

Uso do Análogo de Ação Prolongada da Somatostatina no Tratamento do Gigantismo e da Acromegalia

Mirta Knoepfelmacher

*Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo*

*Recebido em 15/06/98
Revisado em 19/08/98 e 10/10/98
Aceito em 20/12/98*

A APRESENTAÇÃO DESTES CASOS tem o objetivo de discutir as diversas formas de tratamento do Gigantismo e da Acromegalia e o papel dos análogos de ação prolongada da somatostatina na contenção do avanço estatural de pacientes com gigantismo.

DESCRIÇÃO DO CASO

Rapaz de 17 anos com queixa de dificuldade visual, irritação, cefaléia e tonturas desde os 11 anos. Notou, também, aumento dos pés, mãos e face, além de crescimento estatural excessivo. Há 4 anos procurou atendimento médico em outro serviço onde foi diagnosticado gigantismo causado por tumor hipofisário. Nesta época foi submetido a cirurgia de hipófise, por via transfenoidal, para retirada do tumor cujo exame anátomo patológico foi de adenoma eosinófilo hipofisário.

Cerca de 1 mês após a cirurgia foi submetido a radioterapia convencional de hipófise (4600 rads). Houve melhora parcial do comprometimento visual a esquerda, mas o paciente desenvolveu quadro de hipogonadismo, hipotireoidismo e insuficiência adrenal. Três anos após o tratamento inicial o paciente foi encaminhado ao Hospital das Clínicas da FMUSP, para acompanhamento. Nesta época estava sem medicação substitutiva.

Antecedentes familiares: altura do pai: 170 cm; mãe: 152 cm; irmão (21 anos): 185 cm. Exame físico: Altura: 188 cm; Envergadura: 188 cm; Altura alvo: 167 cm Peso: 82Kg IMC= 23,4

Pulso: 80 bat/min; PA: 100X60 mmHg, sem hipotensão postural. Hemianopsia temporal e estrabismo divergente a esquerda; tireóide: aumento difuso discreto; coração: sopro sistólico em foco mitral sem repercussão hemodinâmica. Genitais: pênis de 4 cm, testículos pré-púberes e pêlos pubianos: Tanner II (pêlos axilares ausentes).

Exame de fundo de olho: palidez de papila no olho esquerdo; campimetria: hemianopsia temporal esquerda.

Investigação laboratorial: exames gerais normais, exceto fósforo elevado (P: 6,6 mg/dl; nl: 2,3 a 4,6 mg/dl). Avaliação endocrinológica: T4 livre: 0,4 ng/dl (nl: 0,6 a 2); TSH: 1,3 mU/ml (nl: 0,3 a 4,5);

Esta seção é parte de um projeto de educação continuada em Endocrinologia e Metabologia e está sendo publicada graças ao patrocínio e a colaboração da

bioBRÁS

*Responsável pela Discussão: Mirta Knoepfelmacher
Responsável pela Edição: Maria Adelaide Albergaria Pereira
Responsável pela Apresentação do Caso: Sérgio Gomez*

Local e data da reunião: Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- 14/5/1998

Testosterona: <10 ng/dl (nl: 200 a 950); Cortisol sérico: 0.5 µg/dl (nl: 7 a 31); Cortisol urinário: 20 µg/24 hs (nl: 38 a 275); ACTH: 11 pg/ml (nl: <60); GH: 7,1 ng/ml (nl: 0 a 5); IGF-1: 786 ng/ml (nl: 210 a 659); IGFBP3: 6,9 mg/ml (nl: 2,5 a 9,0); GTT oral (tabela 1): curva glicêmica normal, sem supressão do GH, embora seus níveis fossem baixos.

Avaliação funcional da adenohipófise, feita pelos testes de TRH e LHRH, realizados isoladamente, mostrada nas tabelas 2 e 3. Revelou: resposta do tipo hipotalâmica do TSH ao TRH, resposta parcial da PRL ao TRH e resposta anômala do GH ao TRH. Ausência de resposta das gonadofrininas (LH e FSH) e do GH ao LHRH.

Avaliação radiológica: RNM de hipófise (figura 1): processo expansivo em região selar com expansão supra-selar comprimindo o quiasma óptico na sua porção média-anterior. O tumor media 1,5x1,5 cm e apresentava extensa área de hipossinal na porção inferior (seqüela cirúrgica?); Ultra-sonografia de tireóide: lobos tireoideanos de dimensões normais com ecotextura homogênea; RX de mãos e punhos: idade óssea de 14 anos. Densitometria óssea: discreta perda de massa óssea em coluna lombar (osteopenia) com colo de fêmur normal.

Foi iniciada reposição hormonal com levotiroxina (Puran T4[®], 100 mg/dia), prednisona (Meti-corten[®], 5 mg/dia) e sais de testosterona (Durateston[®], 125 mg IM/mês).

Onze meses após o início do tratamento o paciente havia crescido 7 cm e sua idade óssea era de 14 1/2 anos. Como a velocidade de crescimento era muito

Tabela 1. Teste de tolerância oral à glicose (75g VO)

Tempo (minutos)	0	30	60	90	120	180
Glicemia (mg/dl)	81	95	155	85	96	84
GH (ng/ml)	3,7	3,3	2,2	2,2	2,3	2,3

Tabela 2. Teste do TRH (200mg EV)

Tempo (minutos)	-30	0	15	30	45	60	90
TSH (mU/ml)	1,8	2	7,8	11,8	13,1	12,6	12,8
PRL (ng/ml)	13	13	20	22	18	15	18
GH (ng/ml)	5,7	5,9	35	21,7	11,9	8,6	5,1

Tabela 3. Teste do LHRH (100mg EV)

Tempo (minutos)	-30	0	15	30	45	60	90
LH (UI/L)	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6
FSH (UI/L)	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
GH (ng/ml)	5,9	7	7,4	8	7,3	7,1	6,5

