado na gravidez e diminuído no diabetes mellitus descompensado e na desnutrição.

#### *III - Dosagem de GH durante Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTOG)*

Este teste é o exame considerado padrão ouro para o diagnóstico de acromegalia. É realizado conforme descrito nas diretrizes do consenso. Atualmente, a maioria dos centros no Brasil utiliza ensaios

imunométricos para dosagem do GH (ver abaixo). Dessa forma, adotamos, como no consenso de Cortina, o *cut-off* de <1ng/mL para separar pessoas normais de pacientes com acromegalia. Os acromegálicos não exibem diminuição dos níveis de GH para estes valores ou até mesmo apresentam um aumento paradoxal. O TTOG deve ser sempre interpretado em conjunto com a dosagem de IGF-1 e o quadro clínico do paciente, pois respostas falso-positivas podem ocorrer na puberdade e em pacientes com diabetes mellitus, insuficiência hepática ou renal, anorexia nervosa e em uso de opióides e respostas falso-negativas, muito raramente, podem ocorrer na acromegalia.

#### IV - Dosagem do GHRH

Está indicada no raro caso de suspeita de acromegalia secundária à secreção ectópica de GHRH. Nos casos de secreção eutópica de GHRH, os níveis periféricos de GHRH não estão elevados. Esta dosagem não é realizada no Brasil.

#### V - Ensaios de GH utilizados no Brasil

No Brasil, o GH é dosado, principalmente, por dois métodos imunométricos: Quimioluminescência (kit Immulite® e Immulite 2000® da DPC) e imunofluorométrico (kit AutoDELFIA® da PerkinElmer Life Sciences, Wallac Oy e ensaio imunofluorométrico desenvolvido *in house* no laboratório Fleury [33]). Estes ensaios apresentam sensibilidade analítica na ordem de 0,01ng/mL e boa reprodutibilidade. Os níveis superiores da normalidade são até 2,5ng/mL (Fleury), 4,4ng/mL (AutoDELFIA®) e 5ng/mL (Immulite® e Immulite 2000®). O ideal é que cada laboratório estabeleça os seus valores de normalidade ao invés de utilizar os valores referidos pelo fabricante.

Na célula somatotrófica e na circulação existem diferentes isoformas do GH. A forma 22kDa (191 aminoácidos) é a mais comum, sendo decorrente da transcrição do gene GH-N. Um mecanismo de *splicing* alternativo do gene GH-N dá origem à forma 20kDa e alterações pós-translacionais às formas 5kDa e 17kDa. Há também formas acidificadas, glicosiladas e oligoméricas (34). Os ensaios imunométricos se baseiam na utilização de dois anticorpos monoclonais de alta especificidade. Entretanto, cada ensaio utiliza um par de anticorpos distinto, que reconhece dois determinantes antigênicos específicos que não são obrigatoriamente os mesmos. O ensaio do laboratório Fleury reconhece as formas 22kDa e 20kDa (padrão de referência WHO IRP 88/624), já os demais ensaios são direcionados para a detecção da forma 22kDa (padrão de referência WHO IRP 80/505). Como as

diferentes isoformas do GH apresentam bioatividade e imunorreatividade distintas, cada ensaio detecta de maneira própria estas isoformas. Caso o padrão de referência utilizado inclua alguma percentagem das diferentes isoformas, a detecção das mesmas seria maior. Boguszewski e cols (35) mostraram que na acromegalia pode ocorrer uma grande alteração na proporção das isoformas circulantes, o que pode explicar certos casos de discrepância entre os valores de IGF-1 e de GH após tratamento. Além disso, estes ensaios medem o GH total e a GHBP (proteína ligadora do GH) pode interferir de maneira diferente entre os ensaios. Dessa forma, fica claro que é fundamental que cada laboratório adquira experiência com o ensaio de GH escolhido e que tenha homogeneidade nas dosagens, ou seja, utilize sempre o mesmo ensaio pois é impossível compararmos resultados obtidos com ensaios distintos.

#### VI - Ensaios de IGF-1 utilizados no Brasil

No Brasil, o IGF-1 é dosado, principalmente, por um método imunorradiométrico (IRMA) com extração prévia das IGF-BPs com etanol-HCl (kit DSL-5600 Active· IGF-1 IRMA). Este ensaio apresenta sensibilidade analítica na ordem de 1ng/mL e boa reprodutibilidade, mas alguns laboratórios fazem a dosagem em duplicata. Soro com valores acima de 500ng/mL, comumente encontrados na acromegalia em atividade, necessitam de diluição, pois a curva padrão é um pouco curta. Quanto aos valores de referência, a maioria dos laboratórios no Brasil utiliza o referido pelo fabricante, que é bastante detalhado com diferentes valores para cada sexo e faixas etárias. É fundamental que o laboratório forneça todos estes valores de referência, pois as concentrações séricas de IGF-1 são dependentes da idade e do sexo. Os níveis aumentam gradualmente na infância, apresentam os valores mais altos (pico) durante a puberdade e diminuem progressivamente durante a vida adulta. Os níveis são algo mais altos no sexo feminino. O ideal seria que estabelecêssemos valores de normalidade para a nossa população ao invés de utilizarmos valores de fora, já que fatores como o estado nutricional influenciam as concentrações de IGF-1. Contudo, a obtenção de, no mínimo, 40 amostras por sexo/faixa etária é difícil e cara.

Da mesma forma que com relação ao GH, é fundamental que cada laboratório adquira experiência com o ensaio de IGF-1 escolhido e que tenha homogeneidade nas dosagens, ou seja, utilize sempre o mesmo ensaio, pois é impossível compararmos resultados obtidos com ensaios distintos.

### *VII - Rotina no ambulatório de pesquisa em acromegalia do HUCFF/UFRJ*

No ambulatório de pesquisa em acromegalia do HUCFF/UFRJ realizamos o diagnóstico laboratorial da acromegalia de acordo com as diretrizes do consenso de Cortina. O GH é dosado por quimioluminescência (kit Immulite® da DPC) e o IGF-1 por IRMA com extração prévia das IGFBPs (kit DSL-5600 Active® IGF-1 IRMA). Não utilizamos a dosagem de IGFBP-3 para diagnóstico ou acompanhamento de pacientes acromegálicos e testes de estímulo com TRH ou LHRH também não são empregados.

### **Diagnóstico de Imagem**

Após o diagnóstico clínico-laboratorial de acromegalia, como 99% dos casos são causados por um adenoma hipofisário secretor de GH, está indicada a realização de ressonância magnética (RM) de sela túrcica para identificação e caracterização (dimensões e expansões) do tumor. São feitos cortes sagitais e coronais antes e após a administração IV do gadolínio. Vários centros do Brasil não dispõem de RM, sendo utilizada a tomografia computadorizada (TC).

### **Diagnóstico Histopatológico**

Nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, é importante que seja realizado o estudo histopatológico, que consiste em: 1) Coloração com hematoxilina e eosina para comprovar adenoma, ou seja, excluir a rara possibilidade de hiperplasia somatotrófica, o que nos obrigaria a investigar produção eutópica ou ectópica de GHRH. 2) Análise imunohistoquímica, através da qual saberemos se o adenoma é produtor apenas de GH ou se também produz PRL. Esta informação será muito importante no momento de decisão terapêutica, pois os adenomas co-secretoras de GH e PRL respondem melhor aos agonistas dopaminérgicos do que os adenomas secretoras exclusivamente de GH. A presença pré-operatória de hiperprolactinemia, a não ser que o paciente apresente níveis séricos muito elevados (>150–200ng/mL), não nos permite afirmar que o adenoma produza PRL, pois esta pode ser secundária à compressão da haste hipofisária pelo tumor.

