# ACROMEGALIA

ALUNO: **ANTONIETA SOLDERA BERGAMO**

## 1-INTRODUÇÃO

Acromegalia é um distúrbio decorrente da secreção excessiva do hormônio do crescimento (GH). Quando o problema se inicia antes do fechamento das epífises dos ossos longos, acompanha-se de alta estatura e é denominado gigantismo (cerca de 5% dos casos). O surgimento pós-puberal não pode ser seguido de crescimento longitudinal, e observa-se apenas aumento das extremidades associado a modificações fisionômicas características. Trata-se de uma patologia rara, com prevalência de 40-70 casos/milhão de habitantes e incidência de 3-4 casos/milhão/ano. Afeta igualmente ambos os sexos e geralmente é diagnosticada entre os 20 e os 60 anos de idade, com predominância da faixa etária entre os 40 e os 49 anos. A mortalidade dos acromegálicos é duas a três vezes maiores do que a da população geral.

## 2 –ACROMEGALIA

Acromegalia é considerada uma doença rara, com incidência de aproximadamente 5 novos casos por milhão de habitantes. A patogênese da doença envolve a hipersecreção do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1), quase sempre resultante de tumor hipofisário de células somatotroficas (somatotropinoma). Na imensa maioria dos casos o diagnostico é tardio, em geral com media de 10 anos de doença ativa. Em 70 a 80% dos casos, os tumores são macroadenomas (maior ou igual a 1 cm de diâmetro) ao diagnostico.

Os níveis elevados de GH e IGF-1 ocasionam varias morbidades cardiovasculares, respiratórias, endócrinas e metabólicas. O quadro clínico é bastante variável, caracterizando-se pelo crescimento ósseo e de partes moles das extremidades que nomeia a doença, organomegalia, apneia do sono, até sinais e sintomas relacionados a morbidades como diabetes e insuficiência cardíaca. Associados a essas alterações também podem ocorrer complicações locais da expansão do tumor hipofisário, como hipopituitarismo e alterações visuais. Entretanto 40% dos diagnósticos de acromegalia são feitos ao acaso, durante consulta médica ou odontológica ou exame requisitado por outra razão num paciente em que não se havia suspeitado da doença.

### *2.1 -Aspectos Clínicos da Acromegalia*

A instalação das manifestações clínicas associadas com a hipersecreção hormonal ocorre de forma lenta e gradual. Podem surgir alterações craniofaciais típicas (protrusão da fronte, prognatismo, acentuação de sulcos nasolabiais, acentuação dos malares, aumento de nariz e lábios – fácies acromegálica), aumento de extremidades (perda de anéis, aumento do numero de calçado), atropatia, síndrome do túnel do carpo, hiperidrose, HAS, alteração do metabolismo da glicose, apneia do sono, visceromegalias e alterações cutâneas(acantose nigricans, papilomas cutâneos). Em nossa casuística o aumento de extremidades estava presente em 99%, as alterações craniofaciais em 81%, a

hiperidrose em 74% e os papilomas cutâneos em 46% entre os 89 pacientes acromegálicos.

Além das alterações relacionadas à hipersecreção hormonal, os pacientes podem apresentar manifestação decorrente do efeito da massa tumoral, como cefaleia, alterações visuais, deficiências hormonais, hiperprolactinemia não tumoral, e mais raramente, hipertensão intracraniana.

*2.2 - Diagnóstico*

A suspeita clínica da acromegalia é baseada em alterações faciais, como embrutecimento das feições, alargamento do nariz, aumento dos lábios, da mandíbula e da língua, espaçamento dos dentes e fronte proeminente, e pelo aumento das partes moles, identificado principalmente nos pés e nas mãos, característico da doença. Apesar disso, o diagnóstico costuma ser tardio e muitas vezes feito por especialista consultado devido à presença de co-morbidades, como artralgias ou síndrome de túnel do carpo (Foto abaixo).

Como a maioria dos pacientes (80 a 85%) é portadora de macroadenoma já ao diagnóstico, sintomas relacionados ao efeito de massa do tumor, como cefaleia e alteração visual são frequentes. Além disso, aumento de órgão como fígado, coração e tireoide podem ser achados comuns do exame físico.