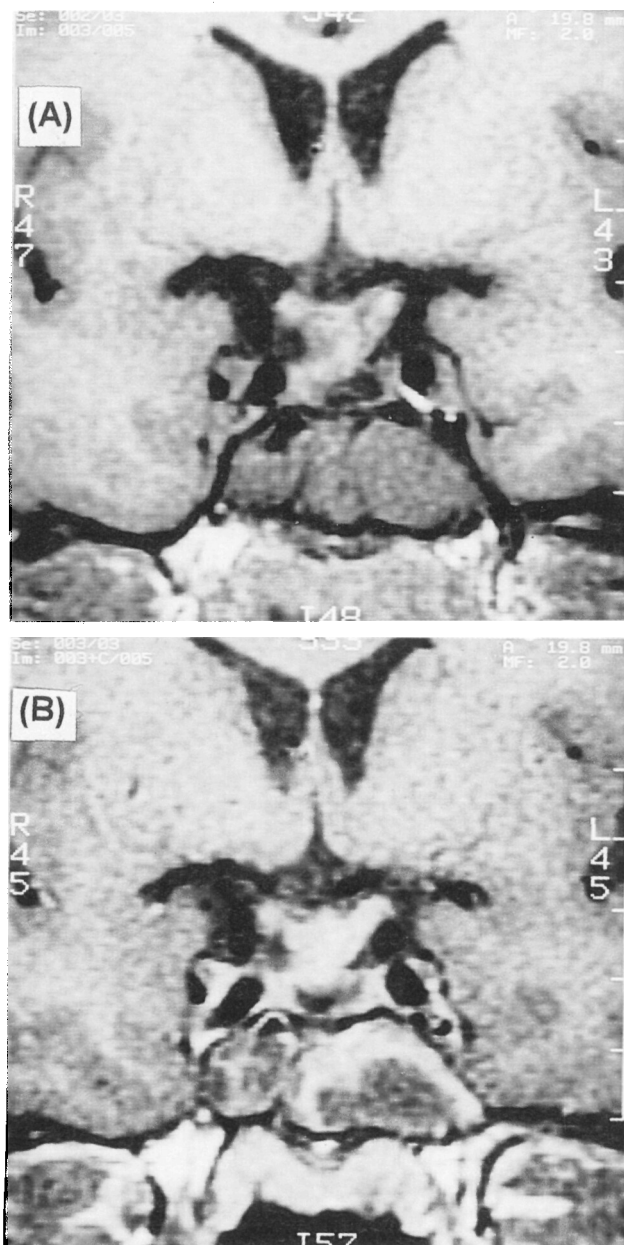


Figura 1. Ressonância nuclear magnética de hipófise sem (A) e com (B) contraste: processo expansivo em região selar com expansão supra-selar comprimindo o quiasma óptico na sua porção média-anterior.

acelerada, a idade óssea propiciava um crescimento de pelo menos mais 10 cm e o paciente desejava parar de crescer, decidiu-se pela introdução do análogo de somatostatina, octreotídeo (Sandostatín[®]), na dose de 300 mg/dia, para bloqueio da secreção de GH.

Com o objetivo de avançar a idade óssea, a dose de Durateston foi aumentada progressivamente para 250 mg a cada 15 dias. A altura do paciente antes do início do tratamento era de 195 cm. A tabela 4 mostra

Tabela 4. Resultado do tratamento com Sandostafin®

Tempo (meses)	Dose (µg/dia)	Altura (cm)	Idade óssea (anos)	GH* (ng/ml)	IGF1* (ng/ml)
0		195	141/2	7,7	945
2	400	195,5		2,6	309
12	600			1,7	300
16	600	197,5	18		

* Valores normais: GH: 0 a 5 ng/ml; IGF1: 210 a 649 ng/ml

os valores de GH e IGF-1 antes, durante e após 12 meses de tratamento com octreotídeo. Após 2 meses, a dose de octreotídeo foi aumentada progressivamente para 600 mg/dia. Os valores basais de GH mantiveram-se baixos e a IGF-1 normalizou.

Durante o período de 16 meses o paciente cresceu apenas 2,5 cm, atingindo idade óssea de 18 anos e altura de 197,5 cm. Durante o tratamento com octreotídeo, não houve alterações nos níveis de glicemia, hemoglobina glicosilada e insulinemia.

A RNM realizada 4 e 7 meses após o início do Sandostatin (e já com a dose de 600 mg/dia), não revelou alteração no tamanho do adenoma hipofisário, que permaneceu estável.

Discussão (Dra. Mirta Knoepfelmacher)

As principais manifestações clínicas da acromegalia são decorrentes do excesso de produção do hormônio de crescimento (GH) e da existência de um tumor hipofisário em expansão que pode levar a manifestações neuro-oftalmológicas e hipopituitarismo.

O excesso de GH afeta todos os órgãos e tecidos levando a alterações morfológicas e sistêmicas, principalmente dos sistemas cardiovascular e respiratório, e a distúrbios metabólicos que contribuem para o aumento da mortalidade que, nos pacientes portadores de acromegalia, é em torno de duas vezes a da população geral. A exposição prolongada a níveis elevados de GH diminui não apenas a expectativa, mas também a qualidade de vida desses pacientes.

As principais características clínicas da acromegalia são decorrentes das alterações morfológicas desfigurantes, antiestéticas (aumento de mãos, pes, embrutecimento das feições) e até incapacitantes, decorrentes de artropatia ou neuropatia (ex: síndrome do túnel do carpo) que levam a dor e limitação das atividades normais. O acometimento dos sistemas cardiovascular e respiratório é responsável pelo aumento de mortalidade que esses pacientes apresentam. Vale salientar, no sistema respiratório, a presença freqüente

de apnéia do sono em quase 50% dos pacientes, decorrente de quadro obstrutivo das vias aéreas superiores, macroglossia e de mecanismos centrais. Devido a interrupções freqüentes do sono noturno, o paciente apresenta sonolência diurna com conseqüente comprometimento de suas atividades profissionais e maior predisposição a acidentes de trabalho e automobilísticos. Estudos epidemiológicos mostram uma forte associação entre a apnéia do sono e a hipertensão arterial, infarto do miocárdio e morte súbita.

Os acromegálicos apresentam, também, maior incidência de neoplasias, principalmente câncer de colon. No nosso serviço, a realização sistemática de colonoscopia em 29 pacientes acromegálicos revelou a presença de pólipó hiperplásico, lesão considerada pré-maligna, em 8 deles (27,5%). Tivemos dois casos de carcinoma de tireóide em 32 pacientes, seguidos nos últimos 15 anos, o que representa uma prevalência alta, muito maior do que a da população geral. Distúrbios no metabolismo de carboidratos, decorrentes de resistência a insulina, são muito freqüentes, chegando a 50% de intolerância a glicose e 25% de diabetes franco. A hiperinsulinemia e dislipidemia decorrentes da descompensação diabética, contribuem para maior incidência de doença cardiovascular e conseqüente aumento da mortalidade.

