

CO-SECREÇÃO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM PACIENTES PORTADORES DE PROLACTINOMA¹

CO-SECRETION OF GROWTH HORMONE IN PATIENTS WITH PROLACTINOMA

Reny Wane Vieira DOS SANTOS²; Sheila Patrícia Lopes ROCHA²; Aline Pinto ALVES² e Milena Coelho Fernandes CALDATO³

RESUMO

Objetivo: investigar a co-secreção de hormônio de crescimento em pacientes com o diagnóstico de prolactinoma. **Método:** estudo analítico e transversal realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de julho de 2008 a fevereiro de 2010. A população de referência foram todos indivíduos portadores de prolactinoma atendidos no setor de neuroendocrinologia do referido hospital; casuística de 99 pacientes, dos quais 21 foram excluídos, pois não estavam realizando acompanhamento regular. **Resultados:** entre os pacientes em tratamento, 41% eram macroprolactinomas, apresentando uma média de idade de 36 anos. A co-secreção foi investigada em 61,5% dos pacientes com prolactinoma em acompanhamento. A dosagem de GH juntamente com IGF-1 foi realizada em 32 deles (32,3%). Dezenove pacientes apresentaram GH maior que 0,4ng/mL(47,5%) e 7 foram interpretados como co-secretores por apresentarem GH superior a 1,0ng/mL (17,5%). Entre os que dosaram IGF-1, 7 (17,5%) estavam acima do limite superior de normalidade para a idade e sexo. **Conclusão:** todos os pacientes com prolactinoma devem ser investigados quanto à co-secreção, pela possibilidade de evoluir posteriormente para acromegalia.

DESCRITORES: prolactinoma, hormônio de crescimento, fator de crescimento insulina símile -1, acromegalia

INTRODUÇÃO

Prolactinomas constituem o tipo mais comum dos tumores hipofisários. Provocam sintomas endócrinos de modo predominante, decorrentes da elevação do hormônio prolactina (PRL), mas podem provocar também sintomas neurológicos decorrentes de compressão ou invasão de estruturas adjacentes, tais como o nervo óptico e nervos localizados ao lado da hipófise (seio cavernoso). Adicionalmente, podem secretar hormônio de crescimento (GH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou hormônio tireotrófico (TSH), sendo a primeira associação mais comum ocorrendo cerca de 20% dos casos^{1,2}.

Quando menores que 1 cm são denominados microadenomas e produzem clínica relacionada, basicamente, à disfunção hormonal (galactorréia, amenorréia, hipogonadismo). Se maiores que 1 cm são considerados macroadenomas, podendo produzir não só alterações hormonais, como efeitos de massa (compressão de estruturas vizinhas), ocasionando

cefaléia, alterações visuais ou hipertensão intracraniana. Os prolactinomas predominam no sexo feminino, com relação 10:1. Pacientes do sexo masculino apresentam, na maioria das vezes macroadenomas³.

Agonistas dopaminérgicos são o tratamento de escolha para prolactinomas, ficando indicação cirúrgica reservada apenas para os casos sem resposta ao tratamento clínico. Mesmo nos casos de macroadenomas com expansão extra-selar, o tratamento clínico deve preceder o tratamento cirúrgico. O risco do procedimento cirúrgico envolve lesões de estruturas da hipófise, em geral com o desenvolvimento de diabetes insipidus e hipopituitarismo⁴.

O correto diagnóstico dos prolactinomas e suas co-morbidades têm importância fundamental para um adequado tratamento. Logo, havendo um caso suspeito o paciente deve ser encaminhado para um serviço de referência a fim de ser avaliado e tratado corretamente^{1,4}.

A co-secreção de hormônio de crescimento deve ser pesquisada em todos os

¹ Trabalho realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto

² Médicas Graduas pela Universidade Federal do Pará

³ Médica Endocrinologista. Doutora em Medicina. Professora da Universidade do Estado do Pará.

pacientes com macroprolactinomas, devido à possibilidade, não rara, de tumor misto. A realização de testes de “screening” que pudessem sugerir a produção também de GH por determinados tumores inicialmente abordados como prolactinoma, seria provavelmente útil para o diagnóstico precoce de casos de acromegalia, que é geralmente tardio, pela progressão indolente da doença^{1,5,6}.