Entre as co-morbidades associadas à acromegalia merecem destaque: intolerância à glicose, diabetes, hipertensão arterial e miocardiopatia. Outras morbidades relacionadas incluem a apnéia do sono, que ocorre de 20% a 80% dos casos, e pode aumentar o risco de mortalidade cardiovascular e pulmonar. Doenças osteoarticulares são importante causa de morbidade na acromegalia.

Finalmente, uma questão altamente polêmica se refere ao risco de neoplasias em acromegálicos. Uma análise de nove estudos retrospectivos não mostrou aumento significativo de câncer em relação à população não acromegálica. Todavia, pólipos e, de acordo com alguns autores, carcinoma de cólon, são mais prevalentes que na população geral e, por isso, a colonoscopia preventiva está indicada para todos os pacientes portadores de acromegalia (Figura 1)

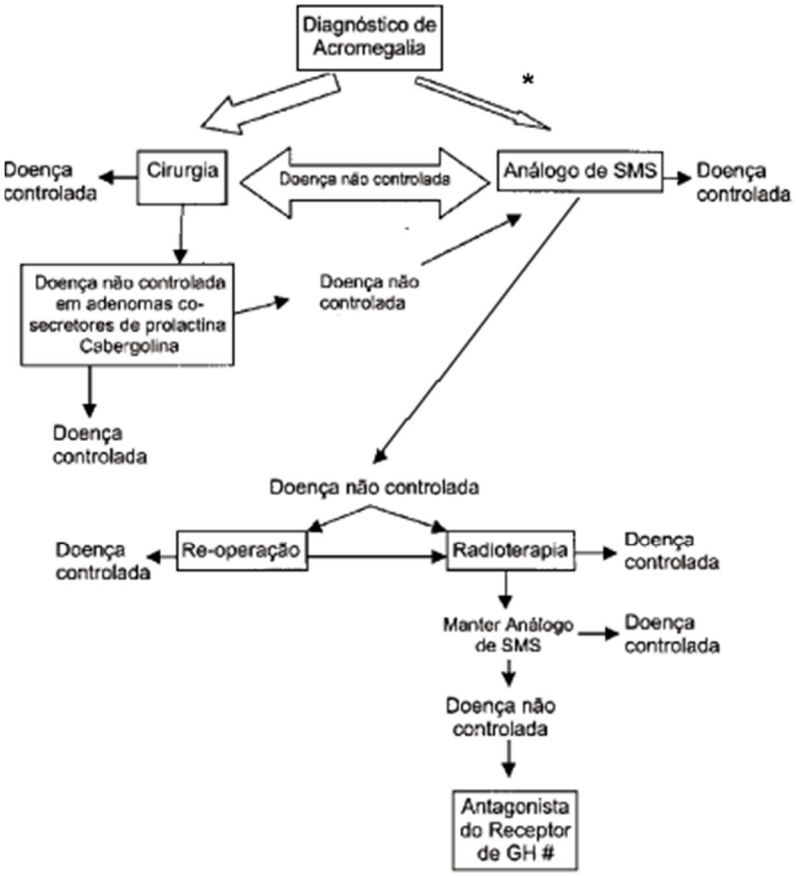


**Figura 1.** Algoritmo para tratamento da acromegalia (adaptado de ref. 36). Doença controlada: GH <2,5ng/mL e IGF-1 normal para idade e sexo. SMS: somatostatina.
*O uso de análogo de SMS deve ser considerado no pré-operatório de pacientes com co-morbidades clínicas que aumentem o risco cirúrgico ou, em casos selecionados, como terapia primária (vide texto).
#Não disponível no Brasil até o momento da submissão deste manuscrito.

### 2.2.1 - Diagnóstico Laboratorial

A confirmação da suspeita clínica é feita pelos níveis séricos de GH e de IGF-1. O Consenso D´ Ampezzo considera níveis séricos randômicos de GH superiores a 0,4 ng/mL, ou nadir de GH no GTT oral superior a 1 ng/mL, acompanhados de IGF-1 acima dos valores de referência para idade e sexo do

paciente como diagnósticos. Valor considerado para a supressão de GH pode variar com o método utilizado. Assim para os métodos mais sensíveis, como o imunoradiométrico ou a quimioluminescência, alguns pacientes com acromegalia clinicamente ativa e com valores elevados de IGF-1 podem apresentar supressão de GH de inferior a 1 ng/mL, chegando a 0,42 ng/mL. Além de útil no diagnóstico da acromegalia, o oGTT também mostrará intolerância à glicose ou diabete, co-morbidades comumente associadas.

