

AValiação DA EFETIVIDADE DO SANDOSTATIN®LAR® NO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA – EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO/UFRJ.

RESUMO

O tratamento de escolha da acromegalia consiste na ressecção transesfenoidal do adenoma hipofisário e posterior tratamento medicamentoso adjuvante (TA) nos pacientes não-curados. No entanto, em casos selecionados pode-se optar pelo tratamento primário (TP) com análogos da somatostatina. O presente estudo se propõe a avaliar a efetividade do Sandostatin®LAR® em acromegálicos e comparar os resultados de TA e TP. Pacientes & métodos: Análise retrospectiva dos dados de 42 pacientes em tratamento com Sandostatin®LAR®. Avaliação hormonal foi realizada antes e durante o tratamento com dosagem de IGF-I e média de GH. Alterações no tamanho tumoral foram avaliadas por ressonância magnética (RM) em 10 pacientes de TP e 6 pacientes em TA. O volume tumoral foi calculado pela fórmula de Di Chiro. Resultados: A média de idade ao diagnóstico foi de 42,1 ±12,1 anos. Onze pacientes (26%) receberam Sandostatin®LAR® como TP e 31 (74%) como TA. Radioterapia foi feita em 7 dos 31 pacientes operados. Ao início do tratamento medicamentoso, a mediana de GH foi 29 ng/mL (2,5-133) e 7,5 (2,0-139), nos grupos TP e TA (p=ns) e os níveis de IGF-I foram 780 (647-1452) e 677 ng/mL (380-1922) (p=ns). Após 12 meses, níveis seguros de GH foram alcançados em 33,3% (1/3) dos pacientes do grupo TP e 58,8% (10/17) do grupo TA (p=ns). Níveis normais de IGF-I foram alcançados em 66,7% (2/3) e 35,3% (6/17), respectivamente (p=ns). Após 6 meses, redução do volume tumoral de, pelo menos 25%, foi observada em 68,8% (11/16) dos pacientes. Conclusão: O Sandostatin®LAR® foi efetivo no tratamento da acromegalia, tanto como terapia medicamentosa primária como adjuvante.

ABSTRACT

The treatment of acromegaly is based on surgical removal of the pituitary adenoma followed by medical adjuvant therapy (AT) in the patients not cured by surgery alone. However, in selected cases, primary treatment (PT) with somatostatin analogues may be an option. This study will evaluate the effectiveness of Sandostatin®LAR® in acromegalics and compare the results between AT and PT. Patients & methods: Retrospective analysis of the data from 42 patients treated with Sandostatin®LAR®. Hormone evaluation was done before and during treatment measuring IGF-I and mean GH. Changes in tumor size were evaluated by magnetic resonance imaging (MRI) in 6 patients on PT and 10 patients on AT. Tumor volume was calculated by the Di Chiro formula. Results: The mean age at diagnosis was 42,1 ± 12,1 ys. Eleven patients (26%) received Sandostatin®LAR® as PT and 31 (74%) as AT. Radiotherapy (RT) was done in 7 of the 31 patients that were operated on. Before medical treatment, median GH was 29 ng/mL (2,5–133) and 7,5 ng/mL (2,0-139), in PT and AT groups, respectively (p=ns) and IGF-I levels were 780 (647-1452) and 677 ng/mL (380-1922), respectively (p=ns). At 12 months, safe GH levels were achieved in 33,3% (1/3) of the PT group and in 58,8% (10/17) of the AT group (p=ns). Normal IGF-I levels were reached in 66,7% (2/3) and 35,3% (6/17) of the groups, respectively (p=ns). After 6 months, tumor volume reduction of at least 25% was observed in 68,8% (11/16) of the patients. Conclusion: Sandostatin®LAR® was

effective in the treatment of acromegaly, either as primary medical therapy as adjuvant therapy.

I. INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença multissistêmica, decorrente do excesso de secreção de GH (Growth Hormone) e da conseqüente elevação dos níveis séricos de IGF-I (Insulin-like growth factor-1). A incidência anual de acromegalia está estimada em 3 a 4 casos por milhão, com uma prevalência de 40 casos por milhão da população (1,2). A causa mais comum da doença é o adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma) sendo este, em 70 a 80% dos casos um macroadenoma (maior que 1 cm no maior diâmetro).