## **TRATAMENTO**

A acromegalia é uma doença que causa importante morbidade e diminuição da expectativa de vida. Dessa forma, é fundamental a instituição de um tratamento efetivo e seguro, capaz de normalizar a taxa de mortalidade para a esperada de acordo com a idade e o

sexo do paciente. Estudos sugerem que isto é conseguido com a obtenção de níveis médios de GH <2,5ng/mL (nível seguro de GH) e IGF-1 normal (2,3). Este estudos não avaliaram as co-morbidades. Na maioria das vezes, isto não é possível com apenas uma modalidade terapêutica, sendo necessário um tratamento multidisciplinar que envolve a participação de endocrinologistas, neurocirurgiões e médicos especialistas em radioterapia. Atualmente, um tratamento é considerado efetivo quando preenche os critérios de cura estabelecidos no consenso de 1999 (28): (A) Doença clinicamente inativa; (B) GH <1ng/mL após sobrecarga oral com 75g de glicose; (C) IGF-1 normal para idade e sexo do paciente. Outras metas do tratamento são a ablação ou redução da massa tumoral com preservação da função adeno-hipofisária, prevenção da recorrência tumoral e controle das complicações cardiovasculares, respiratórias e metabólicas.

A seguir, iremos discutir a eficácia e segurança das diferentes modalidades terapêuticas empregadas no manejo da acromegalia e mostrar que diretrizes estabelecidas, em 2000, no *The Acromegaly Treatment Consensus Workshop* (36) podem ser seguidas no Brasil.

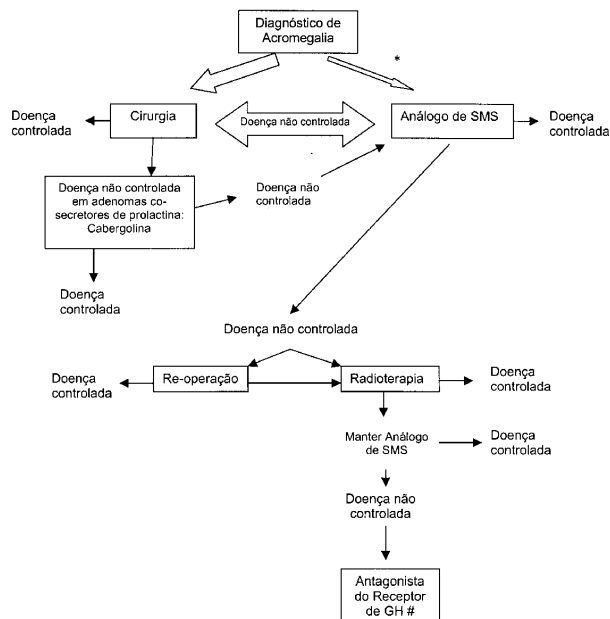
## **CIRURGIA**

A cirurgia transesfenoidal (TSS) é o tratamento primário de escolha para acromegalia, sendo utilizada a via nasal nos pacientes do ambulatório de pesquisa em acromegalia (figura 1). A craniotomia é indicada muito raramente. Não há dados definitivos na literatura se a utilização de recursos técnicos como a neuro-navegação e RM intraoperatória melhoram o resultado cirúrgico sem aumentar a taxa de complicações. No Brasil, alguns serviços de neurocirurgia utilizam o endoscópio durante a TSS, mas este recurso não parece melhorar o resultado cirúrgico.

Para a avaliação da eficácia do tratamento, devem ser realizadas dosagens de IGF-1 e TTOG 2 meses e RM ou TC de sela túrcica 3-6 meses após a cirurgia. O sucesso da TSS depende da experiência e habilidade do neurocirurgião, do tamanho e extensão tumoral e do nível pré-operatório do GH. Um cirurgião é considerado experiente quando já realizou mais do que 100 TSS e apresenta movimento cirúrgico de pelo menos 25 TSS/ano (36). Quando os critérios de cura estabelecidos no consenso de Cortina são utilizados (28), cerca de 80% dos pacientes com microadenomas e menos do que 50% dos pacientes com macroadenomas podem ser caracterizados como controlados. Sheaves e cols. (37), avaliando 100 acromegálicos submetidos à TSS, mostraram que

GH médio  $<2,5\text{ng/mL}$  ocorreu em 65%, 43% e 18% dos pacientes com GH pré-operatório, respectivamente  $<10\text{ng/mL}$ , entre  $10\text{-}50\text{ng/mL}$  e  $>50\text{ng/mL}$ . No nosso ambulatório, analisamos a eficácia da TSS realizada em 80 pacientes (6 microadenomas e 74 macroadenomas): 67% dos pacientes com microadenomas e 24% dos pacientes com macroadenomas puderam ser incluídos no grupo de controlados. Este grupo de pacientes foi operado por 6 neurocirurgiões, o que pode ter contribuído para diminuição da eficácia do tratamento. Atualmente, os pacientes acompanhados no ambulatório de pesquisa em acromegalia são operados por apenas 2 neurocirurgiões que têm muita experiência.

As complicações da TSS são significativamente menores com neurocirurgiões experientes e quando não há história de cirurgia e/ou radioterapia prévia. O risco cumulativo de complicações graves, incluindo mortalidade, dano visual e meningite, é  $<2\%$ . Fístula líquórica, diabetes insipidus permanente e sinusite ocorrem em cerca de 5% dos pacientes (36). Diabetes insipidus transitório pode manifestar-se em até 30% dos pacientes. O hipopituitarismo é muito raro em acromegálicos com função adeno-hipofisária normal no pré-operatório.



**Figura 1.** Algoritmo para tratamento da acromegalia (adaptado de ref. 36). Doença controlada: GH  $<2,5\text{ng/mL}$  e IGF-1 normal para idade e sexo. SMS: somatostatina.

\*O uso de análogo de SMS deve ser considerado no pré-operatório de pacientes com co-morbidades clínicas que aumentem o risco cirúrgico ou, em casos selecionados, como terapia primária (vide texto).

#Não disponível no Brasil até o momento da submissão deste manuscrito.

## MEDICAMENTOS

A terapia medicamentosa atualmente representa a segunda opção de tratamento, após ressecção cirúrgica do adenoma hipofisário (figura 1). A maioria dos pacientes com acromegalia tem tumores que não são totalmente ressecados, necessitando terapia complementar após a cirurgia para normalizar os níveis de IGF-1 circulantes e manter o GH sérico em níveis seguros. Os análogos de somatostatina, os agonistas dopaminérgicos e os antagonistas do receptor de GH são os grupos de drogas disponíveis para esta finalidade.

### 1 - Análogos de Somatostatina

A somatostatina exerce sua ação na célula através de sua ligação a receptores específicos (SSTR). Foram descritos cinco subtipos de SSTR. Os subtipos 1, 2, 3 e 5 estão presentes no tecido hipofisário normal, enquanto que nos somatotropinomas predomina a expressão dos subtipos 2 e 5 (38). Os somatotropinomas podem expressar receptores de somatostatina em uma concentração maior que a hipófise normal adjacente, mas alguns tumores podem não expressar qualquer subtipo de receptor de somatostatina (39) ou expressar receptores mutantes (40), levando à resistência à terapia com análogos de somatostatina.