A avaliação laboratorial inclui ainda a dosagem de PRL que, quando elevada, pode significar co-produção hormonal pelo adenoma ou compreensão da haste hopofisária nos casos de macroadenomas com expansão supra-selar. A avaliação das demais funções hipofisárias para diagnostico de hipopituitarismo deve ser realizada como para os outros adenomas hipofisários. Vale a pena ressaltar que níveis de testosterona total sérica discretamente abaixo do limite inferior da normalidade podem ser devidos à redução da globulina carreadora de esteroides sexuais (*Sexual Steroids Bindig Globulin*- SSBG)e não necessariamente à hipófunção do eixo gonadotrófico.

Embora cerca de 50% dos pacientes acromegálicos apresentem respostas do GH a estímulos não usuais, como o TRH ou LHRH, esses testes não são indicados para o diagnóstico. Além disso, não é bem conhecida a importância dessas respostas, chamadas de “paradoxais”, no prognóstico ou no acompanhamento dos pacientes tratados.

A dosagem de GHRH só está indicada quando há suspeita de tumor produtor desse hormônio (cera de 1% dos casos). Isto ocorre em casos com confirmação da acromegalia por níveis elevados de GH e IGF-1 sem imagem de tumor, mas sim de hiperplasia hipofisária.

### 2.2.2 - Diagnóstico por Imagem

Além da RM da região selar que é o exame mais indicado para diagnóstico dos adenomas hipofisários, como já mencionado; radiografia simples das mãos e dos pés pode mostrar sinais da acromegalia, como aumento das partes moles (índice do calcâneo aumentado) e aumento dos espaços articulares entre as falanges.

*2.3 -Tratamento*

Os objetivos do tratamento incluem normalização do GH e do IGF-1 com redução da morbimortalidade da acromegalia, reversão do quadro clínico dependente do efeito de massa tumoral, como cefaléia e perda visual, e preservação ou recuperação da função hipofisária normal.

Os critérios utilizados para caracterizar a normalização hormonal têm sido modificados ao longo dos anos. O mais utilizado é o do já referido Consenso de Cortina D´ Ampezzo, levando-se em conta como necessários para o que paciente seja considerado "curado" ou em "remissão" a normalização do IGF-1, além dos níveis de GH inferiores a 1ng/mL durante o oGTT. No entanto, é provável que o valor de corte do GH suprimido seja inferior a 1ng/mL, já que não raramente encontramos pacientes que apresentem níveis de GH abaixo deste valor, com IGF-1 elevado. Contudo, com base nos estudos epidemiológicos já mencionados, frequentemente níveis de GH inferior ou igual a 2,5 ng/mL, ou valores IGF-1 normais, ou ainda a associação destes dois parâmetros são utilizados como referênciade controle adequado da doença. Existem anda evidências de que a melhora clínica seja altamente satisfatória mesmo não havendo normalização de todos os parâmetros-alvo.

As modalidades de tratamento para a acromegalia são: cirurgia, radioterapia e tratamento medicamentoso, utilizados isoladamente ou em combinações.

A cirurgia transesfenoidal é o tratamento de escolha nos microadenomas e nos macroadenomas cuja probabilidade de cura cirúrgica seja alta, e sempre que o médico considerar que a redução de massa tumoral (*debulking*) facilitará a resposta ao tratamento farmacológico. Atualmente, a radioterapia tem suas indicações reservadas para os casos em que a doença não é controlada pelas outras modalidades terapêuticas, especialmente nos tumores que exibem comportamento mais agressivo.

2.3.1 - Tratamento Medicamentoso

A terapia medicamentosa atualmente representa a segunda opção de tratamento, após ressecção cirúrgica do adenoma hipofisário. 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.