O tratamento da acromegalia visa normalizar os níveis de GH e IGF-1 e, com isso, diminuir a sintomatologia e prevenir as complicações mencionadas. Obviamente, a redução da massa tumoral, com preservação do restante da função hipofisária, é muito desejada, para que haja correção dos distúrbios visuais e neurológicos reversíveis.

A resposta do GH no teste de tolerância a glicose é um bom marcador do excesso de produção do hormônio. Após ingestão de glicose os níveis de GH devem cair para <2 ng/ml, quando a dosagem é realizada por RIA convencional que utiliza anticorpos policlonais. Com ensaios mais recentes, que utilizam anticorpos monoclonais, como o de quimioluminescência ou IFMA, utilizado em nosso meio, os níveis

de GH, segundo dados mais recentes da literatura, devem ser inferiores a 1 ng/ml (1). A normalização de IGF-1 é um critério que cada vez mais se coloca como objetivo do tratamento da acromegalia.

Os recursos terapêuticos disponíveis para alcançar esses objetivos são: cirurgia, radioterapia e tratamento medicamentoso.

A primeira cirurgia transesfenoidal para tratamento da acromegalia foi realizada em 1909, por Harvey Cushing e, no mesmo ano, foi feita a primeira radioterapia. Apenas em 1974 é que se apresentou a primeira alternativa de tratamento medicamentoso com a bromocriptina, que se revelava um verdadeiro sucesso para o tratamento de prolactinomas; a droga, porém, associou-se com resultados muito mais modestos no tratamento da acromegalia. Em analogia ao uso da bromocriptina para o tratamento do prolactinoma pensou-se em utilizar, na acromegalia, um inibidor natural do somatotrofo, na tentativa de se reduzir a produção de GH e, eventualmente, o tamanho do tumor. O octreotídeo (Sandostatina[®]), é um análogo da somatostatina, que é o inibidor natural da secreção do GH; apresentou-se como a medicação que deveria ser testada e que tem sido utilizada desde 1984 no tratamento da acromegalia.

Vamos apresentar, inicialmente, o resultado das diversas modalidades terapêuticas existentes e a seguir, com maior detalhe, discutiremos o tratamento medicamentoso com o análogo da somatostatina.

Cirurgia transesfenoidal

Tem uma taxa de sucesso muito grande em microadenomas (>80%) e, por conta disto, é considerada o padrão ouro no tratamento da acromegalia. Infelizmente, a maioria dos tumores é constituída por macroadenomas e, nestes, as taxas de sucesso são muito inferiores, principalmente quando se utiliza o critério de cura que considera a supressão de GH para <2 ng/ml (RIA) no teste de tolerância a glicose (GTT). Fahlbusch et al., em publicação recente que estudou uma série de 222 acromegálicos, relatam que apenas 56% dos pacientes se enquadraram nesse critério (2). Os fatores prognósticos negativos são: tumores grandes invasivos e níveis elevados de GH. As complicações, em geral de pequena gravidade, não são freqüentes e a taxa de mortalidade cirúrgica é baixa, em torno de 1%.

Radioterapia

É indicada quando a cirurgia não é bem sucedida, ou quando é contra indicada. Em 99% dos casos ela previne o crescimento tumoral, porém em relação a normalização ou diminuição dos níveis de GH, que é

um objetivo que pretendemos alcançar rapidamente, ela provoca uma redução lenta e gradual. Diversas casuísticas, utilizando critério de cura discutível que é o GH basal <5 ng/ml, mostram que apenas 40% dos casos, após 10 anos de acompanhamento, preenchem esse critério, refletindo uma baixa taxa de cura, em tempo prolongado. A normalização da IGF-1 é rara. Recentemente, estudo de Barkan et al. (3) relata que apenas 2 de 38 pacientes, que foram acompanhados por 1 a 9 anos após a radioterapia, tiveram normalização de IGF-1; esses autores, observando que 43% dos pacientes com GH <1,5 ng/ml ainda apresentavam IGF-1 elevado, questionaram o papel da radioterapia no tratamento da acromegalia e propuseram estudo multicêntrico para se reavaliar o papel futuro desta terapêutica. Assim como na cirurgia, níveis elevados de GH e tumores grandes são fatores prognósticos negativos. Os efeitos colaterais da radioterapia são muito freqüentes, sendo o principal deles o hipopituitarismo. Após 5 e 10 anos, cerca de 40% e 50%, respectivamente, dos pacientes estão em hipopituitarismo. Existem efeitos colaterais graves, felizmente mais raros, como a neurite óptica, que pode levar a amaurose, a radionecrose, redução da função intelectual e aparecimento de tumores secundários. As novas modalidades de radioterapia como a estereotáxica (conformacional) e o "γ-knife" são mais rápidas no sentido de normalizar o GH, porém parecem provocar os mesmos efeitos colaterais que a convencional. Ainda não existe tempo de seguimento suficiente para concluirmos sobre seus resultados e efeitos adversos.

Bromocriptina

É um agonista dopaminérgico que tem sido usado desde 1974. Segundo a maioria das casuísticas, embora haja redução dos sintomas em cerca da metade dos pacientes, a normalização da IGF-1 ocorre somente em 10% dos casos. Para isso é necessária a utilização de doses elevadas (20 a 30 mg/dia), o que aumenta o custo desse tratamento e implica em efeitos colaterais que, as vezes, torna o tratamento inviável. Trabalho publicado recentemente (4), mostra sucesso bem maior com o uso de outro agonista dopaminérgico, a cabergolina; porém, a maior parte dos pacientes já tinha sido submetida a outras modalidades terapêuticas e partiam de níveis de GH muito baixos. A aderência dos pacientes a esta droga foi maior devido a menor incidência de efeitos colaterais e facilidade posológica (1 a 2 doses por semana).

Nos últimos 15 anos, a experiência do grupo de Hipotálamo-Hipófise do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP, com 32 pacientes sub-

metidos a cirurgia, revelou redução do GH para <5 ng/ml em cerca de 30% dos casos e normalização do IGF-1 em torno de 20%. Salientamos que a maioria dos nossos pacientes é portadora de macroadenoma invasivo e isso é fator prognóstico negativo para um bom resultado. A radioterapia, num seguimento de 1 a 10 anos, levou a redução dos níveis de GH para <5 ng/ml em 50% dos casos, porém a normalização de IGF-1 foi infreqüente, em torno de 11%. Em relação a bromocriptina, 20 pacientes foram tratados com doses elevadas e em 25% houve redução de GH, mas nenhum com normalização de IGF-1.