O uso terapêutico da somatostatina endógena é limitado pela sua breve meia-vida, menor que 3 minutos, o que requer esquema de infusão contínua da droga. O desenvolvimento dos análogos sintéticos de somatostatina, octreotide e lanreotide, superou esta limitação. Ambos compostos têm meia-vida mais longa e efeito supressor de GH bastante mais potente que a somatostatina endógena, e exercem a sua ação através de ligação aos SSTR 2 e 5. O octreotide tem efeito supressor 45 vezes mais potente que o da somatostatina (41).

Os análogos de somatostatina estão disponíveis em formulações de curta e longa duração. O octreotide de curta duração (Sandostatin®, Novartis, ampolas de 0,05mg, 0,1mg e 0,5mg) tem meia-vida de 100 minutos após a administração subcutânea. A dose supressiva máxima do GH ocorre entre 2 e 6 horas após a aplicação do octreotide SC (42). A dose inicial habitual é de 100mcg (0,1mg) via SC 3 vezes ao dia, mas a dose diária necessária pode ser de 600mcg ou maior. Apesar de que foram relatadas doses diárias de octreotide de até 1500mcg para o tratamento da acromegalia (43,44), doses elevadas da formulação SC devem ser usadas com cautela devido à ocorrência da rara síndrome de dependência à droga, como observada em três pacientes em nosso hospital (45). Esta sín-

drome de dependência não foi observada até o momento com o uso das formulações de longa duração.

A eficácia clínica do octreotíde SC foi verificada em pequenos estudos iniciais (46,47) e em um estudo multicêntrico que envolveu 189 pacientes acromegálicos seguidos por, em média, 24 semanas, com redução do GH para valores menores que 5ng/mL em 45% dos casos (44).

Procurou-se verificar se a resposta do GH sérico à administração aguda de octreotíde, isto é, 100mcg SC, é capaz de identificar os pacientes que apresentarão maior benefício da terapia com análogo de somatostatina a longo prazo. No entanto, este teste teve acurácia inferior à resposta ao medicamento após um mês de uso (48).

A limitação da formulação subcutânea de curta duração é a potencial redução na adesão ao tratamento pela necessidade de frequência elevada de aplicações. Esta limitação foi superada pelo desenvolvimento das formulações de longa duração, sendo elas o octreotíde depot (Sandostatin®LAR®, Novartis, frasco-ampola 10, 20 e 30mg) para aplicação intramuscular a cada 28 dias, o lanreotíde depot (Somatuline® LA, Beaufour Ipsen, 30mg) para aplicação intramuscular a cada 7-14 dias e o lanreotíde gel (Somatuline® Autogel®, Beaufour Ipsen, 60mg, 90mg e 120mg) para aplicação SC profunda a cada 28 dias (43,49,50). O Somatuline® LA está aprovado para uso em 14 dos 15 países da comunidade européia e no Brasil, enquanto que o Somatuline® Autogel® foi aprovado para uso em 11 países da comunidade européia mas não no Brasil até o momento. Nenhuma das duas formulações de lanreotíde foi aprovada para uso nos Estados Unidos.

O octreotíde depot consiste no componente ativo encapsulado em microesferas de um polímero biodegradável. Após a aplicação intramuscular, ocorre uma liberação bifásica da droga: primeiro uma liberação rápida (na primeira hora após a injeção) correspondendo à pequena quantidade do octreotíde na superfície das microesferas, seguindo-se queda transitória nos níveis de octreotíde até o sétimo dia e aumento progressivo pela liberação da droga dos polímeros. O pico é atingindo aproximadamente 14 dias após a aplicação e os níveis permanecem elevados até o dia 35-42 (51). A aplicação, a cada 4 semanas, do octreotíde LAR (*Long Acting Repeatable*) leva a níveis médios da droga suficientes para efeito supressor constante (51), mas intervalo de aplicação a cada 6 semanas pode ser suficiente para pacientes com GH pré-tratamento menor que 5ng/mL (52).

Antes do início da terapia com octreotíde depot, deve ser feito um teste de tolerância à droga. O fabricante orienta o uso do octreotíde 100mcg SC a cada 8 horas por 2 semanas. Porém, acreditamos que uma aplicação de octreotíde 100mcg SC seja suficiente para identificar efeitos colaterais que justifiquem a sua proscrição. Este é, portanto, o procedimento adotado nos pacientes que iniciarão octreotíde depot em nosso hospital.

Recomenda-se que o paciente com indicação de análogo de somatostatina receba 20mg de octreotíde depot, após constatada a tolerância à forma SC conforme descrito acima. Na véspera da quarta aplicação, ou seja, após 3 meses de uso, o eixo de GH é testado. Se os critérios de controle da doença não forem preenchidos, a dose deve ser aumentada para 30mg. Se, por outro lado, o GH estiver menor de 1ng/mL, o IGF-1 normal e os sintomas de acromegalia controlados, deve-se tentar uma redução da dose para 10mg (figura 2). Um importante aspecto, que se ignorado poderá levar à redução na eficácia do medicamento, é atentar ao seguimento rigoroso das instruções do preparo da droga depot no momento da aplicação. O ideal é que cada serviço de referência em acromegalia tenha profissionais de saúde treinados para esta aplicação.

Em uma revisão que reuniu resultados dos estudos que avaliaram a eficácia dos análogos de somatostatina na acromegalia (49), Freda relatou que o IGF-1 normalizou em uma média de 66% dos pacientes tratados com octreotíde LAR (resultado de 6 estudos) e em 48% dos pacientes tratados com lanreotíde SR (em 13 estudos). O GH foi suprimido para níveis seguros (GH <2,0ng/mL ou <2,5ng/mL) em uma média de 56% dos pacientes tratados com octreotíde LAR (em 7 estudos) e em 49% dos pacientes tratados com lanreotíde SR (em 12 estudos). Foi observada uma grande variabilidade nos resultados encontrados

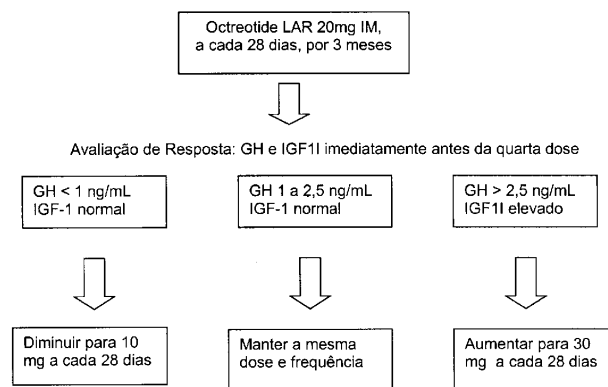


Figura 2. Terapia com octreotíde LAR.



entre os vários estudos, provavelmente em função de diferenças no número de pacientes estudados (8 a 149 pacientes), no tempo de seguimento (6 a 36 meses) e nos critérios usados para avaliar resposta do GH. Nos estudos que compararam as duas drogas diretamente, a observação de que o lanreotide leva a uma taxa de controle de GH e IGF-1 um pouco inferior ao do octreotide LAR se confirmou na maioria (53,54) mas não em todos os trabalhos (55), mesmo quando o lanreotide foi administrado a cada 7 dias (53). Um dado importante, observado por Freda, é que em 90% dos estudos que avaliaram a eficácia do octreotide LAR (e apenas em 10% dos estudos com lanreotide) os pacientes foram pré-selecionados em função da resposta ao octreotide SC. Portanto, os resultados relativos ao octreotide LAR podem não refletir a verdadeira resposta na população geral de acromegálicos.