De modo similar às outras opções terapêuticas, o tratamento medicamentoso da acromegalia visa reduzir a morbimortalidade associada à doença através do controle bioquímico e tumoral, preservando sempre que possível a função hipofisária. Os maiores determinantes de mortalidade são os níveis circulantes elevados de GH e IGF-1, o tempo de duração da doença, a presença de hipertensão arterial sistêmica, de diabetes e doença cardiovasculares. Assim, o controle bioquímico, diagnóstico precoce e o tratamento das comorbidades são os objetivos a serem alcançados para a redução de mortalidade.

A - Análogos da somatostatina (AnSS)

Na década de 1980, a octreotida foi introduzida na prática clínica como o primeiro análogo da somatostatina, usada por via subcutânea (SC) em doses variando entre 50 e 400 µg administradas a cada 8 horas. Posteriormente, foram desenvolvidos AnSS de ação prolongada, denominados LAR (*long acting release*), permitindo maior comodidade posológica por serem administrados por via intramuscular (IM) ou SC a intervalos semanais e não mais diariamente. No Brasil encontra-se disponível a octreotida LAR (Sandostatin LAR®) em ampolas de 10, 20 e 30 mg. A dosagem habitual empregada é de 10 a 30 mg em injeções IM aplicadas em região glútea profunda a cada 4 semanas, embora doses mais altas tenham sido empregadas e descritas na literatura, apesar do claro desconforto da aplicação de 2 injeções. A dose inicial mais frequentemente utilizada é de 20 mg, que pode ser ajustada para 10 ou 30 mg conforme a resposta terapêutica, geralmente avaliada a intervalos trimestrais no início da terapia. Em outros países, e mais recentemente também no Brasil, além da octreotida, também esta disponível a lanreotida *SR*(Somatuline L.P.®), usada na dose de 30 mg IM a cada 10-14 dias e a lanreotida

autogel (LAN-Autogel®) na dose de 60 a 120 mg por via SC em intervalos de 4 semanas, tendo como principal vantagem a autoaplicação.

Os AnSS podem ser usados como terapia de primeira escolha nos pacientes acromegálicos que apresentem somatotropinomas cm baixa probabilidade de cura cirúrgica – especialmente tumores com invasão de seio cavernoso e sem evidência de efeitos compressivos centrais ou grandes tumores com extensão extresselar. Em algumas situações,mesmo com boas chances de cura cirúrgica, o paciente apresenta comorbidades que contraindicam o procedimento. Os AnSS são uma boa opção como terapia pré-cirúrgica nestes casos, melhorando as condições clinicas do paciente para uma cirurgia posterior. Não há comprovação de que a terapia pré-operatória reduza as complicações cirúrgicas. No entanto, o papel mais relevante dos AnSS é no tratamento nos pacientes que não obtiveram controle bioquímico da doença após cirurgia transesfenoidal. Há relatos de segurança e eficácia do uso do AnSS – isoladamente ou em associação com agonistas dopaminérgicos – durante a gestação em mulheres com acromegalia.

Os AnSS agem através da ligação com os receptores da somatostatina (SSTR) na hipófise e em outros tecidos. Até o momento, foram clonados e sequenciados 5 subtipos de SSTR. Os subtipos SSTR 1, SSTR 2, SSTR 3 e SSTR 5 são expressos em quantidades variáveis pelos somatotropinomas, mas em geral na seguinte ordem de frequência: SSTR2 > SSTR5 > SSTR1 > SSTR3.

A afinidade de ligação dos AnSS com os SSTR determina sua capacidade de inibir a secreção de GH pelo adenoma e reduzir o tamanho tumoral. Os AnSS podem reduzir os níveis de IGF-1 circulantes também por ação direta do fígado, bloqueando a síntese de IGF-1 independentemente de sua ação no tumor hipofisário. A octreotida liga-se ao SSTR 2 e SSTR 5, exibindo afinidade de ligação 10 vezes maior pelo STTR 2. Por outro lado, a lanreotida parece ter uma afinidade um pouco maior que pelo SSTR 5. Os somatotropinomas podem expressar receptores mutantes, provocando resistência à terapia com AnSS.