Em função do caráter insidioso e da falta de conhecimento por parte da população das características da doença, o diagnóstico é freqüentemente realizado cerca de 7 a 10 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas (3). Tal fato é extremamente relevante, pois acromegálicos apresentam uma 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 responsáveis por este aumento de mortalidade (4). A análise de determinantes de mortalidade indica que aproximadamente 60% dos pacientes acromegálicos morrem de doenças cardiovasculares, 25% de doenças respiratórias, e 15% de doenças malignas (5).

O diagnóstico é geralmente tardio e requer um alto índice de suspeição clínica. Além da avaliação clínica do paciente o diagnóstico deve ser baseado na caracterização da hipersecreção de GH com a dosagem deste durante o teste de supressão oral com 75g de glicose (TOTG), dosagem do nível sérico de IGF-I e estudo por imagem da hipófise. Em pessoas normais o GH diminui com a sobrecarga de glicose. Entretanto, em acromegálicos o GH aumenta paradoxalmente, não se modifica ou diminui parcialmente. Como, atualmente, a maioria dos centros no Brasil e no mundo utiliza ensaios imunométricos para a dosagem do GH, considera-se normal um nadir < 1 ng/mL (6,7). Porém, visto o refinamento dos ensaios de GH mais modernos, trabalhos recentes sugerem que o atual ponto de corte do nadir de GH de 1 ng/mL é alto para o diagnóstico e controle de cura da acromegalia (8,9).

O estudo por imagem da hipófise, preferencialmente com ressonância magnética (RM) de sela túrcica, permite caracterizar o tamanho do tumor e a presença de expansão infra, para e/ou supra-selar.

Por fim, nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico o diagnóstico deve ser confirmado por estudo histopatológico com coloração pela hematoxilina-eosina e imunohistoquímica para todos os hormônios adeno-hipofisários e subunidade α dos hormônios glicoprotéicos.

Uma vez confirmado o diagnóstico clínico, bioquímico e por imagem, o tratamento de escolha, na maioria dos casos, é cirúrgico, por via transesfenoidal (10). No entanto as taxas de cura para macroadenomas, que respondem pela maioria dos casos de acromegalia, são em torno de 50%, estando o sucesso da cirurgia diretamente relacionado com a disponibilidade de um neurocirurgião experiente e com os níveis iniciais de GH do paciente (11).

O tratamento medicamentoso pode ser adjuvante à cirurgia ou primário, em casos selecionados (12-16). Isto porque o tratamento primário já se mostrou tão eficaz quanto o tratamento adjuvante no controle dos níveis hormonais e da massa

tumoral, partindo-se de níveis hormonais comparáveis (13,17). A opção pelo tratamento primário medicamentoso ganha seu lugar quando a chance de cura cirúrgica é baixa (tumores invasivos), e é particularmente atraente quando os níveis de GH forem menores do que 50 ng/mL, nos pacientes com alto risco cirúrgico e naqueles que se recusam à cirurgia terminantemente (17).

A 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-I para valores seguros ou para controlar o crescimento tumoral (18,19). Pode ser realizada radioterapia (RT) convencional ou estereotáxica.

Qualquer que seja a opção escolhida, o tratamento deve ser seguro e eficaz, capaz de reduzir as co-morbidades e restaurar a taxa de mortalidade para o esperado na população geral. Estudos sugerem que a normalização da taxa de mortalidade é obtida com níveis médios de GH < 2,5 ng/mL (nível "seguro") e IGF-I dentro do valor de referência para a idade e sexo (20,21). Desta forma, as metas do tratamento são: estabelecer a remissão clínica da doença, manter níveis de GH após TOTG menores do que 1 ng/mL, alcançar níveis médios de GH menores do que 2,5 ng/mL e normalizar o IGF-I (7). Deve-se ainda controlar a massa tumoral, preservar a função adeno-hipofisária e minimizar as complicações da doença.

Existem três classes de drogas atualmente disponíveis para o tratamento da acromegalia: os agonistas dopaminérgicos (bromoergocriptina e cabergolina) (22-25), os análogos da somatostatina (octreotide e lanreotide) e o antagonista do receptor de GH (pegvisomant) (26,27).