A acromegalia apresenta uma variada sintomatologia como o aumento das extremidades, cefaléia, hipertensão arterial, diabetes mellitus até artralgia, galactorrêia, amenorréia. Vale ressaltar que há aumento de mortalidade prematura de pacientes acromegálicos devido a complicações cardiovasculares e pulmonares⁷.

Além da dosagem do GH, é de extrema importância a dosagem do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) para o diagnóstico da acromegalia, pois sabe-se que os níveis séricos de IGF-1 são GH-dependentes e, desta forma quase sempre se encontram elevados nos pacientes com esta patologia. Logo, a dosagem ao acaso do IGF-1 pode ser usada como rastreamento desta doença^{3,7}.

OBJETIVO

Investigar a co-secreção de hormônio de crescimento em pacientes com o diagnóstico de prolactinoma.

MÉTODO

Estudo analítico e transversal realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), em Belém- Pará, período de julho de 2008 a fevereiro de 2010, após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HUJBB em 11.08.2008. A população estudada foi constituída de todos os indivíduos portadores de prolactinoma atendidos neste hospital.

Como critério de inclusão os pacientes deveriam estar devidamente matriculados no HUJBB, ter diagnóstico confirmado de prolactinoma e tendo concordado em participar do projeto pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão para esta pesquisa foram os pacientes que apresentaram hiperprolactinemia de causa secundária, fisiológica, farmacológica ou idiopática, aqueles com o diagnóstico de prolactinoma que abandonaram o tratamento, sendo considerado abandono os casos em que a última consulta foi anterior a janeiro de 2007.

Foram adotados valores de corte para o hormônio do crescimento (GH), divididos em três classes: exclusão de co-secreção (GH basal inferior a 0,4ng/mL); possivelmente co-secretores (GH basal entre 0,4 e 1,0 ng/mL) e co-secretores confirmados (GH basal superior a 1,0ng/mL).

Na análise dos dados, utilizou-se o programa *Microsoft EXCEL 2007* para cálculo das frequências, construção das tabelas e gráficos. Para editoração de texto, utilizou-se o programa *Microsoft WORD 2007*. Para análise da significância foram utilizados os testes Qui quadrado, F-Fischer, com nível $\alpha = 0,05$ (5%), através do software BioEstat 5.0 e Coeficiente de Correlação de Spearman.

RESULTADOS

Dos 99 pacientes com diagnóstico de prolactinoma, 21 não realizavam mais acompanhamento no hospital, devido terem abandonado o tratamento, restando 78 pacientes. Entre estes, 85,8% eram pertencentes ao sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 36 anos.

Quanto à distribuição do tamanho tumoral, 59% foram microprolactinomas. Verificou-se uma correlação estatística desta variável e o sexo dos pacientes estudados.