A resposta à terapia com octreotide SC nos pacientes acromegálicos acompanhados no HUCFF/UFRJ é semelhante à descrita na literatura. Dos 89 pacientes com diagnóstico de acromegalia que foram avaliados em nosso serviço, 40 fizeram uso de octreotide em algum momento. Em três pacientes aguarda-se resposta à terapia (iniciada recentemente) e em cinco pacientes não dispomos dos resultados de exames após o uso do medicamento. Dos 32 casos em que foi avaliada a resposta ao octreotide, 23 (72 %) tem GH <5ng/mL e 17 (53 %) tem GH <2,5ng/mL após o início do medicamento. O IGF-1 foi dosado em 28 dos 32 casos e normalizou em 9 pacientes (32 %). Recentemente foi disponibilizado o octreotide LAR pela Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro e todos os pacientes passaram a ser tratados com esta formulação da droga.

O análogo de somatostatina tem também efeito na redução de volume tumoral. Freda (49) compilou os resultados de 15 estudos, envolvendo um total de 361 pacientes. Em sua revisão, ela relata que em média 30% dos tumores reduzem de tamanho tanto com o uso da formulação SC como o da formulação depot. Na maioria dos casos ocorre uma redução no volume tumoral entre 20 e 50% mas redução de até 75% já foi observada (56).

Recentemente, vem sendo avaliado o emprego de análogo de somatostatina como terapia primária do paciente acromegálico. Reunindo os resultados do efeito dos análogos de somatostatina SC e depot na terapia primária de acromegalia, observa-se que o GH é controlado para valores <2,5ng/mL em 27 a 77% e o IGF-1 normaliza em 28-90% dos pacientes nos vários estudos (49,57-67). Estes resultados são bastante semelhantes aos do uso da droga na terapia adju-

vante, como descrito acima. O efeito redutor de tumor é observado, em média, em 48% dos casos. Na maioria das vezes a redução é leve a moderada, entre 20 e 50%, portanto não deve-se esperar que ocorra redução tumoral que descomprima o quiasma óptico nos pacientes com comprometimento visual (49). Esta medicação se mostrou segura para uso prolongado, por um tempo de uso de 6 a 41 meses entre os vários estudos (57,68-70). Os pacientes com adenomas hipofisários invasivos com pequena chance de cura cirúrgica, que não causam comprometimento neurológico ou visual, e com risco cirúrgico elevado pelas co-morbidades clínicas, parecem ser candidatos ideais à terapia medicamentosa primária (figura 1) (49). Entretanto, níveis muito elevados de GH pré-tratamento podem ser uma limitação aos benefícios da terapia medicamentosa primária, como observado em um trabalho onde os acromegálicos com níveis de GH pré-tratamento <20ng/mL obtiveram controle do GH em 75% e normalização do IGF-1 em 60% dos casos, contra controle do GH em apenas 33% e em nenhum caso de normalização do IGF-1 nos pacientes com níveis de GH pré-tratamento >20ng/mL (69). Atualmente, o custo elevado desta modalidade terapêutica a longo prazo é outro empecilho e deve ser pesado contra as chances de cura cirúrgica, particularmente altas nos microadenomas e macroadenomas restritos. Para definir com maior precisão a indicação da terapia medicamentosa primária com análogos da somatostatina, aguardam-se os resultados de um estudo prospectivo randomizado que compara as terapias cirúrgica e medicamentosa primárias. Este é um estudo multicêntrico internacional do qual o Brasil está participando com 4 dos 44 centros envolvidos (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ - RJ, Hospital Brigadeiro - SP, Hospital das Clínicas da USP - SP, Hospital de Clínicas da UFPR - PR).

Os análogos de somatostatina podem ser usados no período pré-operatório para reduzir a morbidade dos pacientes com acromegalia (figura 1). O uso destes medicamentos leva a uma melhora na função cardíaca, diminui a chance de arritmias ventriculares e pode melhorar o controle da hipertensão arterial e das glicemias em diabéticos, bem como facilitar a intubação oro-traqueal pela redução do edema e espessamento das vias aéreas superiores (63,67,71). Um compilado de 14 estudos, envolvendo principalmente macroadenomas, avaliou a resposta à terapia cirúrgica com uso pré-operatório de octreotide (71). Observou-se que a taxa de controle de doença nestes pacientes foi de 55-89%, contra uma taxa de controle de 50% nos pacientes com macroadenomas que vão à cirurgia sem uso pré-ope-

ratório do medicamento. Ocorreu redução tumoral maior que 20% em 23-100% dos casos (71). Não foram realizados ainda estudos prospectivos randomizados para definir se a redução tumoral com o uso de análogos de somatostatina favorece a ressecção tumoral completa. Portanto, os benefícios de usar análogos de somatostatina antes da cirurgia devem ser considerados, sobretudo em pacientes com risco cirúrgico elevado por complicações cardiovasculares, respiratórias e metabólicas da acromegalia. Porém, estudos prospectivos controlados são necessários para avaliar o real benefício desta terapia medicamentosa na morbidade perioperatória.

Um efeito radioprotetor do análogo de somatostatina foi descrito para os casos de tumores submetidos a radioterapia externa com o uso concomitante do medicamento. Neste estudo retrospectivo, observou-se que o tempo para alcançar normalização do IGF-1 e controle do GH séricos foi maior nos pacientes que vinham em terapia com octreotide SC ou LAR durante a terapia com radiocirurgia (72). Estudos prospectivos são necessários para confirmar ou refutar estes resultados.

Efeitos colaterais dos análogos de somatostatina podem ocorrer pelo uso das apresentações de curta ou longa duração. Alterações gastrointestinais (diarréia, náuseas, desconforto abdominal) são queixas em cerca da metade dos pacientes, mas na grande maioria das vezes são transitórias e de intensidade leve a moderada (42,49). Em cerca de 25% dos pacientes que usam octreotide subcutâneo (43,70) e em 15% dos que usam a forma depot (49), encontra-se formação de cálculos ou de lama biliar. Via de regra, a colelitíase é assintomática e sem correlação com a dose do medicamento. Por este motivo, recomenda-se exame ultrassonográfico de vias biliares antes da instituição da terapia, e se o paciente vier a apresentar colelitíase sintomática, mas exame periódico no acompanhamento do paciente assintomático não parece necessário (49). Outro efeito colateral menos freqüente é alteração no metabolismo glicídico (hipo ou hiperglicemia) devido à ação supressiva do análogo da somatostatina na liberação de insulina e glucagon (43). São descritos também dor no local de aplicação, queda transitória de pelos, hipotireoidismo, bradicardia sinusal, deficiência de vitamina B12 e interferência na absorção de drogas orais (49).

O grande fator limitante da terapia com análogos de somatostatina é o preço. Felizmente, em nosso país o octreotide LAR é comprado e distribuído pelas Secretarias Estaduais de Saúde para a terapia adjuvante dos acromegálicos em todos os Estados, com exceção do Acre, Roraima, Tocantins, Rondônia, Amapá e Sergipe.