Aproximadamente 80% dos pacientes tratados com AnSS apresentam melhora dos sinais e sintomas de acromegalia, com impacto positivo sobre a qualidade de vida. Os principais sintomas que melhoram com a terapia são cefaleia, sudorese excessiva, fadiga e edema de partes moles. Em muitos casos, a injeção de octreotida SC promove melhora de cefaleia de forte intensidade dentro de

minutos após sua aplicação, sugerindo efeito analgésico específico central ainda não bem esclarecido. Também pode ocorrer melhora na função articular e na apneia do sono, mas de modo menos exuberante. Os AnSS podem promover efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular, reduzindo a pressão arterial, a frequência cardíaca e a espessura do ventrículo esquerdo, e melhorando a disfunção diastólica e as alterações metabólicas.

Os primeiros estudos envolvendo o uso da octreotida SC no tratamento da acromegalia surgiram nos anos 1980 e 1990, demonstrando na ocasião controle bioquímico em 50 a 60% dos pacientes. O uso da octreotida SC 3 vezes ao dia promovia escapes frequentes da secreção tumoral de GH, que ocorriam antes da dosagem subsequente, problema que foi resolvido com o desenvolvimento das formas LAR. A eficácia das preparações LAR no controle bioquímico já foi avaliada em vários estudos, com taxas de controle variando entre 40 a 80% com relação aos níveis de GH, e entre 30 a 65% com relação aos níveis de IGF-1, tanto em terapia primária quanto secundária. Também já estão disponíveis dados de eficácia a longo prazo; um dos maiores estudos avaliou 110 paciente e obteve níveis de GH < 2,5 ng/mL em 72% dos pacientes após 4 anos de acompanhamento, e normalização nos valores de IGF-1 em 79% dos casos após 36 meses. Em estudo brasileiro com 80 pacientes tratados com octreotida LAR por 24 meses, obteve-se um controle dos níveis de GH < 2,5 ng/mL em 74% dos casos e IGF-1 normal em 41% dos casos. O tratamento com AnSS não provoca taquifilaxia e os níveis de GH e IGF-1 permanecem em queda mesmo após muitos anos de tratamento. Octreotida-LAR e lanreotida-SR apresentam eficácia parecida tanto no controle dos sintomas quanto no controle bioquímico.

Não há evidencias concretas de que o uso de AnSS como terapia pré-cirúrgica aumenta as taxas de normalização de GH e IGF-1 após a cirurgia ou reduza o tempo de hospitalização.

Os somatotropinomas, com raras exceções, não aumentam de volume durante tratamento com AnSS. Aproximadamente 70% dos pacientes exibem mais de 20% de redução no volume tumoral. Uma meta-análise mostrou que redução tumoral de até 50% ocorreu em 29,5% e 15% dos pacientes tratados com Octreotida LAR e Lanreotida-SR, respectivamente, sem diferença significativa entre

as medicações. Maiores reduções tumorais são observadas em pacientes virgens de tratamentos e portadores de macroadenomas.

O teste com octreotida SC, que consiste de uma injeção de 50 µg com dosagens subsequentes de GH durante 8 horas para avaliar o percentual de decréscimo, não é útil em predizer a resposta ao tratamento com AnSS. Por outro lado, queda ou normalização dos níveis de IGF-1 nos primeiros 3 meses de terapia parece ser um bom indicativo da resposta de longo prazo. A análise imuno-histoquímica da expressão dos receptores SSTR2 e SSTR5 nos tumores parece ser o melhor preditor de resposta terapêutica, com sensibilidade de 88% e especificidade de 92%, mas ainda não está disponível para aplicação na rotina clínica. Outro possível marcado histológico seria a expressão do fator de transcrição denominado ZAC1, que exerce efeito antiproliferativo na hipófise, estimulando a apoptose e impedindo o ciclo celular. Ele é expresso na hipófise normal, mas nos tumores há uma regulação negativa para esse fator. Os somatotropinomas com expressão moderada ou forte de ZAC1 apresentam maior taxa de normalização do IGF-1 e de redução tumoral com os AnSS.