A resposta ao tratamento com agonistas dopaminérgicos é modesta. Segundo Freda (28), em revisão de dados da literatura, 20% dos pacientes atingiram níveis de GH menores do que 5 ng/mL e 10% alcançaram valores normais de IGF-I com o uso da bromoergocriptina. A cabergolina parece ter uma maior eficácia, obtendo-se níveis de GH menores do que 2 ng/mL em 44% dos pacientes e normalização do IGF-I em 35%.

Com o uso dos análogos da somatostatina, o percentual de controle dos níveis hormonais é maior. De acordo com Freda (15), em outra revisão de literatura, ocorre supressão do GH em 56% dos pacientes em uso de Sandostatin®LAR® e 49% daqueles em uso de lanreotide SR. A normalização do IGF-I ocorre em 66 e 48% dos indivíduos, respectivamente. Quando usados como terapia primária, os análogos da somatostatina, seja de curta ou longa duração, suprimem adequadamente os níveis de GH em 72% dos indivíduos e normalizam o IGF-I em 75% dos pacientes. Além disso, sabe-se que a terapia primária promove redução do volume tumoral em grande parte dos casos (17). Um importante problema associado ao tratamento medicamentoso é o alto custo das drogas e a necessidade de uso contínuo e prolongado.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a efetividade do Sandostatin®LAR® no tratamento da acromegalia e comparar os resultados do tratamento primário com os do tratamento adjuvante.

II. PACIENTES E MÉTODOS

1. Pacientes

Foi realizado um levantamento retrospectivo de dados dos prontuários dos pacientes com somatotropinomas esporádicos em acompanhamento no ambulatório de pesquisa em acromegalia do serviço de endocrinologia do HUCFF/UFRJ.

O diagnóstico de acromegalia foi baseado em características clínicas sugestivas da doença e confirmação laboratorial da hipersecreção de GH, caracterizada pela presença de IGF-I sérico elevado levando-se em conta idade e sexo do paciente e/ou ausência de supressão do GH para níveis menores que 1 ng/mL durante o TOTG. Em todos os pacientes, foi demonstrada a presença de um adenoma hipofisário por tomografia computadorizada (TC) ou RM de sela túrcica.

Nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, a confirmação de adenoma produtor de GH mono ou pluri-hormonal foi feita através da análise imunohistoquímica pela técnica do complexo avidina – biotina – peroxidase, utilizando anticorpos contra todos os hormônios adeno-hipofisários e subunidade alfa dos hormônios glicoproteicos.

2. Métodos

2.1 Escolha do tratamento

Tratamento cirúrgico foi realizado nos casos em que havia grande massa tumoral com compressão das vias ópticas e conseqüente comprometimento visual e nos casos onde havia grande efeito de massa com compressão de estruturas do parênquima cerebral ou hidrocefalia.

Em todos os outros casos foi indicado o tratamento clínico primário com Sandostatin®LAR®, realizando-se monitoração cuidadosa quanto à possibilidade de expansão tumoral com risco para o paciente.

A escolha do tratamento também foi baseada na preferência dos pacientes e contou sempre com a sua participação.

Naqueles pacientes submetidos à cirurgia e que não tiveram critério de cura três meses após o procedimento, foi iniciada a terapia adjuvante com Sandostatin®LAR®.

2.2. Protocolo do tratamento

Os pacientes que nunca tinham feito uso de análogo de somatostatina foram submetidos ao teste de tolerância com Sandostatin®. Trata-se da administração de 100 µg de Sandostatin® por via subcutânea e observação do paciente durante 2 horas para possíveis efeitos colaterais que indicariam a proscricção da droga. A administração foi precedida da coleta de sangue em jejum para dosagem de GH e após 2 horas realizou-se nova coleta para a mesma dosagem (teste agudo).