## *II - Agonistas Dopaminérgicos*

O receptor dopaminérgico D2 encontra-se expresso em alguns somatotropos, o que torna válido o uso de agonistas dopaminérgicos no tratamento de acromegalia. Apesar do efeito desta classe de droga em reduzir os níveis de GH ser inferior ao dos análogos de somatostatina, o seu emprego na acromegalia pode ser útil, sobretudo nos tumores com hipersecreção concomitante de prolactina. Até 40% dos somatotropomas co-secretam prolactina (43).

Os agonistas dopaminérgicos utilizados no Brasil para terapia da acromegalia são a bromocriptina e a cabergolina. A bromocriptina (Parlodel® comprimidos 2,5mg, Parlodel SRO® cápsulas de 2,5mg e 5mg - Novartis, e Bagren® 2,5mg - Serono), para uso oral pelo menos uma vez ao dia, foi o primeiro agonista dopaminérgico a ser usado na terapia medicamentosa da acromegalia, com resultados insatisfatórios. Em uma revisão de 31 estudos publicados de bromocriptina nas doses de 5 a 80mg/dia, envolvendo um total de 549 acromegálicos, observou-se que o GH foi suprimido para valores menores que 5ng/mL em 20% e o IGF-1 normalizou em apenas 10% dos casos (73).

A cabergolina (Dostinex®, Pharmacia, comprimidos de 0,5mg) é um agonista dopaminérgico de ação prolongada, com ligação mais específica ao receptor D2. Representa atualmente a melhor terapia farmacológica para os prolactinomas e é a melhor droga de sua classe para os somatotropomas. A sua meia-vida prolongada permite administração oral apenas 1 a 2 vezes por semana. Os estudos deste medicamento em acromegalia encontraram que, em média, o IGF-1 normaliza em um terço dos casos (74-77) e aqueles pacientes com hiperprolactinemia concomitante por tumor misto GH-prolactina podem ter resultados ainda melhores, com normalização do IGF-1 em até 50% dos casos (74). Respondem melhor também os pacientes com níveis de IGF-1 pré-tratamento menores que 750ng/mL (43,74). Um estudo brasileiro que avaliou o uso de cabergolina em 9 acromegálicos encontrou resultados semelhantes, com normalização nos níveis de IGF1 e GH em 3 dos casos, todos os quais eram tumores co-secretadores de GH e prolactina. Neste estudo, as melhores respostas ocorreram nos pacientes com IGF-1 <750ng/mL e GH <20ng/mL (78).

Efeitos colaterais destes medicamentos são náuseas, constipação intestinal, boca seca, obstrução nasal e tonteira ortostática, comuns com a bromocriptina e menos freqüentes com a cabergolina (50).

Assim, a cabergolina tem um efeito superior em normalizar o IGF-1 sérico e uma menor incidência de

efeitos colaterais quando comparada à bromocriptina, e um custo menor do que os análogos de somatostatina. Portanto, deve ser considerada na terapia adjuvante pós-operatória do paciente com acromegalia quando os níveis de GH e IGF-1 permanecem elevados, particularmente quando existe co-produção de prolactina (43) (figura 1).

No HUCFF/UFRJ, apenas 15 dos 89 pacientes acompanhados por acromegalia fizeram uso em algum momento de um agonista dopaminérgico. Obteve-se redução do GH para níveis seguros em 2 dos 3 casos que fizeram uso de cabergolina e em 3 dos 12 casos que fizeram uso de bromocriptina. Entretanto, em dois dos casos controlados com bromocriptina houve claro efeito aditivo da radioterapia. O IGF-1 não normalizou em nenhum caso. A cabergolina não é fornecida pela Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro, apenas a bromocriptina, o que limita o emprego mais freqüente dos agonistas dopaminérgicos na terapia medicamentosa dos pacientes acromegálicos acompanhados em nosso Serviço.

### *III - Antagonista do Receptor de GH*

Esta substância representa uma nova classe de drogas, pois a sua ação anti-secretória é independente da expressão de receptores de somatostatina ou de dopamina na superfície da célula somatotrófica. O pegvisomant é um análogo mutado da molécula de GH que difere do GH 22kDa por alterações em dois sítios de ligação. A modificação de oito aminoácidos no primeiro sítio de ligação confere uma afinidade pelo receptor de GH 30 vezes maior que o GH endógeno. A modificação de um aminoácido no segundo sítio de ligação impede a dimerização do receptor de GH, bloqueando a ação pós-receptor do GH e, conseqüentemente, a produção de IGF-1. O pegvisomant é, portanto, um antagonista do receptor de GH (43).

O pegvisomant (Somavert®, Pharmacia, 10mg, 15mg e 20mg) para aplicação subcutânea uma vez ao dia foi aprovado em março de 2003 pelo FDA para o tratamento dos pacientes com acromegalia nos EUA. Na Europa esta disponível desde novembro de 2002. O lançamento e liberação para comercialização no Brasil estão previstos para final do segundo semestre de 2003.

No primeiro estudo que avaliou o emprego do pegvisomant em acromegálicos, observou-se normalização de IGF-1 em 54 a 89% dos pacientes, nas doses de 10 a 20mg dia, revelando efeito dose-dependente (79). Um segundo estudo obteve normalização do IGF-1 em até 97% dos casos quando a dose era aumentada para 40mg ao dia (80). O pegvisomant foi

bem tolerado nos dois estudos, observando-se apenas aumento nos níveis de transaminases hepáticas em três pacientes, que normalizaram com a suspensão do medicamento (79,80). Os níveis de GH séricos se elevaram de forma significativa, provavelmente pela perda do *feedback* negativo. Existe o temor de que o uso do antagonista do receptor de GH possa ocasionar aumento tumoral. Porém, apenas 2 do total de 272 pacientes de ambos estudos apresentaram crescimento tumoral durante a terapia. Ambos eram tumores agressivos, um dos quais vinha crescendo antes do início do pegvisomant. (79,80). Esta droga também se mostrou eficaz em melhorar a resistência insulínica, com redução nos níveis de glicose e insulina circulantes de maneira independente ao peso corporal e grau de atividade física (81).

O antagonista do receptor de GH terá importante papel como adjuvante na terapia do acromegálico que não atingiu normalização de IGF-1 sérico com as terapias cirúrgica, medicamentosa e/ou radioterapêutica (figura 1). A dose do medicamento deverá ser titulada de forma a alcançar IGF-1 sérico normal para idade e sexo, e deverão ser monitorados durante a terapia o potencial desenvolvimento de anormalidades hepáticas e o crescimento tumoral.

## **RADIOTERAPIA**

Representa, na maioria das vezes, a terceira linha de tratamento da acromegalia, quando as terapias cirúrgica e medicamentosa não são suficientes para diminuir os níveis de GH e IGF-1 para valores seguros (figura 1). Indicamos radioterapia em nosso ambulatório no pequeno grupo de pacientes acromegálicos com tumores agressivos que invadem estruturas adjacentes, que não curam com a ressecção cirúrgica e que continuam a crescer e/ou não alcançam níveis de GH e IGF-1 seguros com a terapia medicamentosa disponível (82,83) (figura 1).

Os tumores podem ser tratados com radioterapia (RT) de megavoltagem, nas modalidades convencional ou radiocirurgia.

A radioterapia convencional está amplamente disponível no Brasil, na rede pública e particular de saúde. Entretanto, a tecnologia para a radiocirurgia é mais restrita, estando presente em poucos centros e muitas vezes apenas na medicina privada.