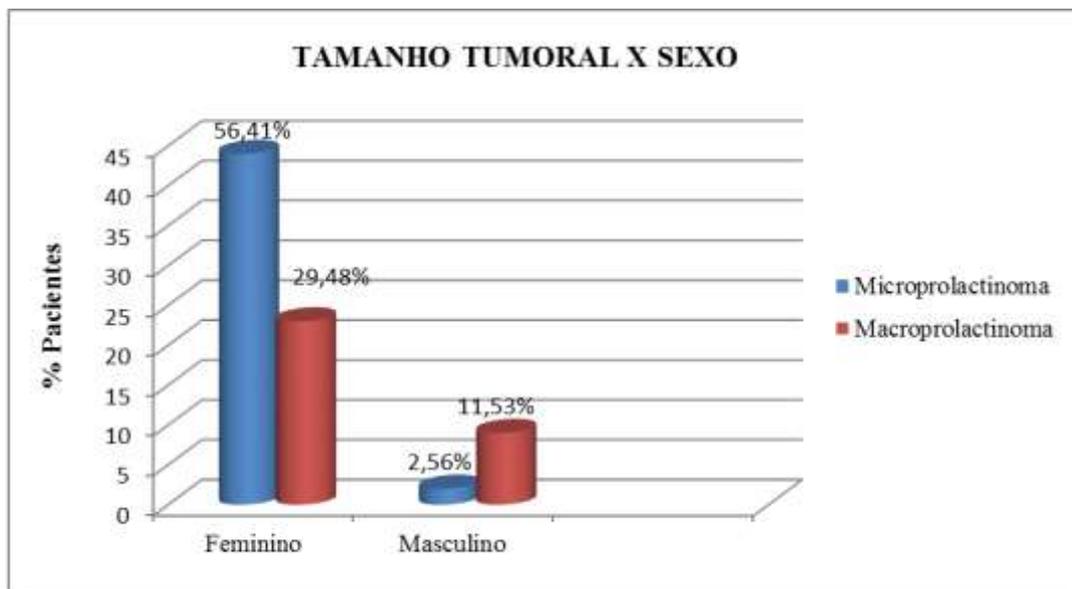


FIGURA 1- Distribuição conforme o tamanho tumoral e o sexo dos pacientes com prolactinoma atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de julho de 2008 a fevereiro de 2010.

FONTE: Protocolo de Pesquisa
 $p < 0,0084$ – teste qui quadrado

A co-secreção foi investigada em 61,5% pacientes ($n = 48$), sendo o GH basal dosado em 51,2% ($n = 40$). A dosagem de GH em conjunto com IGF-1 foi realizada em 32 deles (32,3%); sendo a dosagem isolada de GH em 8 e a dosagem isolada de IGF-1 também em 8 pacientes. Considerando a dosagem do hormônio do crescimento, 19 pacientes apresentaram GH maior

que 0,4ng/mL (47,5%) e 7 foram interpretados como co-secretores por apresentarem GH superior a 1,0ng/mL (17,5%). Entre os que dosaram IGF-1, 7 (17,5%) estavam acima do limite superior de normalidade para a idade e sexo. Todos os pacientes estavam em uso de agonistas dopaminérgicos quando realizaram as dosagens de GH e de IGF-1.