O tratamento com Sandostatin®LAR® foi iniciado com a administração da medicação por via intramuscular glútea, na dose de 20 mg a cada 4 semanas. O eixo GH/IGF-I foi reavaliado a cada 3 meses, sempre no dia da aplicação e antes da mesma. Caso fossem preenchidos os critérios laboratoriais de controle da doença (GH < 2,5 ng/mL e IGF-I normal para a idade e sexo), a dose era mantida. Se o GH estivesse < 1 ng/mL e o IGF-I normal, o intervalo entre as aplicações de 20 mg era aumentado para 6 em 6 semanas (29). Se, por outro lado, os critérios de controle da doença não fossem preenchidos, a dose era aumentada para 30 mg, administrados a cada 4 semanas. (Figura 1)

2.3. Avaliação da resposta do GH ao octreotide

Foi considerada resposta ao tratamento com octreotide:

- a. A variação do GH sérico após 3 meses de tratamento com Sandostatin[®]LAR[®].
- b. A obtenção de níveis de GH < 2,5 ng/mL e a normalização dos níveis de IGF-I para a idade e sexo.

As coletas de sangue foram realizadas pela manhã, após jejum de 8 horas, logo antes da aplicação do Sandostatin[®]LAR[®], no dia da aplicação.

2.4. Análise comparativa: tratamento primário (TP) com Sandostatin[®]LAR[®] x tratamento adjuvante (TA) (cirurgia ± radioterapia + Sandostatin[®]LAR[®]).

Os resultados de controle laboratorial do grupo de pacientes em tratamento primário com Sandostatin[®]LAR[®] foram comparados aos resultados dos pacientes em terapia adjuvante, a saber, níveis de GH e IGF-I alcançados, e percentual de pacientes com critérios laboratoriais de controle da acromegalia (níveis “seguros” de GH e normalização do IGF-I).

2.5. Ensaios para a dosagem de GH e IGF-I

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

2.6. Avaliação do volume tumoral

O volume tumoral foi calculado pela fórmula de Di Chiro e Nelson: altura x comprimento x largura x $\pi/6$ (30) por um mesmo radiologista, cego para os resultados do tratamento com Sandostatin[®]LAR[®]. A redução tumoral foi considerada significativa quando o volume tumoral estava reduzido em, pelo menos, 25% quando comparado com os valores pré-tratamento (17).

2.7. Análise estatística

Os resultados foram apresentados como mediana (mínimo - máximo). O teste *t* foi utilizado para a comparação de médias entre grupos e o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney* foi utilizado para as demais comparações de variáveis numéricas entre os grupos. Para avaliar a correlação entre variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman*. Um *p* valor menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas utilizando o programa SPSS versão 11.0 para *Windows* (SPSS, Inc. Chicago, IL).

III. RESULTADOS

Foram incluídos 42 pacientes (16 homens, 38,1%), com média de idade ao diagnóstico de 42,1 ± 12,1 anos, sendo 11 pacientes no grupo TP e 31 pacientes no grupo TA. Destes, 7 também receberam radioterapia. O período de tratamento com Sandostatin[®]LAR[®] analisado foi de 6 a 12 meses e todos os pacientes continuam recebendo a medicação. Houve melhora no quadro clínico (cefaléia, parestesias, artralgias, sudorese e fadiga) de todos os pacientes (dados não mostrados). A mediana do GH ao diagnóstico foi 25,8 ng/mL (6,6-85, n= 11) no grupo de TP e 35,2 ng/mL (6,8-800, n= 25) nos pacientes em TA (*p*=ns) e a mediana do IGF-I foi 780

ng/mL (470-1452) e 650 ng/mL (560-1320), respectivamente. Os níveis de GH pré-tratamento com Sandostatin[®]LAR[®] foram 29 ng/mL (2,5-133, n=11) e 7,5 ng/mL (2,0-139, n=22) nos grupos TP e TA (p=0,067) e os níveis de IGF-I foram 780 ng/mL (470-1452) e 677 ng/mL (380-1922), respectivamente (tabelas 1 e 2). O volume tumoral ao diagnóstico foi de 4,7 cm³ (0,8- 87,3, n= 10) e 3,65 cm³ (11,2- 12,7, n= 6) nos pacientes em TP e TA, respectivamente (p=ns). Após 12 meses de tratamento, níveis seguros de GH foram alcançados em 33,3% e 58,8% dos pacientes e normalização do IGF-I foi observada em 66,7% e 35,3% dos pacientes em TP e TA, respectivamente (p=ns) (Tabelas 1 e 2). No grupo como um todo, houve controle do GH em 55% (11/20) e normalização do IGF-I em 40% (8/20) dos pacientes.