As principais reações adversas dos AnSS são as relacionadas ao trato gastrintestinal. Aproximadamente 50% dos pacientes no inicio da terapia podem apresentar desconforto abdominal, diarreia e náuseas. Cálculos biliares podem surgir em até 20% dos pacientes sendo na maioria das vezes assintomáticos, mas necessitando de monitoramento periódico com ecografia. Dor no local da injeção, bradicardia sinusal e queda de cabelo podem ocorrer. Os AnSS promovem redução nos níveis de insulina basal, geralmente associados com valores normais de hemoglobina glicada e glicemia jejum, que devem ser sempre monitoradores, pelo risco do aparecimento ou piora no controle do diabetes.

B - Agonistas Dopaminérgicos

A bromocriptina não é uma terapia aceita no tratamento da acromegalia pelos resultados insatisfatórios encontrados mesmo com o emprego de doses elevadas de ate 60 mg/dia. Assim, a CBG (Dostinex ®, comprimidos de 0,5 mg) é o único agonista dopaminérgico disponível em nosso meio que tem indicações

bem precisas e ilimitadas no tratamento da acromegalia. É a única droga que pode ser administrada por via oral, em doses que variam entre 1 e 7 mg por semana.

A dopamina e os agonistas dopaminérgicos agem através de 5 receptores, nominados D1 a D5, sendo que nos tumores hipofisários o subtipo D2 é o de maior importância. Em comparação com a bromocriptina, a CBG apresenta maior afinidade pelos receptores D2, maior eficácia e melhor tolerabilidade. A CBG pode atuar nos receptores D2 expressos em tumores mistos produtores de PRL e GH, e pode haver interação entre o sistema dopaminérgico e o somatostatinérgico. Estudos de imuno-histoquímica demonstraram que ocorre heterodimerização dos receptores D2 com SSTR2 e SSTR5, levando a um aumento da atividade funcional de ambos.

São duas as principais indicações da CBG na acromegalia:

Terapia primária: em tumores cossecretores de PRL+GH (somatomamotropinomas), especialmente nos pacientes com níveis bem elevados de PRL e modestas elevações nos níveis de GH e IGF-1; e

Terapia secundária: associados ao AnSS, quando ocorre resposta bioquímica parcial, mas não normalização dos níveis de GH e IGF-1, em resposta ao tratamento com AnSS.

Como monoterapia na acromegalia. A CBG pode normalizar os níveis de GH e IGF-1 em cerca de 1/3 dos casos, embora resultados totalmente negativos sejam relatados. Os melhores resultados acontecem em pacientes portadores de adenomas hipofisários cossecretores de GH e PRL. Tal qual observado com a resposta bioquímica, os efeitos da monoterapia com CBG na redução tumoral tendem a ser modestos e mais comuns nos tumores cossecretores de GH e PRL, nos quais regressão importante da massa tumoral tem sido descrita.
Não há bons preditores clínicos e bioquímicos da resposta ao tratamento com CBG. Maior quantidade do subtipo do receptor DR5 em relação ao subtipo DR1 parece se relacionar com melhor resposta ao tratamento, mas este tipo de informação ainda não está disponível para aplicação na rotina clínica.

Os principais efeitos colaterais são náuseas, vômitos e constipação, além de hipotensão postural, tonturas, fadiga, congestão nasal, depressão e sonolência. Uso de doses altas de CBG em pacientes com doença de Parkinson foi associado com maior risco de doença valvular cardíaca, o que não tem

sido demonstrado em pacientes com prolactinomas recebendo doses mais baixas da droga. Entretanto, sugere-se que usuários de CBG sejam monitorados com ecocardiografia antes e anualmente durante a terapia.

C - Antagonistas do receptor do GH

O pegvisomanto(Somavert®, ampolas de 10,15 e 20 mg) faz parte de uma nova classe de drogas para tratamento da acromegalia, os antagonistas do receptor GH, cujos primeiros estudos clínicos foram feitos na década de 1990. A dose inicial é de 10 mg/dia por via SC, com dose de manutenção variável dependendo da obtenção de níveis normais de IGF-1. Enquanto o IGF-1 estiver acima do valor de referencia normal para a idade do paciente, a dose do pegvisomanto deve ser aumentada mensalmente em incrementos de 5 mg, até normalização do IGF-1.