### *I - Radioterapia Convencional*

É normalmente administrada em doses fracionadas de 160 a 180cGy, quatro a cinco vezes por semana, ao

longo de 5 a 6 semanas, de maneira a totalizar a dose de 45 a 50Gy (4500 a 5000rads) (84). A radiação é administrada ao tumor com uma margem de 1 a 2cm por dois feixes laterais e um frontal.

O controle da hipersecreção hormonal ocorre de maneira lenta e muitas vezes incompleta. A redução dos níveis hormonais inicia em geral após um período de 6 meses a 2 anos do término das aplicações (85). Em um trabalho que relata os resultados de um banco de dados dos acromegálicos no Reino Unido (86), os níveis de GH caíram para valores  $<5\text{mU/L}$  ( $2\text{ng/mL}$ ) em 36% dos acromegálicos após 2 anos, em 44% após 5 anos e em 59 % após 10 anos da RT. Em relação ao IGF-1, este normalizou em 27% dos pacientes após 3 anos, em 53% dos pacientes após 7 anos e em 56% dos pacientes após 10 anos da RT (86).

Porém, mesmo valores de GH menores que  $2,0\text{-}2,5\text{ng/mL}$  não indicam sempre controle da doença, pois a pulsatilidade do GH pode não ser restaurada após a RT (87). Estes pacientes mantêm frequência aumentada de pulsos de GH, valores médios de nadir do GH elevados e aumento da liberação não-pulsátil de GH, o que se reflete em taxas de normalização de IGF-1 baixas. Esta perda de pulsatilidade do GH explica porque 10 a 40% dos pacientes com GH abaixo de  $2\text{-}2,5\text{ng/mL}$  mantêm IGF-1 elevado (82). Barkan e cols. (88) relataram a experiência de seu centro onde, de 140 pacientes submetidos a RT, apenas 2 normalizaram o IGF-1, em um seguimento de 1 a 19 anos (média de 6,8 anos). Recentemente, em uma revisão de 13 estudos envolvendo 560 acromegálicos, Barkan observou que, em média, 36% dos pacientes normalizaram o IGF-1 sérico após a RT convencional (82).

Se por um lado a RT tem resultados insatisfatórios na normalização do IGF-1, ela é capaz de controlar o crescimento tumoral em mais de 90% dos pacientes com somatotropinomas (85,89) e até ocorre redução de tamanho tumoral em uma fração dos casos (85).

A RT convencional é, em geral, bem tolerada mas pode apresentar uma série de efeitos colaterais, os principais sendo hipopituitarismo, dano cerebral e perda visual. A incidência de hipopituitarismo é elevada e, no mínimo, metade dos pacientes apresentam pelo menos um déficit hormonal nos primeiros 5 anos após a RT (89). Nos pacientes acromegálicos sem déficit hormonal pré-radioterapia, a incidência de hipogonadismo, insuficiência adrenal e hipotireoidismo centrais é de 50%, 37% e 37%, respectivamente, após a irradiação hipofisária (85).

Uma série de complicações anatômicas foram descritas após a RT convencional, como atrofia cere-

bral, gliose hipotalâmica, alterações de lobo temporal e radionecrose (85). O significado clínico destas alterações não está claro, mas existe uma sugestão, não confirmada, de que os pacientes submetidos a RT convencional desenvolvem disfunção cognitiva (89).

Perda visual é um raro efeito adverso da RT hipofisária convencional. Este risco é de 0,2% nos acromegálicos tratados com doses fracionadas de  $180\text{cGy}$  (89), mas risco tão alto como de 2% foi relatado (85). Os pacientes com tumores que encostam no quiasma óptico não devem ser submetidos a RT, tendo em vista que o edema induzido por radiação poder acarretar piora do campo visual (83).

O risco de desenvolver tumores cerebrais secundários após RT hipofisária não é claro. Em uma compilação de 37 estudos, que reuniu um total de 1027 acromegálicos, apenas dois casos de tumores associados à irradiação puderam ser observados (90). Por outro lado, outros trabalhos relatam que o risco de desenvolver um tumor secundário de sistema nervoso central é de 1,3% após 10 anos e de 1,9% 20 anos após a irradiação (89) e que os pacientes submetidos à RT têm um risco de desenvolver neoplasias cerebrais secundárias 9 a 16 vezes maior que o da população geral (84,85,89). Entretanto, o risco de desenvolvimento de tumores cerebrais secundários em pacientes com adenomas hipofisários não submetido à RT é desconhecido.

## *II - Radiocirurgia*

As limitações da RT convencional estimularam o interesse no desenvolvimento de métodos alternativos de administração de radiação aos tumores hipofisários. A radiocirurgia permite a administração de uma dose elevada de radiação ionizante, em uma única sessão e com alta precisão a uma pequena região do cérebro, com mínimo efeito nocivo no tecido circunjacente.

A radiocirurgia pode ser empregada através de *Gamma Knife* ou com o uso de acelerador linear. O *Gamma Knife* é uma modalidade de radiocirurgia que utiliza fontes emissoras de cobalto-60 ( $^{60}\text{Co}$ ) gama focadas no alvo tumoral. Atualmente a cobaltoterapia tem sido substituída pelo acelerador linear, cujas características físicas permitem uma otimização do tratamento. O acelerador linear pode ser programado de forma que uma seqüência de feixes de radiação ionizante oriundos de diferentes direções convergem em um mesmo ponto do cérebro e cada feixe individual confere uma dose relativamente baixa de radiação (84). A área-alvo a ser tratada deve ser cuidadosamente determinada por aquisição de imagens com sistema de estereotaxia. A dose é administrada em uma única

sessão e é calculada de forma que a periferia do tumor receba 50% da dose máxima de radiação empregada. Antes da administração da irradiação, deve-se calcular a repercussão da dose utilizada nas estruturas próximas, como as vias ópticas. A cabeça do paciente deve ser fixada de forma precisa com o *frame* de estereotaxia. Portanto, nesta modalidade terapêutica é possível reduzir significativamente o volume de tecido normal a ser irradiado, reduzindo a toxicidade do tratamento.

As doses mínimas são de 20 a 30Gy para tumores secretores e de 20Gy para tumores não funcionantes. Uma única dose de 20Gy administradas por radiocirurgia é biologicamente equivalente a 50 a 110Gy de RT convencional fracionada a 2Gy por sessão. Para evitar dano visual, a dose máxima de radiação que chega ao quiasma óptico não deve exceder 8 a 10Gy (84), o que significa que a distância entre a margem do tumor e as vias ópticas deve ser de pelo menos 0,5 a 1cm (91). As mesmas restrições não se aplicam às estruturas que se localizam no seio cavernoso, como o III, IV, V e VI pares cranianos, que são bem menos susceptíveis ao dano pela irradiação (84). Assim, a radiocirurgia pode ser usada no tratamento de tumores que invadem o seio cavernoso.

A eficácia da radiocirurgia tem se mostrado semelhante à da RT convencional. Barkan observou, em uma revisão de 12 estudos, que apenas 33% dos pacientes apresentavam níveis de IGF-1 normais após radiocirurgia esterotáxica (82). Níveis de GH <4,5ng/mL foram alcançados em 38% dos pacientes 5 anos após radiocirurgia, contra 47% dos pacientes submetidos a RT convencional (82). A diferença entre as duas modalidades está na maior rapidez com que se alcançam valores normais de IGF-1, em média após 1,6 anos na radiocirurgia, contra uma média de 7,1 anos após a RT convencional (84).