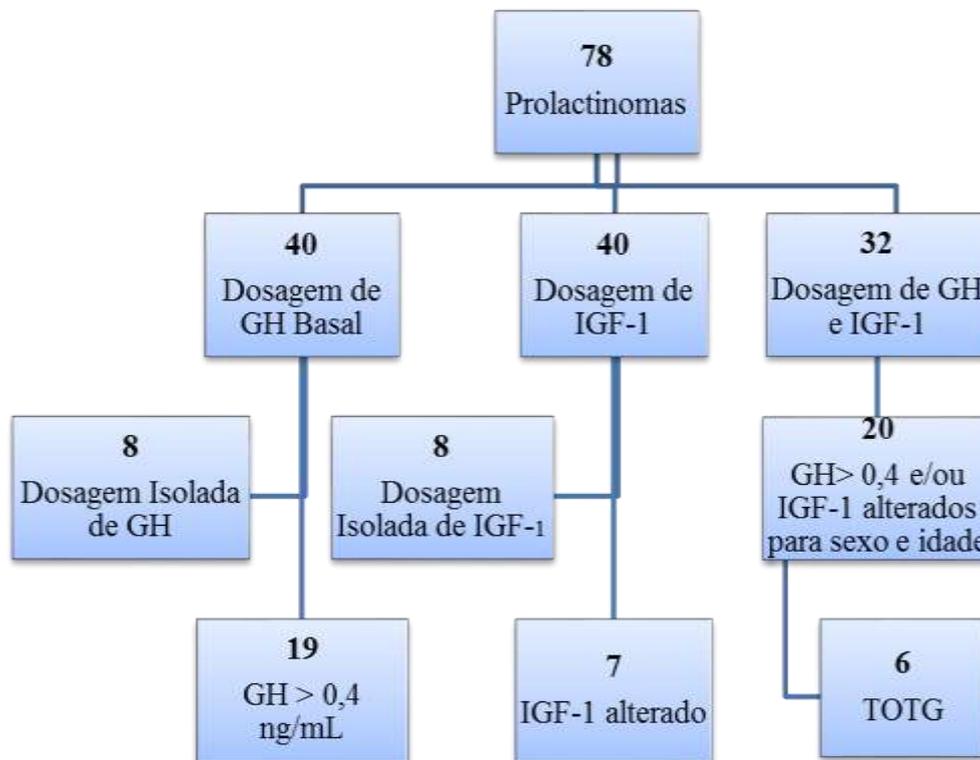


FIGURA 2: Investigação de co-secreção de GH em pacientes com prolactinoma atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de julho de 2008 a fevereiro de 2010.

FONTE: Protocolo de Pesquisa
 $p < 0,0001$ – teste qui quadrado

Entre os que dosaram GH e IGF-1 conjuntamente, 18,7% apresentaram GH superior a 0,4ng/mL e IGF-1 alterado para idade e sexo. Considerou-se a co-secreção quando o GH superior a 1,0ng/mL, identificando-se esta alteração em 17,5%, o que representa 36,8% dos que apresentaram GH superior a 0,4ng/mL. Entre esses pacientes, 42,8% apresentaram IGF-1 acima do limite superior da normalidade.

Dos pacientes com GH maior que 0,4ng/mL e menor que 1,0 ng/mL, 66,6% relataram ter realizado tratamento clínico anterior a matricula no HUIBB. Destes, 50% fizeram uso de cabergolina – CBG- e 50% usaram bromocriptina – BRC. A figura abaixo evidencia os valores GH basal superior a 0,4ng/mL correlacionando-os com níveis de prolactina ao diagnóstico (ng/mL), sendo a correlação negativa.

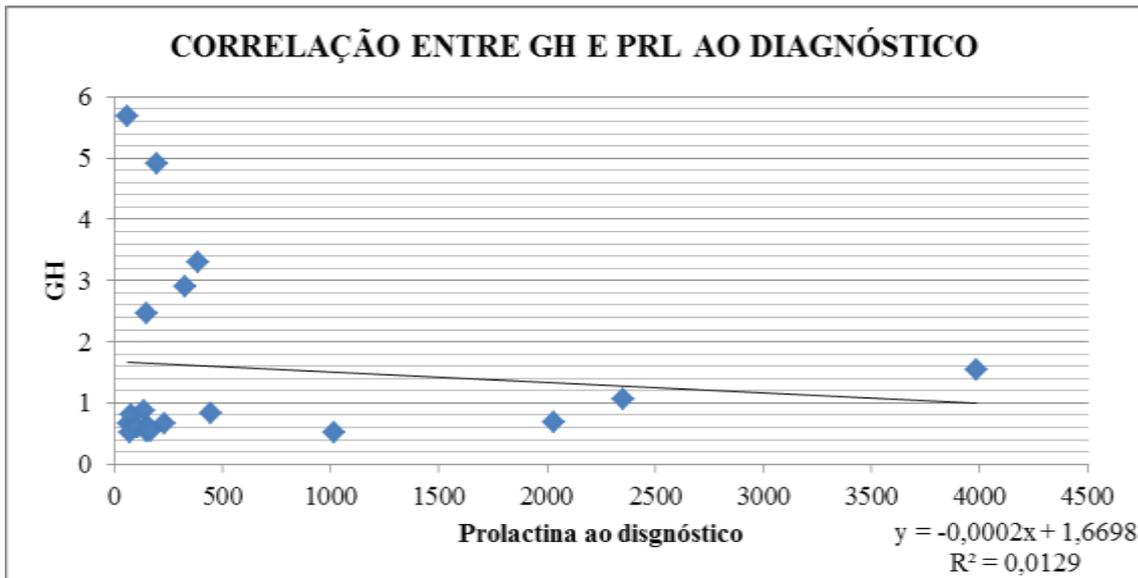


FIGURA 3: Correlação entre GH e prolactina ao diagnóstico nos pacientes com prolactinoma atendidos no HUIBB no período de julho de 2008 a fevereiro de 2010.