O octreotídeo (Sandostatin®), droga utilizada no paciente apresentado, é um análogo da somatostatina nativa que tem uma meia-vida biológica maior e, portanto, seu tempo de ação é mais prolongado. A dose utilizada, em geral, é de 150 a 300 mg/dia, por via subcutânea. Ele produz supressão máxima de GH cerca de 2 hs após a administração e seu efeito dura entre 6 e 8 hs. Já existe no mercado europeu, dois análogos de ação mais prolongada: o Sandostatin® LAR, que é o próprio octreotídeo em microesferas que pode ser administrado a cada 30 ou 40 dias com a mesma eficácia, e o Lanreotídeo, um produto de pesquisa francês, que pode ser administrado a cada 14 dias. Em relação a eficácia, o octreotídeo é muito eficiente na redução de sintomas. Essa melhora é rápida, ocorrendo antes mesmo da normalização dos níveis de GH e IGF-1, e é atribuída, pelo menos parcialmente, à elevação da IGFBP1 que ocorre precocemente, possivelmente em decorrência da redução dos níveis de insulina provocados pela somatostatina. Merola e col. (5) observou melhora dos parâmetros cardíacos, como redução da massa de ventrículo esquerdo, da espessura do septo e da parede posterior, após 6 a 12 meses de tratamento com octreotídeo. Ocorre diminuição da pressão arterial e melhora nítida da apnéia de sono. Em relação aos parâmetros hormonais a redução de GH e normalização da IGF-1 é muito freqüente, ocorrendo em 80 a 90% e 60% dos pacientes, respectivamente (6). Assim, como com a radioterapia e a cirurgia, a maior probabilidade de normalizar a IGF-1 ocorre em pacientes com níveis não muito elevados de GH basal. Redução tumoral, que é dose dependente, ocorre em 50% dos casos com diminuição de 20 a 50% do tamanho do tumor. Ezzat e col (7) observaram que a redução do tumor ocorria com doses elevadas de Sandostatin®. Embora 300 mg/dia seja suficiente para provocar redução máxima nos níveis de GH, doses mais elevadas, de 750 a 1500 mg/dia, são capazes de provocar redução tumoral, a qual é mais freqüente em macroadenomas. Tem sido demonstrado que o trata-

mento prévio, de 3 a 6 meses antes da cirurgia, com Sandostatin® melhora o resultado cirúrgico (8).

No nosso serviço o Sandostatin® foi empregado até o momento no tratamento de 11 pacientes acromegálicos (5 mulheres e 6 homens), por períodos de 4 a 16 meses e em doses de 300 a 1500 mg/dia, divididas em 3 aplicações subcutâneas. A elevação da dose de 300 para 1500 mg foi progressiva, visando redução tumoral. Fizemos avaliação clínica inicial e durante o tratamento, baseada em sintomas e sinais previamente selecionados: cefaléia, artralgia, dor lombar, sudorese, parestesia; receberam notas de 0 a 3 (0: ausência; 1: leve; 2: moderada; 3: severa) para cada quesito selecionado e no final obtinha-se um "score" da gravidade clínica que variou de 0 a 15. Foi realizada, também, a medida da circunferência da falange proximal de todos os dedos da mão D. A avaliação hormonal foi feita pelas dosagens de GH, IGF-1 e IGFBP3. A avaliação radiológica foi realizada pela RNM de hipófise antes e 1 a 12 meses após o uso de octreotídeo.

Na tabela 5 apresentamos as características clínicas, o tempo de duração da doença, o tipo de tumor e o tratamento prévio ao Sandostatin®, dos 11 pacientes. Todos eram macroadenomas e tinham atividade longa de doença sendo a menor de dois anos. Apenas dois pacientes não tinham tratamento prévio; um tinha contraindicação cirúrgica devido a hipertensão severa e arritmia cardíaca e o outro era portador de macroadenoma com invasão paraselar importante e, nele, a droga foi indicada antes da cirurgia, na tentativa de melhorar o resultado cirúrgico. Dois dos nossos pacientes tinham quadro de gigantismo, um deles (o paciente apresentado) com idade óssea de 14 anos e altura de 195cm e o outro com idade óssea de 15 anos e altura de 197cm. Nesses casos o objetivo da introdução do Sandostatin® foi interromper o crescimento para prevenir uma altura final desfigurante.

Em relação aos resultados clínicos do tratamento observamos, pela análise da tabela 6, que os pacientes tinham um "score" clínico de 35 pontos que, após o uso do Sandostatin®, foi reduzido para 11, representando uma melhora importante da sintomatologia. Não houve mudança significativa na circunferência digital. Nos pacientes com gigantismo, que receberam a droga para contenção do avanço estatural também foi observado resultado positivo. O paciente em discussão cresceu apenas 2,5cm e teve avanço de idade óssea de 3,5 anos, no período de 16 meses de tratamento com octreotídeo e testosterona, quando o crescimento esperado de indivíduos do sexo masculino nesta fase é de 10cm. Em relação aos níveis hormonais pode-se observar na tabela 7, que a média do GH é significati-

Tabela 5: Características clínicas dos pacientes

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Atividade da doença (anos)	Tumor Extensão	Tratamento prévio	Observações
1	F	32	7	macro, SS, PS	2 cirurgias, BRC	apoplexia
2	F	50	8	macro, SS, PS	nenhum	HAS, AVCI
3	M	35	5	macro, SS, PS	cirurgia, BRC	
4	M	16	4	macro, SS, PS	cirurgia, Rdt	gigante (IO = 14a) alt=195
5	F	52	11	macro, SS	cirurgia, Rdt, BRC	
6	F	31	10	macro, SS, PS	cirurgia, Rdt, BRC	
7	F	26	5	macro, PS	cirurgia	
8	M	19	3	macro, SS	cirurgia	
9	M	47	15	macro, PS	nenhum	gigante (IO = 15a) alt = 197
10	M	60	14	macro, PS	BRC, Rdt	em BRC 20 mg/dl
11	M	19	2	macro, PS	cirurgia, RDT	