As complicações da radiocirurgia também são descritas. Se a técnica correta for empregada, o risco de dano ao nervo óptico é pequeno. Os riscos de neoplasias secundárias, disfunção neurocognitiva e radionecrose são teoricamente minimizados pela menor exposição à radiação do tecido cerebral adjacente.

A radioterapia estereotáxica conformacional é uma variante da radiocirurgia. A mesma metodologia é empregada com a única diferença de que a administração da radiação é feita fracionada em duas ou mais sessões. Está indicada quando estruturas radiosensíveis, como as vias ópticas, encontram-se muito próximas do tumor, com elevado risco de lesão após a administração de dose única de irradiação (84). Com a radioterapia conformacional, e em menor grau com a radiocirurgia, pode-se administrar a irradiação a lesões

não esféricas, através da conformação dos feixes no formato do tumor.

## CONCLUSÃO

A acromegalia é uma doença rara, mas que cursa com aumento de morbidade e mortalidade. Dessa forma, o diagnóstico o mais precoce possível é fundamental. Atualmente, dispomos de várias opções terapêuticas, as quais devem ser empregadas de maneira agressiva visando o controle da doença. Critérios de cura rigorosos baseados em GH após supressão com glicose e IGF-1 devem ser adotados para avaliação da eficácia do tratamento.

No Brasil, temos a possibilidade de seguir as diretrizes do consenso de 2000 sobre diagnóstico e critérios de cura da acromegalia. Além disso, apesar de termos alguma limitação em relação às drogas e à radiocirurgia, podemos tratar adequadamente nossos acromegálicos.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Gilberto H. Vieira, Setor de Endocrinologia, Centro de Diagnóstico Fleury, pela valiosa discussão sobre os ensaios de GH e IGF-1.

À Dra. Maria Feijó, especialista em radioterapia e médica do HUCFF/UFRJ, pela revisão do tópico "Radioterapia".

## REFERÊNCIAS

1. Bengtsson B-A, Edén S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988;223:327-35.
2. Bates AS, vant'Hoff W, Jones JM, Clayton R. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Quarter J Med* 1993;86:293-9.
3. Swearing B, Barker FG, 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.
4. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:71-9.
5. Etxabe J, Gaztambide P, Latorre P, Vasquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993;16:181-7.
6. Gadelha MR, Kineman RD, Frohman LA. Familial somatotropinomas: Clinical and genetic aspects. *The Endocrinologist* 1999;9:277-85.

7. Himuro H, Kobayashi E, Kono H, Jinbo M, Kitamura K. Familial occurrence of pituitary adenoma. **No Shinkei Geka** 1976;4:371-7.
8. Ackermann F, Krohn K, Windgassen M, Buchfelder M, Fahlbusch R, Paschke R. Acromegaly in a family without a mutation in the menin gene. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 1999;107:93-6.
9. Verloes A, Stevenaert A, Teh BT, Petrossians P, Beckers A. Familial acromegaly: case report and review of the literature. **Pituitary** 1999;1:273-7.
10. Ferretti E, Jaffrain Rea ML, Asteria C, et al. Two familial giant pituitary adenomas associated with overweight: clinical, morphological and genetic features. **Eur J Endocrinol** 2001;144:227-35.
11. Jorge BH, Agarwal SK, Lando VS, et al. Study of the multiple endocrine neoplasia type 1, growth hormone-releasing hormone receptor, Gs alpha, and Gi2 alpha genes in isolated familial acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:542-4.
12. Eguchi K, Gadelha MR, Kineman RD, Une KN, Teh BT, Frohman LA. Genetic studies in six families with isolated familial somatotropinoma: Strong evidence for linkage to chromosome 11q13. **Proc 84th Meeting of the Endocrine Society** 2002;San Francisco, CA, p 640.
13. Khoo SK, Chan SP, Pendek R, Tamburrano G, Beckers A, Teh BT. Clinical and genome-wide linkage studies of a multi-generational family with acromegaly and the exclusion of requiem gene. **Proc 84th Meeting of the Endocrine Society** 2002, San Francisco, CA, p 680.
14. Tamura Y, Ishibashi S, Gotoda T, et al. Kindred of familial acromegaly without evidence for linkage to MEN-1 locus. **Endocr J** 2002;49:425-31.
15. De Menis E, Prezant TR. Isolated familial somatotropinomas: clinical features and analysis of the MEN 1 gene. **Pituitary** 2002;5:11-5.
16. Gadelha MR, Prezant TR, Une KN, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in two families with acromegaly/gigantism is independent of mutations of the multiple endocrine neoplasia type I gene. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:249-56.
17. Gadelha MR, Une KN, Rohde K, Vaisman M, Kineman RD, Frohman LA. Isolated familial somatotropinomas: establishment of linkage to chromosome 11q13.1-11q13.3 and evidence for a potential second locus at chromosome 2p16-12. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:707-14.
18. Barkan AL. Acromegaly arthropathy. **Pituitary** 2001;4:263-4.
19. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly: Clinical and biochemical features in 500 patients. **Medicine (Baltimore)** 1994;73:233-40.
20. Bondanelli M, Ambrosio MR, Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. **Pituitary** 2001;4:239-49.
21. Vitale G, Pivonello R, Galders M, D'Errico A, Spinelli L, Lupoli G. Cardiovascular complications in acromegaly: methods of assessment. **Pituitary** 2001;4:251-7.
22. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. **Pituitary** 2001;4:259-62.
23. Tamburrano G, Durante C, Baldelli R. Therapy of diabetes and dyslipidemia in acromegaly. **Pituitary** 2002;5:27-31.
24. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:2929-34.
25. Orme SM, Mnally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Morality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kindom Acromegaly Study Group. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2730-4.
26. Jenkins PJ, Besser M. Acromegaly and cancer: a problem. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:2935-2941.
27. Chobanian SJ, Van Ness MM, Winters C, Cattau EL. Skin tags as a marker for adenomatous polyps of the colon. **Ann Intern Med** 1985;103:892-3.
28. 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.
29. 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;83:3806-16.
30. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-triberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3537-42.
31. Trainer PS. Acromegaly consensus, what consensus? **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3534-6.
32. Giustina A, Melmed S. Acromegaly consensus: the next steps. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:1913-4.
33. Vieira JG, Lombardi MT, Nishida SK. Monoclonal antibody-based immunoenzymometric assay for serum human growth hormone. **Braz J Med Biol Res** 1990;23:293-6.
34. Boguszewski CL. Molecular heterogeneity of human growth hormone: from basic research to clinical implications. **J Endocrinol Invest** 1997;26:274-88.
35. Boguszewski CL, Johannsson G, Bengtsson BA, Johannsson A, Carlsson B, Carlsson LM. Circulating non-22-kilodalton growth hormone isoforms in acromegalic men before and after transsphenoidal surgery. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1516-21.
36. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4054-8.
37. Sheaves R, Jenkins D, Blackburn P, Huneide AH, Afshar F, Medbak S. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cures. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1996;45:407-14.
38. Panetta R, Patel YC. Expression of mRNA for all five human somatostatin receptors (hSSTR1-5) in pituitary tumors. **Life Sci** 1995;56:333-42.
39. Reubi JC, Landolt AM. The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:844-50.