O pegvisomanto é uma proteína recombinante formada por 191 aminoácidos quase idêntica à molécula de GH humano. A diferença são 9 mutações que alteram as características de ligação do pegvisomanto ao receptor do GH (GHR). A molécula de GH tem dois sítios de ligação distintos (sítios 1 e 2) que se ligam de modo sequencial a 2 moléculas de GHR para a transmissão de seu sinal. O pegvisomanto compete com o GH, uma vez que sua molécula apresenta 8 aminoácidos modificados no sitio 1 que aumentam em cerca de 10 vezes sua afinidade com o GHR, e 1 aminoácido modificadono sitio 2 que impede sua ligação à 2ª molécula de GHR, bloqueando a dimerização do receptor e a produção de IGF-1 no fígado e em outros tecidos.

O uso do pegvisomanto no tratamento da acromegalia está atualmente indicado nos pacientes que persistem com níveis elevados de IGF-1 apesar de terapia máxima com outras medicações. Há possibilidade de uso em monoterapia ou em combinações com AnSS. Seu uso pode ser especialmente indicado para pacientes com intolerância à glicose ou *diabetes mellitus*, uma vez que ele reduz a resistência insulínica e melhora o controle glicêmico. Há relato de caso de seu uso de segurança e efetividade em uma mulher acromegálica grávida.

O uso do pegvisomanto melhora significativamente sintomas como cefaleia, edema de extremidades, artralgias, perspiração excessiva e fadiga.

Além disso, ocorre melhora na sensibilidade insulínica, reduzindo a insulinemia, a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada em pacientes diabéticos. Outros potenciais benefícios que têm sido observados durante a terapia são melhora no perfil lipídico, redução dos níveis tensionais, redução da massa do ventrículo esquerdo com melhora do seu desempenho sistólico e diastólico.

O pegvisomanto é a terapia medicamentosa mais eficiente em normalizar o IGF-1. Os primeiros estudos clínicos demonstraram até 97% de pacientes atingindo concentrações normais de IGF-1, após 18 meses de terapia com doses de até 40 mg/dia. Relatos posteriores de uso de pegvisomanto na rotina clínica mostraram 78% de controle em 371 pacientes após 48 meses de tratamento, com dose média diária de 15 mg. A diferença entre os resultados dos estudos clínicos e do uso na pratica clínica provavelmente decorrem do não aumento da dose da medicação nos pacientes que não atingiram níveis normais de IGF-1.

Os níveis de GH tendem a se elevar pela menos retroalimentação negativa consequente à redução dos níveis de IGF-1. A elevação nos níveis séricos de GH pode ser até 76% superior aos valores pré-tratamento, sem que isso resulte em qualquer repercussão sistêmica.

O principal temor no uso terapêutico do pegvisomanto é a possibilidade de crescimento do adenoma hipofisário. Entretanto em todos os estudos publicados até este momento isso não tem sido demonstrado de modo consistente e esse temor tem se mostrado infundado. Crescimento tumoral foi relatado em casos isolados, sem relação causal direta com o uso do pegvisomanto, mas devido à própria natureza mais agressiva dos tumores, associado a efeito rebote da suspensão da terapia com AnSS.

As reações adversas mais comuns estão relacionadas ao local da injeção, como eritema, edema, lipotrofia e hipertrofia. Essas reações aparecem com uma frequência de até 11% e são reversíveis com a descontinuação da terapia. Elevação das transaminases ocorre em aproximadamente 5% dos casos, sendo mais comum em pacientes com diabetes, e também é reversível com a suspensão da terapia. O monitoramento das transaminases deve ser feito mensalmente nos primeiros 6 meses e, após, semestralmente. A terapia deve ser suspensa se o aumento ultrapassar 10 vezes o valor da normalidade.

D - Terapias combinadas

Parcela significativa de pacientes não obtém controle bioquímico da acromegalia com o isso de AnSS. Nesse grupo se encontram aqueles que não apresentam nenhuma resposta aos AnSS e outros que têm resposta parcial, com redução nos níveis de IGF-1, mas sem alcançar normalização. Neste ultimo grupo, a associação da CBG à terapia pode proporcionar maior redução nos níveis de GH e IGF-1. Na maioria dos estudos, 42-50% dos pacientes conseguem controle bioquímico com essa terapia combinada, seja associado com octreotida ou com lanreotida. Nestes casos, os resultados obtidos não dependem dos níveis de PRL, GH, e IGF-1prévios.