Redução tumoral significativa (29-77%) foi observada em 68,8% (11/16) dos pacientes que tiveram volume tumoral mensurado. Redução tumoral não significativa (5-20%) ocorreu em 4 pacientes e aumento do volume tumoral aconteceu em 1 paciente. Não houve diferença significativa na redução tumoral entre os grupos TA e TP.

Os níveis de GH com 3 meses de tratamento tiveram correlação positiva com os níveis de GH aos 12 meses de tratamento (p=0,035, n=32). Por outro lado, foi observada correlação negativa com o percentual de controle de GH aos 12 meses (p=0,008, n=18) e com o percentual de redução tumoral (p=0,002, n=14). O volume tumoral pós-tratamento revelou correlação positiva com o volume tumoral basal (p=0,000, n=16).

IV. DISCUSSÃO

Os resultados de controle hormonal da acromegalia obtidos em nossa casuística se aproximam dos relatos da literatura, no entanto sem alcançá-los possivelmente devido ao curto período de seguimento que dispusemos (9 a 12 meses). Níveis “seguros” de GH foram alcançados em 55% (11/20) dos nossos pacientes e normalização do IGF-I em 40% (8/20), ao final de 12 meses. Na revisão de Freda (15), os percentuais de controle observados foram 56 e 66% para o GH e o IGF-I, respectivamente. No entanto, nossos resultados estão muito aquém daqueles obtidos pelo grupo de Cozzi (16), que acompanhou um grande número de pacientes por 4 anos, observando controle do GH e do IGF-I em 72 e 75% dos pacientes, respectivamente. Como em nossa amostra observamos uma redução progressiva dos níveis de GH e IGF-I e um aumento concomitante dos percentuais de pacientes controlados ao longo do tempo, é possível que um período de observação maior resulte em taxas de controle mais próximas das de Cozzi. O GH mostrou uma tendência de normalização após os 3 meses iniciais de tratamento, tanto no grupo de TP como TA. O aumento progressivo na taxa de pacientes com níveis seguros de GH ocorreu tanto no grupo de TP como no de TA, apesar da mediana do GH ter sido semelhante ao longo do tempo (3,6,9 e 12 meses). Uma queda progressiva nos valores de IGF-I também foi observada em ambos os grupos de tratamento. Por fim, constatamos uma supressão sustentada da hipersecreção de GH/IGF-I ao longo dos 12 meses, sem taquifilaxia, o que confirma dados publicados por outros grupos (31) e reitera a possibilidade de melhora dos resultados com um maior tempo de tratamento.

Resultados discordantes, entre níveis seguros de GH e normalização de IGF-I, foram observados em 20 % dos pacientes ao longo do tratamento. Este valor se aproxima daquele relatado por Wass (32), que encontrou GH normal com IGF-I elevado em 8% e IGF-I normal com GH elevado em 19% dos casos. A possível

explicação para a primeira forma de discordância é a persistência de uma secreção baixa, mas tônica de GH capaz de induzir uma estimulação exagerada da síntese de IGF-I (33). A segunda forma de discordância pode ser explicada por uma perda tratamento-induzida da atividade biológica da molécula de GH, como proposto por *Cozzi e cols* (16).

Os resultados de controle de GH/IGF-I obtidos no grupo de TP não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparados com o grupo de TA, provavelmente pelo pequeno número de pacientes acompanhados. No entanto, vale ressaltar que no grupo de TP a taxa de controle do GH pareceu menor do que no grupo de TA (ainda que a diferença não tenha sido significativa). No entanto, devemos levar em consideração que os níveis de GH pré-tratamento no primeiro grupo eram muito maiores (29 x 7,5 ng/mL) com tendência à significância estatística ($p= 0,067$). Alguns estudos, um retrospectivo (13) e outro prospectivo (34), demonstraram eficácia semelhante do Sandostatin®LAR® em pacientes com acromegalia não-tratada (TP) e naqueles previamente tratados com cirurgia e/ou radioterapia (TA). Acreditamos que se trate de um assunto ainda controverso, sendo necessário aguardar resultados de estudos prospectivos desenhados com o objetivo de comparar a terapia primária com Sandostatin®LAR® e a terapia adjuvante no tratamento da acromegalia.