40. Ballar E, Persani L, Lania AG, Filipanti M, Giammona E, Corbetta S, et al. Mutation on somatostatin receptor type 5 in an acromegalic patient resistant to somatostatin analog treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:3809-14.
41. Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, et al. SMS 201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. **Life Sci** 1982;31:1133-40.
42. Ho KY, Weissberger AJ, Marbach P, Lazarus L. Therapeutic efficacy of the somatostatin analog SMS 201-995 (octreotide) in acromegaly. Effects of dose and frequency and long-term safety. **Ann Intern Med** 1986;112:173-81.
43. Racine MS, Barkan AL. Medical management of growth hormone-secreting pituitary adenomas. **Pituitary** 2002;5:67-76.
44. Vance ML, Harris AG. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. **Arch Intern Med** 1991;151:1573-8.
45. Rodacki M, Donangelo I, Peixoto MC, Une K, Vaisman M, Gadelha MR. Dependência e analgesia em acromegálicos tratados com altas doses de octreotide. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46(Supl. 1):S22.
46. Lamberts SW, Uitterlinden P, Verschoor L, van Dongen KJ, del Pozo E. Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201-995. **N Engl J Med** 1985;313:1576-80.
47. Lamberts SW, 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.
48. 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.
49. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3013-8.
50. Klibanski A, Ho K, Freda PU, Clemmons DR, Barkan AL, Kleinberg DL, et al. State-of-the-art strategies for the diagnosis and management of acromegaly. **The Endocrinologist** 2001;11:223-32.
51. Stewart PM, Kane KF, Stewart SE, Lancranjan I, Sheppard MC. Depot long-acting somatostatin analog (somatostatin LAR) is an effective treatment for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:3267-72.
52. Biermasz NR, Van den Oever NC, Frölich M, Arias AMP, Smit 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.
53. Turner HE, Vadivale A, Keenan J, Wass JAH. A Comparison of lanreotide and octreotide LAR for the treatment of acromegaly. **Clin Endocrinol** 1999;51:275-80.
54. Chanson P, Boerlin V, Ajzenberg C, Bachelot Y, Benito P, Bringer J, et al. Comparison of octreotide acetate LAR and lanreotide SR in patients with acromegaly. **Clin Endocrinol** 2000;53:577-86.
55. Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, Iorio S, Sorvillo F, et al. Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR<sup>®</sup> on tumor shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. **Clin Endocrinol** 2002;56:65-71.
56. Ducasse MC, Tauber JP, Tourre A, Bonafe A, Babin T, Tauber MT, et al. Shrinking of a growth hormone-producing pituitary tumor by continuous infusion of the somatostatin analog SMS201-995. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;65:1042-6.
57. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, et al. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:2779-86.
58. Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P. Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:18-22.
59. Baldelli R, Colao A, Razzore P, Jaffrain-Rea ML, Marzullo P, Ciccarelli E, et al. Two-year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide (30 mg). **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:4099-103.
60. Colao A, Marzullo P, Ferone D, Marino V, Pivonello R, Di Somma C, et al. Effectiveness and tolerability of slow release lanreotide treatment in active acromegaly. **J Endocrinol Invest** 1999;22:40-7.
61. Morange I, De Boisvilliers F, Chanson P, Lucas B, De Wailly D, Catus F, et al. Slow release lanreotide treatment in acromegalic patients previously normalized by octreotide. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:145-51.
62. 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.
63. Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, Hatfield MK, Gersbarki SS, Kelch RP, et al. Treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog SMS 201-995: Shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;67:1040-8.
64. Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, et al. Octreotide as a primary therapy for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3034-40.
65. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pre-treated with octreotide compared to those in untreated matched controls. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3551-5.
66. Ludin P, Engstrom EB, Karlsson FA, Burman P. Long-term octreotide therapy on growth hormone-secreting pituitary adenomas: Evaluation with serial MR. **Am J Neuro-radiol** 1997;18:765-72.
67. Stevenaert A, Beckers A. Presurgical octreotide: Treatment in acromegaly. **Metabolism** 1996;45:72-4.

68. Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM, Sheppard MC. Long-term safety and efficacy of depot long-acting somatostatin analogs for the treatment of acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4142-6.
69. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, 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-1, and tumor size. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4554-63.
70. Newman CB. Medical therapy for acromegaly. **Endocrinol Metab Clin** 1999;28:171-87.
71. Ben-Shlomo A, Melmed S. The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:963-8.
72. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, et al. Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:1287-9.
73. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. **Endocrinol Metab Clinics N Am** 1992;21:713-35.
74. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: A study in 64 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:374-8.
75. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, et al. Effects of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;82:518-23.
76. Ferone D, Pivonello R, Lastoria S, Faggiano A, Caro MLB, Cappabianca P, et al. In vivo and in vitro effects of octreotide, quinagolide and cabergoline in four hyperprolactinaemic acromegalics: Correlation with somatostatin and dopamine D2 receptor scintigraphy. **Clin Endocrinol** 2001;54:469-77.
77. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, Dallabonzana D, Orlandi P, Da Re P, et al. Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? **Eur J Endocrinol** 1998;139:516-21.
78. Vilar L, Naves L, Freitas MC, Oliveira Junior S, Lyra R. Eficácia da cabergolina no tratamento da acromegalia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46/3:269-74.
79. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, Van Der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. **N Engl J Med** 2000;342:1171-7.
80. Van Der Lely AJ, Hutson KR, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. **Lancet** 2001;358:1754-9.
81. Rose DR, Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. **Growth Horm IGF Res** 2002;12:418-24.
82. Barkan AL. Radiotherapy in acromegaly: The argument against. **Clin Endocrinol** 2003;58:132-5.
83. Wass JAH. Radiotherapy in acromegaly: A protagonist viewpoint. **Clin Endocrinol** 2003;58:128-31.
84. Jackson IMD, Norén G. Role of gamma knife management of pituitary tumors. **Endocrinol Metab Clinics N Am** 1999;28(1):133-42.
85. Jaffe CA. Reevaluation of conventional pituitary irradiation in the therapy of acromegaly. **Pituitary** 1999;2:55-62.
86. Jenkins PG, Elliott EL, Carson MN, Bates PR. Use of a national database to explore the effects of pituitary irradiation on serum growth hormone and IGF-1 in acromegaly. **J Endocrinol** 1999;163(suppl):OC4.
87. Peacey SR, Shalet SM. Growth hormone pulsatility in acromegaly following radiotherapy. **Pituitary** 1999;2:63-9.
88. Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Friberg DR, Chandler WF, et al. Pituitary radiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3187-91.
89. Halberg FE. Pituitary tumors. In: Leibel SA, Phillips TL, eds. **Textbook of radiation oncology**. WB Saunders Co.: Washington. 1999. p.357-65.
90. Eastman TC, Gorden P, Glatstein E, Roth J. Radiation therapy of acromegaly. **Endocrinol Metab Clin N Am** 1992;21:693-712.
91. Jalali R, Brada M, Perks JR, Warrington AP, Traish D, Burchell L, et al. Stereotactic conformational radiotherapy for pituitary adenomas: Technique and preliminary experience. **Clin Endocrinol** 2000;52:695-702.

**Endereço para correspondência:**

Mônica Gadelha  
Rua Nascimento Silva 555, apt 101  
22421-020 Rio de Janeiro, RJ  
e.mail: mgadelha@hucff.ufrj.br