SS = extensão supra-selar PS= extensão para-selar

Tabela 6: Parâmetros clínicos basais e durante tratamento com Sandostatina

Pts	Dose Máx. (µd/dia)	Duração tratam. (meses)	Cefaléia		Artralgia		Dor lombar		Parestesia		Hiperhidrose		Total		Média circunf. ded	
			basal	OCT	basal	OCT	basal	OCT	basal	OCT	basal	OCT	basal	OCT	basal	OCT
1	1000	6	3	0	1	1	0	0	3	1	0	0	7	2	-	-
2ª	15000	5	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0	6,9	6,8
3	800	4	3	0	0	0	1	0	1	0	0	0	5	1	8,1	7,9
4	600	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7,6	7,3
5	1000	12	0	0	3	3	0	0	0	0	1	0	4	3	9,0	8,6
6	1500	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	8,1	8,0
7	1500	5	1	0	0	0	2	0	0	0	2	0	5	0	8,0	8,0
8	900	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7,8	7,5
9	600	8	2	1	2	1	1	1	0	0	0	0	5	3	8,8	8,2
10	300	6	0	0	3	3	0	0	1	0	1	0	4	3	9,6	8,9
Total			11	1	10	8	4	1	6	1	4	0	35*	11	8,2±0,8	7,9±0,6

a) diabética, ↓ dose insulina diária de 72U para 58U/dia (20%) e HbA1c:8,1 → 6,6 *p<0,01

Tabela 7: Parâmetros hormonais basais e durante tratamento com Sandostin

Paciente	GH (ng/ml)		IGF-1 (ng/mL)		IGFBP3 (µg/mL)	
	Basal	Em OCT	Basal	Em OCT	Basal	Em OCT
1	27,0	14,0	1074	806	-	-
2	23,5	1,6	2890	374	3,0	-
3	345,5	29,0	1176	514	4,1	-
4	7,5	1,6	870	289	4,0	-2,7
5	28,5	2,8	741	367	4,4	2,8
6	25,0	31,0	1085	611	5,4	4,0
7	24,0	24,0	1548	380	3,8	2,8
8	90,0	15,0	1095	396	7,4	2,6
9	10,7	1,8	701	381	4,5	2,5
10	4,2	0,8	636	76	4,5	3,7
11	6,3	1,3	1041	403	4,2	3,6
Média	56,0*	11,0	1178,4	462,4	4,53*	3,08
DP	98,5	12,0	620,8	225,1	1,18	0,58
EPM	29,7	3,6	187,2	67,9	0,37	0,20

*p<0,05

vamente menor após a medicação (11 ng/dl vs 56 ng/dl), embora em 5 pacientes não tenha ocorrido normalização desse hormônio. Os níveis de IGF-1 foram normalizados em 8 de 11 pacientes, sendo a médias pré e pós-tratamento de 1178 e 462 ng/ml, respectivamente. A IGFBP3 também sofreu redução significativa, de 4,5 para 3,1 mg/ml. Assim, podemos concluir, conforme já sugerido na literatura, que pacientes com níveis de GH mais baixos antes da terapêutica tem maior chance de normalizar o hormônio com o uso da droga. Houve queda precoce do GH nas primeiras horas após a administração do análogo e esta redução se manteve por 8 hs. Em 3 pacientes não houve normalização do GH e da IGF-1 (1,3 e 6) e em dois pacientes (7 e 8) apesar do GH permanecer elevado houve normalização da IGF-1. Em todos os pacientes houve redução de IGF-1, embora alguns deles não tivessem apresentado queda nos níveis de GH (6 e 7).

No que se refere a função cardíaca fizemos, inicialmente, a comparação de vários parâmetros cardiológicos (espessura de septo e parede posterior, índice de massa de ventrículo esquerdo, relação E/A), entre um grupo de 30 indivíduos normais, pareados quanto a idade, sexo e massa corporal e nossos pacientes acromegálicos. Posteriormente, comparamos esses

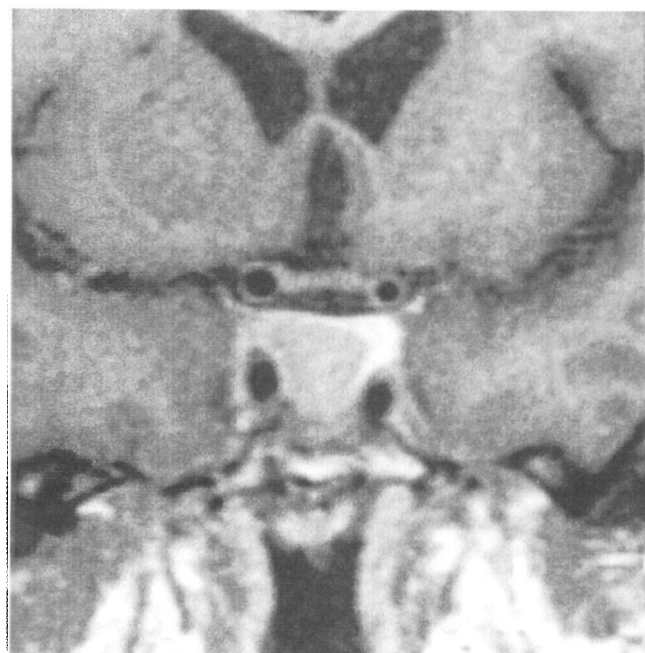
mesmos dados de avaliação de função cardíaca, antes e após o uso do Sandostatin. Observamos alterações dos parâmetros cardiológicos nos pacientes acromegálicos e melhora desses índices após tempo relativamente curto (de 6 a 12 meses) de tratamento com Sandostatin.

A avaliação do tamanho do tumor, realizada por RNM, revelou redução tumoral em 3 pacientes com doses de Sandostatin de 750 a 1000µg/dia, durante 3 a 4 meses. Na figura 2 ilustramos redução tumoral da paciente 2 após 3 meses de tratamento com Sandostatin 750mg/dia. Os pacientes que não apresentaram alteração no tamanho do tumor durante o tratamento receberam doses de Sandostatin de até 1.500mg/dia por, pelo menos, 3 meses antes de repetir a RNM.

Podemos concluir que o uso do análogo de ação prolongada da somatostatina em nossos pacientes com acromegalia e gigantismo provocou melhora dos sintomas clínicos em todos, além de reduzir os níveis de GH e IGF1, em 54% e 73% dos pacientes, respectivamente. Redução tumoral ocorreu mais raramente, em cerca de 27% dos pacientes tratados.