Redução tumoral significativa foi observada em 68,8% pacientes que tiveram seus volumes tumorais mensurados pela fórmula de Di Chiro, com 45,4% (4,8-76,5) de redução do volume no grupo de TP e 32,9% (-31,4 – 77,3%) nos pacientes em TA, após 6 meses de tratamento. Ilustramos o caso de um paciente em TP, que iniciou Sandostatin®LAR® pois recusou o tratamento cirúrgico proposto e que apresentou redução significativa (30%) do volume tumoral após 1 mês de uso da medicação, com afastamento do tumor do quiasma óptico. Uma vez que a chance de cura cirúrgica neste paciente era pequena, optou-se por mantê-lo em terapia medicamentosa primária (Figura 2).

V. CONCLUSÃO

Sandostatin®LAR® foi efetivo em atingir níveis seguros de GH em 46,5% e IGF-1 normal em 51% dos pacientes com 12 meses de tratamento, não se observando diferença significativa entre os grupos em TA e TP. Redução tumoral significativa (> 25% do volume tumoral) também foi observada após 6 e 12 meses de tratamento. Esses dados favorecem o uso do Sandostatin®LAR® tanto no tratamento primário de pacientes com prognóstico cirúrgico ruim como naqueles já submetidos à cirurgia e/ou radioterapia que não alcançaram os critérios de cura da acromegalia.

Figura 1. Fluxograma de tratamento da acromegalia com Sandostatin®LAR®.