A terapia combinada é uma alternativa para os pacientes com acromegalia que não responderam à monoterapia com AnSS e a terapia combinada com CBG. Sua principal indicação seria nos casos em que há temor de crescimento tumoral na suspensão do AnSS para inicio do pegvisomanto. Nestes casos, o AnSS é mantido e pode se associar o pegvisomanto em injeções SC semanais, e não diárias, como na monoterapia. Com dose media de 60 mg por semana de pegvisomanto, normalização dos níveis de IGF-1 tem sido obtida em mais de 95% dos pacientes, podendo chegar a 100% de controle com doses de 80 mg administradas 2 vezes por semana, confirmando que a resposta à terapia é dose-dependente. Em estudo prolongado de 4,5 anos feito para avaliar a segurança desta terapia combinada, elevação transitória das transaminases ocorreu em 27% dos pacientes, e nenhum caso de crescimento tumoral foi observado. Por outro lado, 19% dos pacientes tiveram redução de mais de 20% no tamanho tumoral.

Perspectivas terapêuticas

Para a pequena parcela de pacientes que não consegue obter controle da acromegalia com as modalidades terapêuticas atuais, novo AnSS com maior seletividade e maior afinidade para os diferentes tipos de receptores estão sendo estudados. Entre os novos compostos, o SOM230 (pasireotida) é o que já está em fases mais adiantadas de estudos clínicos. A pasireotida é um ligante universal com alta afinidade pelos subtipos SSTR 1, SSTR 2, SSTR 3 e SSTR 5,

que na forma LAR tem sido usada em doses de 20, 40 ou 60 mg IM a cada 4 semanas, não apenas em pacientes com acromegalia, mas também com potencial uso da doença de Cushing, em tumores neuroendócrinos e em adenomas hipofisários não funcionantes.

Outros fármacos em investigação incluem análogos com especificidades seletivas – como o composto BIM 23268, que se liga principalmente ao receptor SSTR5, e o BIM 23244, com maior afinidade aos receptores SSTR2 e SSTR5, quando comparados aos atuais AnSS. Também há estudos com compostos hídricos, como BIM 23 A387, com capacidade de se ligar tanto ao SSTR2 quanto ao receptor dopaminérgico D2, ou o BIM23 A761, que se liga ao SSTR2, ao SSTR5 e ao D2.

A terapia medicamentosa passou a desempenhar nos últimos anos um papel fundamental na abordagem terapêutica da acromegalia. Entre as drogas atualmente disponíveis, os AnSS são a primeira opção de terapia farmacológica e, em casos específicos, já são o tratamento de primeira linha. Entre os agonistas dopaminérgicos, a CBG pode ser considerada na terapia primaria de pacientes portadores de adenomas hipofisários produtores de PRL e GH, e em associação com octreotida ou lanreotida, nos pacientes que demonstram resposta parcial aos AnSS. O antagonista do receptor do GH pegvisomanto entra no algoritmo de tratamento nos casos em que não se obtém controle dos níveis de GH e IGF-1 com as outras terapias disponíveis, podendo ser usado como monoterapia ou em associação com AnSS, nos pacientes que apresentam remanescentes tumorais com chance de crescimento. Num futuro próximo, o tratamento medicamentoso da acromegalia deve incluir ainda novos e mais seletivos AnSS com potencial benefício para os pacientes resistentes às medicações atualmente empregadas.

## 3 – 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.

## REFERÊNCIAS

1. Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB. **Endocrinologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2007.

2. SalgadoLR, BoguszewskiCL, Czepielewski MA. **Hipófise: GlândulaFundamental em Endocrinologia.**São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

3.DonangeloInesetall. **Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil.**ArqBrasEndocrinolMetab vol.47 no.4 São Paulo Aug. 2003.

4. <http://www.nedo.pt/item.aspx?id_item=88&id_rubrica=80&id_seccao=3>