Os efeitos biológicos da somatostatina ocorrem após sua interação com receptores presentes em células hipofisárias e outros órgãos alvo da ação desse hor-

RNM basal



em OCT
3 meses (750 mcg/dia)

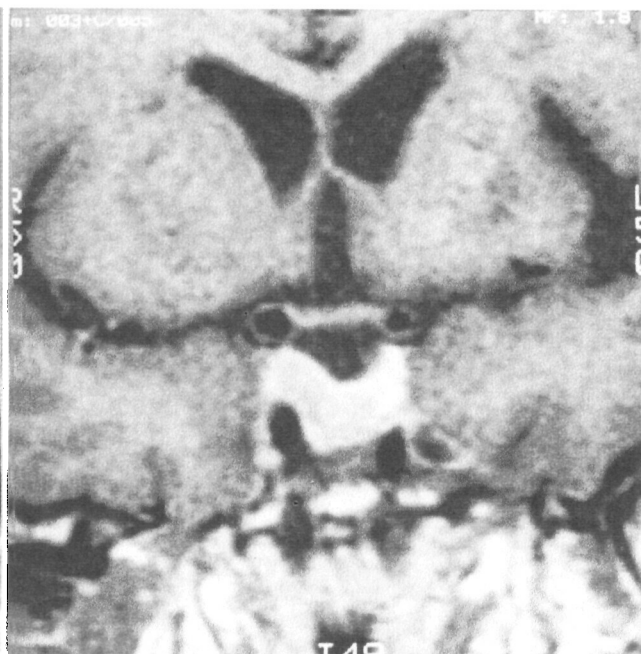


Figura 2: Ressonância nuclear magnética da paciente nº 2 antes e após tratamento com Sandostatín

mônio. Já foram isolados, clonados e sequenciados 5 sub-tipos de receptores da somatostatina (SSTR) sendo os subtipos 1, 2, 3 e 5 encontrados em tecido hipofisário normal e tumoral. Todos os tumores hipofisários podem expressar esses receptores e, em função disso, mostrarem alguma resposta a terapêutica com os análogos da somatostatina. Os receptores SSTR2 e SSTR5 são os mais frequentes nos tumores produtores de GH. O octreotídeo se liga a esses dois receptores com uma afinidade 10 vezes maior com o receptor 2 que com o receptor 5. A afinidade ao SSTR5 é um pouco maior com o lanreotídeo. A afinidade de ligação ao SSTR2 se correlaciona com a capacidade de inibir a secreção de GH. Esses receptores tem 7 alças transmembrânicas e estão acoplados à proteína G, e a sua ativação leva a diminuição da adenilciclase e redução do AMP cíclico. Recentemente foi demonstrado que esses receptores podem estar acoplados, também, aos canais de cálcio e a sua ativação pode inibir a permeabilidade desses canais ao cálcio e com isso diminuir a secreção hormonal. Certos análogos podem ter efeitos anti-secretores e/ou anti-proliferativos, dependendo do receptor com o qual ele se liga com maior afinidade. O receptor tipo 3 (SSTR3) existe praticamente em todos os tumores hipofisários, inclusive nos não secretores e, por conta disso, não se atribui a ele papel importante no controle da secreção tumoral, mas tem sido sugerido que ele esteja envolvi-

do na proliferação do tumor. Esses efeitos antisecretores e anti-proliferativos podem estar dissociados.

Em todas as formas de tratamento da acromegalia e gigantismo se pretende a normalização nos níveis de GH e IGF1 e controle do crescimento tumoral. Com a cirurgia podemos atingir os dois objetivos em casos de microadenomas, mas isso raramente ocorre com os macroadenomas. A radioterapia, embora seja efetiva no sentido de conter o crescimento tumoral, controla os níveis de GH e IGF1 em apenas alguns pacientes e com uma latência de tempo muito grande. Embora ainda não exista tratamento medicamentoso 100% eficaz, os análogos de ação prolongada da somatostatina têm se apresentado como os agentes mais promissores.

As principais indicações do octreotídeo são:

- 1) controle da acromegalia após cirurgia não curativa;
- 2) controle da acromegalia em pacientes nos quais a cirurgia é contra indicada;
- 3) controle da acromegalia após radioterapia, até que os efeitos da irradiação se manifestem;
- 4) no tratamento primário de pacientes idosos com curta expectativa de vida;
- 5) no pré-operatório de adenomas pituitários invasivos, visando redução do tumor e melhor resul-

- tado cirúrgico;
- 6) impedir crescimento exagerado em pacientes com gigantismo.

Os efeitos colaterais do Sandostatin não são muito importantes. É relatado frequentemente desconforto gastrointestinal com cólicas, meteorismo, fezes amolecidas, porém esses sintomas são de baixa severidade e, em geral, não impedem o tratamento. O desenvolvimento de cálculos biliares é relatado com uma frequência de 23% porém, na maioria das vezes, eles são assintomáticos; tivemos apenas um paciente que apresentou microcálculos. O desenvolvimento de intolerância a glicose é infrequente, não tendo ocorrido em nenhum dos nossos pacientes. No início do tratamento pode haver piora da tolerância aos carboidratos devido a diminuição da insulina, mas com a redução posterior dos níveis de GH esse efeito inicial é compensado. Pode ocorrer dor no local da injeção, em geral, relacionada a aplicação do produto gelado.

Em revisão recente (1) comparou-se o custo das várias terapêuticas da acromegalia. Verificou-se que o tratamento com Sandostatin é muito dispendioso, já que tem que ser mantido cronicamente. Existe ainda, o problema do desconforto, relacionado a aplicação de 3 injeções diárias que, provavelmente, será solucionado com o uso de análogos de ação mais prolongada (formas depot). Entretanto, a eficácia da droga é muito boa, superior à radioterapia e muitas vezes à cirurgia, e os seus efeitos colaterais são mínimos e facilmente contornáveis. O desenvolvimento de compostos com espectro maior de ligação aos diversos receptores da somatostatina e com maior afinidade aos receptores 2 e 5, que são os mais freqüentes nesses tumores, poderá melhorar ainda mais a eficácia do tratamento medicamentoso. Enquanto não temos a droga ideal e devido ao custo elevado das medicações atuais e a necessidade de terapia ininterrupta, a cirurgia permanece como 1ª opção terapêutica no tratamento da acromegalia. Possivelmente, num futuro próximo, veremos confirmada a profecia que Cushing fez, no início do século, de que o tratamento dos adenomas pituitários seria medicamentoso.

DISCUSSÃO ABERTA

Dr. Marcello Bronstein (Professor Livre Docente de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo):

O objetivo da administração de Sandostatin[®] no paciente em discussão foi o de bloquear a secreção de

GH e dessa forma sustar o seu crescimento excessivo. O ideal não teria sido iniciar essa terapêutica junto com a administração de testosterona, já que esse hormônio poderia provocar, como provocou, crescimento acelerado na vigência da secreção de GH?