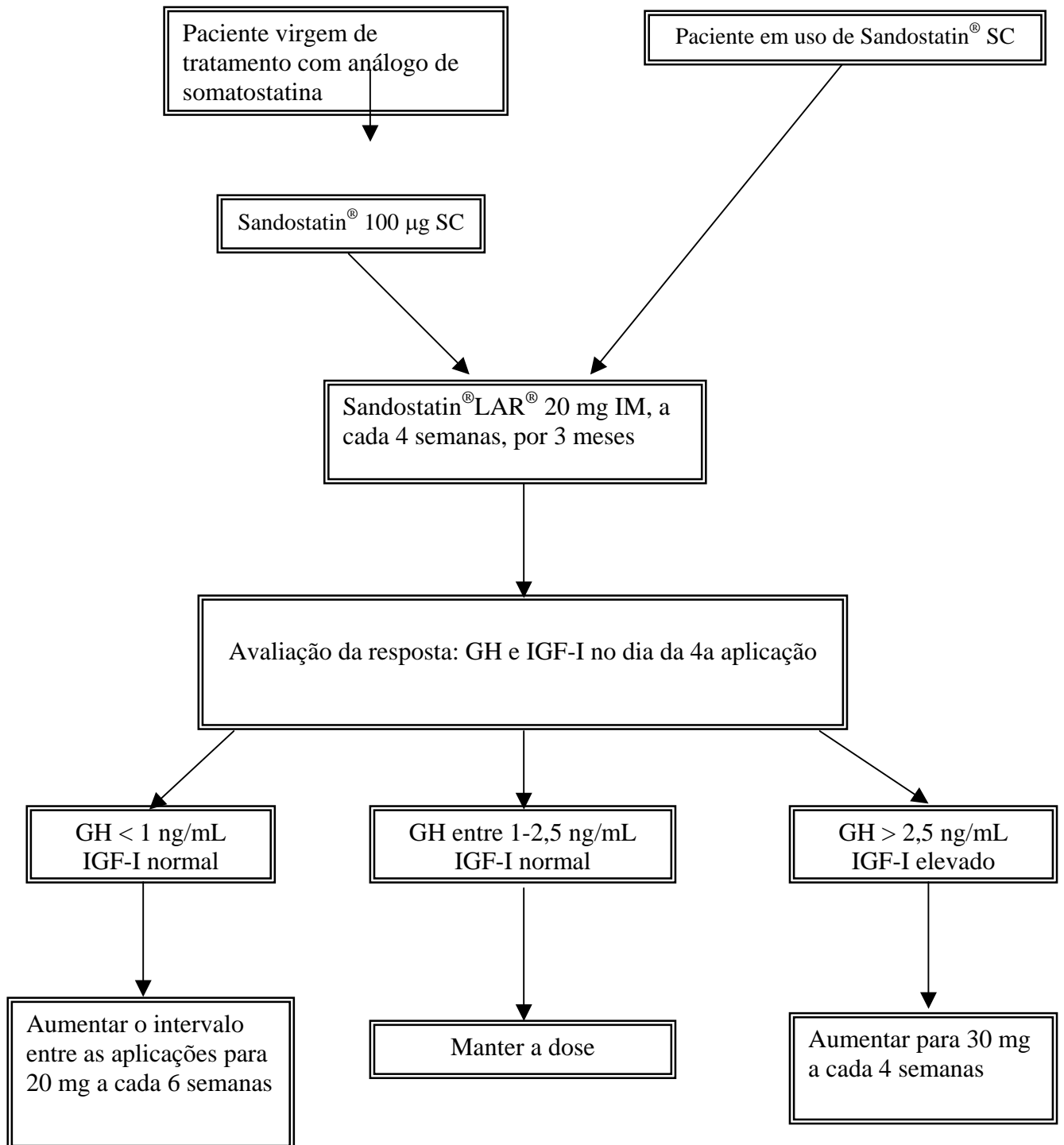


Tabela 1: GH e IGF-I no grupo de tratamento primário (TP) durante o acompanhamento de 12 meses

	Diagnóstico	Basal	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
GH (ng/mL)	25,8	29	3,6	4,3	5,0	3,2
(min-máx)	(6,6-85)	(2,5-133)	(1,4-16,5)	(1,7-16,5)	(2,4-6,2)	(2,3-3,5)
n	11	11	9	9	3	3
% controle do GH			11,1	33,3	33,3	33,3
n			1/9	3/9	1/3	1/3
IGF-I (ng/mL)	780	780	470	402	462	307
(min-máx)	(470-1452)	(470-1452)	(293-1126)	(230-833)	(349-598)	(286-326)
n	7	7	11	9	3	3
% controle do IGF-I			27,3	33,3	0	66,7
n			3/11	3/9	0/3	2/3

Tabela 2: GH e IGF-I no grupo de tratamento adjuvante (TA) durante o acompanhamento de 12 meses

	Diagnóstico	Basal	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
GH (ng/mL)	35,2	7,5	2,8	2,35	2,3	2,3
(min-máx)	(6,8-800)	(2,0-139)	(0,1-30,1)	(0,1-30,1)	(0,1-17,6)	(0,3-11,9)
n	25	22	30	28	26	17
% controle do GH			40%	53,6%	53,8%	58,8%
n			12/30	15/28	14/26	10/17
IGF-I (ng/mL)	650	677	443	504	423	331
(min-máx)	(560-1320)	(380-1922)	(119-1449)	(135-2093)	(152-1185)	(197-1080)
n	13	25	31	28	26	17
% controle do IGF-I			29%	32,1%	50%	35,3%
n			9/31	9/28	13/26	6/17

Figura 2: Redução tumoral observada durante o tratamento com Sandostatin®LAR®.



À esquerda, RM de sela túrcica demonstrando macroadenoma de 87,3 cm³. À direita, exame do mesmo paciente realizado 1 mês após, evidenciando macroadenoma de 61,2 cm³. Houve redução de 30% no volume tumoral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Alexander L, Appleton D, Hall R et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. **Clin Endocrinol** 1980; 12:71-79.
2. Extabe J, Gastmbide S, Latorre P et al. Acromegaly: an epidemiological study. **J Endocrinol Invest** 1993; 16:181-187.
3. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001; 30:565-583.
4. Wright AD, Hill DM, Lowy C et al. Mortality in Acromegaly. **Q J Med** 1970;39:1-16.
5. Colao A, Ferone D, Marzullo P et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. **Endoc Rev** 2004; 25:102-152.
6. Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003; 47:331-346.
7. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:526-529.
8. Freda PU, Post KD, Powell JS et al. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83:3806-3816.
9. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-triberg R et al. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87:3537-3542.
10. Melmed S, Jackson J, Kleinberg D et al. Current treatment guidelines for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83:2646-2652.
11. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P et al. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. **Clin Endocrinol** 1996; 45:407-413.
12. Flogstad AK, Halse J, Bakke S et al. Sandostatin LAR in acromegalic patients: long term treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 81:23-28.
13. Newman CB, Melmed S, George A et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83:3034-3040.
14. Colao A, Ferone D, Marzullo P 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; 86:2779-2786.
15. Freda P. Somatostatin analogs in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87:3013-3018.
16. Cozzi R, Attanasio R, Montini M et al. Four-year treatment with Octreotide-Long-Acting-Repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88:3090-3098.
17. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87:4554-4563.
18. Barkan AL. Radiotherapy in acromegaly: the argument against. **Clin Endocrinol** 2003; 58:132-135.