Dra. Mirta Knoepfelmacher (Médica Assistente Doutora da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo):

Sim. Se o paciente tem hipogonadismo, secreção exagerada de GH e idade óssea aberta o ideal é associar as duas medicações, quando se pretende evitar crescimento excessivo. O nosso paciente não recebeu Sandostatin[®] desde o início, porque não dispunhamos dessa medicação na ocasião do primeiro atendimento. Quando iniciamos o tratamento com testosterona o objetivo era provocar avanço rápido na idade óssea, como fazemos com meninas altas nas quais se administra doses altas de estrógenos. A administração do análogo foi posterior, quando o paciente já havia apresentado crescimento acelerado com testosterona mas permanecia com idade óssea ainda de 141/2 anos e portanto com chance de crescer ainda mais. O uso do análogo, embora tenha sido mais tardio do que pretendíamos devido a falta de disponibilidade da medicação, foi eficaz no sentido de conter o avanço estatural do paciente.

Dr. Marcello Bronstein:

Os pacientes que apresentaram redução tumoral com doses mais altas de Sandostatin[®], não haviam apresentado redução com doses menores?

Dra. Mirta Knoepfelmacher:

Não. Nós realizamos RNM com 1, 3, 6 e 12 meses de tratamento e fomos aumentando a dose nos pacientes que não apresentavam redução tumoral.

Dr. Marcello Bronstein:

Em relação ao trabalho de Barkan e colaboradores (3), é surpreendente que tenham mostrado manutenção de níveis altos de IGF1 e normalização do GH após a radioterapia hipofisária. Esses autores já foram bastante contestados na literatura, porque a experiência da maioria dos estudiosos dessa área mostra que existe uma correlação muito boa entre IGF1 e GH.

Dra. Mirta Knoepfelmacher:

Barkan e colaboradores selecionou apenas 38 pacientes. Considero esse número insuficiente para

concluímos que a radioterapia, uma terapêutica consagrada no tratamento da acromegalia desde 1909, seja ineficaz. Entretanto, chamamos a atenção para o fato de que a determinação de IGF1 vem sendo realizada, rotineiramente, apenas, nos últimos 10 a 15 anos; a utilização desse novo dado bioquímico, no critério de cura da acromegalia, é recente e todos os trabalhos que estudam remissão dessa patologia após cirurgia ou radioterapia devem, atualmente, levar em consideração além do GH após GTT os níveis de IGF1. Embora se afirme que a radioterapia não é eficaz em termos de normalização do IGF1, não devemos nos esquecer que ela é fundamental para se interromper o crescimento tumoral. Acredito que essa seja a principal indicação dessa forma de tratamento, já que a queda nos níveis de GH se faz de maneira muito lenta e a freqüência de hipopituitarismo é alta.

Dr. Marcello Bronstein:

Com relação aos subtipos de receptores de somatostatina, lembramos que já foi demonstrado que a ligação com o subtipo 5 inibe, *in vitro*, a prolactina. Essa é uma perspectiva promissora para tratamento de prolactinomas que, em geral, não respondem aos outros análogos da somatostatina.

Dra. Mirta Knoepfelmacher:

Além do subtipo 5 presente em tumores mamomatomotróficos, os prolactinomas expressam também o subtipo 1 (SSTR1) com elevada freqüência. Os análogos disponíveis atualmente, octreotídeo e lanreotídeo, apresentam menor afinidade pelo subtipo 5 do que pelo 2 e praticamente não se ligam ao SSTR1, apresentando portanto baixo potencial terapêutico para os prolactinomas.

Dr. Walter Bloise (Professor Livre Docente de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo):

Você conhece algum estudo no qual só foi usado Sandostatin[®] para sustar o crescimento, sem o uso concomitante de testosterona?

Dra. Mirta Knoepfelmacher:

Sim. Tauber (9) tratou 10 adolescentes com alta estatura constitucional com 250 mg de octreotídeo duas vezes ao dia e observou redução na velocidade de crescimento e avanço da idade óssea. Hindmarsch (10) usou doses menores de octreotídeo, 50 a 100mg por dia, e obteve os mesmos resultados em 4 de 5 crianças tratadas.

Prof. Dr. Eder C.R. Quintão (Professor Titular de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo):

Existe algum estudo sobre os mecanismos envolvidos na formação de cálculos biliares com o uso de somatostatina?

Dra. Mirta Knoepfelmacher:

O que a literatura comenta é que ocorre diminuição da contratilidade da vesícula com diminuição do fluxo biliar e tendência a formação de cálculos. O problema é, basicamente, mecânico.

Dra. Ana Claudia Latrônico (Médica Assistente Doutora da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo):

Gostaria de comentar que os pacientes que foram resistentes ao tratamento podem ser portadores de defeitos gênicos somáticos dos receptores da somatostatina, provavelmente o 2 e o 5. Isto poderia explicar a patogênese do tumor, por falta da ação inibitória da somatostatina sobre o somatotrofo, bem como a resistência desses tumores aos análogos da somatostatina. Não seria interessante estudar a possibilidade de mutações gênicas inativadoras nos subtipos de receptores da somatostatina ?

Dra. Mirta Knoepfelmacher:

Estamos programando o estudo da expressão e da densidade dos vários subtipos de receptores nos tumores que são submetidos a cirurgia. Ainda não vi descrito na literatura a existência dessas mutações inativadoras.

Prof. Dr. Bernardo Léo Wajchenberg (Professor Emérito de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo):

Gostaria de fazer dois comentários. O primeiro é sobre o horário da aplicação do análogo da somatostatina, que deve ser feita no intervalo das refeições, devido ao seu efeito sobre a vesícula biliar. O segundo é sobre o horário da determinação do GH em relação ao horário da administração do análogo. Nos seus pacientes, quando foi feita a coleta de sangue para a dosagem do GH?

Dra. Mirta Knoepfelmacher:

Na tentativa de minimizar os efeitos colaterais da droga o que se propõe na literatura é que a administração seja feita 2 a 3 hs após a refeição para não haver comprometimento na dinâmica da secreção biliar e pancreática. Para maior facilidade e conforto para

o paciente, nós temos feito a primeira aplicação às 6 horas da manhã e as demais à cada 8 hs e, com este esquema, os efeitos colaterais gastrointestinais tem sido irrelevantes.

As coletas de sangue para determinação de GH e IGF1 são feitas 1 a 2 hs após a última injeção do análogo da somatostatina. Inicialmente fizemos a determinação de GH a cada 2 hs até 8 hs após a injeção e observamos que a maioria dos pacientes tem um decaimento rápido do GH em 2 hs, mantendo, em geral, níveis baixos em 8 horas; ocasionalmente, alguns pacientes tem escape após 8 hs da injeção e volta a apresentar níveis elevados de GH. Nestes pacientes podemos ter GH elevado e IGF1 normal. Em função disso, passamos a fazer a avaliação de GH e IGF1 somente 2 hs após a injeção, para verificar o efeito máximo da droga e correlacionar melhor os níveis dos dois hormônios.

Profa. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça (Professora Titular de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo):

Achei surpreendente que um paciente hipogonádico, com testosterona menor que 10 ng/dl, tivesse idade óssea de 14 anos. Seria o GH responsável por esse avanço na idade óssea?

Dra. Mirta Knoepfelmacher:

Nós interpretamos a idade óssea da seguinte forma: esse paciente deveria ter iniciado a puberdade antes da cirurgia e radioterapia. Após a terapêutica do tumor hipofisário ele desenvolveu hipogonadismo, ficou com uma idade óssea de 14 anos, que já houvera alcançado previamente, e apresentou regressão dos caracteres sexuais secundários.

Entretanto, não podemos excluir a possibilidade de que níveis elevados de GH por tempo prolongado possam ter influenciado no avanço de idade óssea deste paciente. Já foram identificados receptores de GH e IGF1 em tecido ósseo cartilaginoso.

Profa. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça:

Gostaria de colocar mais algumas questões. A presença de GH elevado com o uso do análogo pode refletir, além do uso inadequado da medicação pelo paciente, escape do seu efeito devido ao tempo curto de ação da droga. Isto talvez explicasse a desproporção, as vezes encontrada, entre o nível de GH e IGF1. Gostaria que você comentasse se o Sandostatin® Depot, graças ao seu tempo de ação mais pro-

longado, vai ter papel mais importante no controle da secreção de GH na acromegalia? Você acredita que o tratamento prévio do paciente com o análogo da somatostatina melhora o resultado cirúrgico? Finalmente, sabendo que o diagnóstico precoce da acromegalia é fundamental para melhorar o índice de cura pela cirurgia, você acredita que seria importante divulgar a possibilidade desse diagnóstico, principalmente entre os cardiologistas e nefrologistas que tratam de pacientes com problemas que podem ser decorrentes do excesso de GH? Não seria o caso de se colocar as dosagens de IGF1 e IGFBP3 como parte integrante da investigação rotineira de pacientes cardiopatas ou hipertensos que estão sendo investigados por esses especialistas?

Dra. Mirta Knoepfelmacher:

Certamente, o Sandostatin® LAR vai favorecer a aderência dos pacientes ao tratamento; porém, estudos com esta preparação tem mostrado eficácia semelhante ao octreotídeo "não depot". Segundo Colao e colaboradores (8), o tratamento com Sandostatin® por 1 a 3 meses antes da cirurgia torna mais fácil a remoção do tumor, porque diminui a sua consistência tornando-o, as vezes, liqüefeito, bem como melhora o controle pós-operatório. Em relação a divulgação do diagnóstico de acromegalia para cardiologistas e nefrologistas, considero que será muito útil alertar esses especialistas para essa possibilidade diagnóstica. O grupo de hipotálamo e hipófise do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas (da FMUSP) já desenvolve trabalho conjunto com o Instituto do Coração, no qual se avalia a função cardiológica de pacientes acromegálicos. Isto, de alguma forma, tem permitido a integração da endocrinologia com a cardiologia, facilitando a familiarização do diagnóstico de acromegalia entre os cardiologistas.

Prof. Dr. Bernardo Liberman (Professor Livre Docente de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo):

Gostaria de fazer dois comentários. O primeiro deles se relaciona à somatostatina: O Dr. Mauro Semer em sua tese de doutorado nesta Instituição demonstra que acromegálicos apresentam secreção não pulsátil de GH, decorrente, provavelmente, do tônus elevado de somatostatina. Esta elevação está presente antes e depois da cirurgia e da radioterapia, mesmo naqueles pacientes considerados curados. Parece que nesses pacientes a ação inibitória da somatostatina sobre a

secreção de GH não é adequada, tanto no tumor como no restante da hipófise. O segundo aspecto diz respeito às possíveis vias de associação de GH e IGF1; já foi demonstrado pelo Dr. César Boguszewski, da Universidade Federal do Paraná, que as diversas isoformas de GH tem papéis diferentes na determinação do nível de IGF1. Isto explicaria porque às vezes não existe concordância nos níveis de GH e IGF1. No casos apresentados pela Dra. Mirta, alguns pacientes normalizaram o IGF1, embora isto não tenha ocorrido com o GH.

Dra. Nina Musolino (Médica Assistente Doutora da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo):

Nos pacientes que não foram curados pela cirurgia e que respondem bem ao análogo da somatostatina, sabendo do alto custo da medicação e do desconforto da aplicação, você indicaria radioterapia e manteria o análogo enquanto aguarda o efeito radioterápico ou não faria a radioterapia, mantendo apenas o análogo?

Dra. Mirta Knoepfelmacher:

Eu faria a radioterapia e manteria o tratamento com o análogo. Volto a afirmar que o nosso principal propósito com a radioterapia é evitar o crescimento tumoral. Este efeito, que nem sempre é possível com a medicação é, com maior frequência, alcançado com a radioterapia.

REFERÊNCIAS

1. Melmed S, Ho K, Kilbanski A, Reichlin S, Thorner M. Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3395-402.
2. Fahlbusch R, Honneger J, Buchfeld M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1992;21:669-92.
3. Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF, et al. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3187-91.
4. 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.
5. Merola B, Cittadini A, Colao A, et al. Chronic treatment with the somatostatin analog octreofideo improves cardiac abnormalities in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:790-3.
6. Ewman CB, Melmed S, Snyder PJ, et al. Safety and efficacy of long term octreotide therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2768-75.
7. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al. Octreofideo treatment of acromegaly. *Ann Intern Med* 1992;117:711-8.
8. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, Monticelli A, De Caro MLB, Marzullo P, et al. Effect of octreotide pre-treatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3308-14.
9. Tauber MT, Vigoni F, Harris AG, Rochicchiolo P. Effect of the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 on growth rate and reduction of predicted adult height in tall adolescents. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:176-81.
10. Hindmarsch PC, Pringle PS, Di Silvio L, Brook CG. A preliminary report on the role of somatostatin analogues (SMS 201-995) in the management of children of tall stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:83-91.