19. Wass JAH. Radiotherapy in acromegaly: a protagonist viewpoint. **Clin Endocrinol** **2003**; 58:128-131.
20. Bates AS, Vant'Hoff W, Jones JM et al. An audit of outcome of treatment in acromegaly. **Q J Med** **1993**; 86:293-299.
21. Swearing B, Barker FG, Katznelson L et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** **1998**; 83:3419-3426.
22. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. **Endocrinol Metab Clin North Am** **1992**; 21:713-735.
23. Abs R, Verhelst D, Maiter K et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. **J Clin Endocrinol Metab** **1998**; 83:374-378.
24. Ferrari C, Paracchi A, Romano C et al. Long-lasting lowering of serum growth hormone and prolactin levels by single and repetitive cabergoline administration in dopamine-responsive acromegalic patients. **Clin Endocrinol** **1988**; 29:467-476.
25. Cozzi R, Attanasio M, Barausse M et al. Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? **Eur J Endocrinol** **1998**; 139:516-521.
26. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson PU et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. **N Engl J Med** **2000**; 342:1171-1177.
27. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. **Lancet** **2001**; 358:1754-1759.
28. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? **Growth Horm & IGF Res** **2003**; 13:S144-151.
29. Biermasz NR, van den Oever NC, Frolich M et al. Sandostatin LAR in acromegaly : a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4-week interval. **Clin Endocrinol** **2003**; 58:288-295.
30. Di Chiro G, Nelson KB. The volume of sella turcica. **Am J Radiol** **1962**; 87:989-1008.
31. Lamberts SWJ, Uitterlinden P, Del Pozo E. SMS 201-995 induces a continuous decline in circulating growth hormone and somatomedin-C levels during therapy of acromegalic patients for over two years. **J Clin Endocrinol Metab** **1987**; 65:703-710.
32. Wass JAH. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and its binding proteins in the follow-up of acromegaly. **J Endocrinol** **1997**; 155 (Suppl):S17-S19.
33. Peacey SR, Shalet SM. Growth hormone pulsatility in acromegaly following radiotherapy. **Pituitary** **1999**; 2:63-69.
34. Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM et al. Efficacy of Sandostatin® LAR® (long-acting somatostatin analogue) is similar in patients with untreated acromegaly and in those previously treated with surgery and/or radiotherapy. **Clin Endocrinol** **2004**; 60:375-381.

FICHA TÉCNICA

INSTITUIÇÃO

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ

DADOS DA INSTITUIÇÃO

Mônica Roberto Gadelha (*Professora Adjunta*)

Rua Visconde de Pirajá, 351 - Sala 1113

Rio de Janeiro - RJ
22410-003
Fone (0xx21) 2267.2555

AUTORIA DO PROJETO

Alessandra Ferri Casini
Andréia do Nascimento e Silva (Farm.)
Eduardo Curty de Castro Neto
Flávia Regina Barbosa Van Haute
Giovanna Aparecida Balarini Lima
Giselle Fernandes Taboada
Lívia Lugarinho Corrêa
Mariangélica de O. Silva (Enfa.)
Mônica Roberto Gadelha
Renata Fittipaldi da Costa Guimarães
Romeu Cortes Domingues
Rosita Fontes

CONTATO DO PROJETO

Giovanna Aparecida Balarini Lima
E-mail: gibalarini@alternex.com.br