FONTE: Protocolo de Pesquisa.

Entre os pacientes com níveis de GH basal superior a 0,4ng/mL, buscou-se a relação

entre a prolactina ao diagnóstico e o IGF-1, não havendo correlação entre os mesmos.

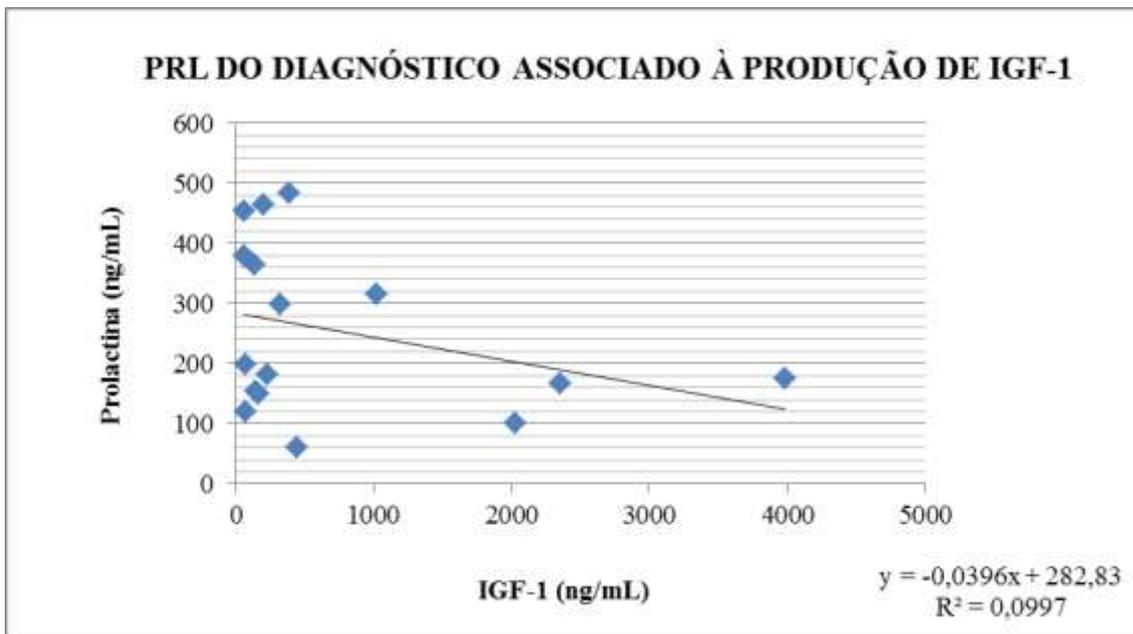


FIGURA 4: Relação da prolactina do diagnóstico associado a produção de IGF-1 dos pacientes com GH maior que 0,4ng/mL portadores de prolactinoma atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de julho de 2008 a fevereiro de 2010.

FONTE: Protocolo de Pesquisa

Entre os pacientes com GH maior que 1,0 ng/mL, 42,8% (n = 3) apresentaram IGF-1 alterado para idade e sexo (p = 0,7000- Teste de Fischer).

TABELA 1: Distribuição do GH maior 1,0 ng/mL e do IGF-1 com níveis alterado para sexo e idade entre os pacientes com prolactinoma atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de julho de 2008 a fevereiro de 2010.

| | GH > 1(ng/mL) E IGF-1 ALTERADO | | IGF - 1 | |
|------------------|--------------------------------|-------|---------|------|
| | N | % | n | % |
| Feminino | 6 | 85,71 | 3 | 100% |
| Masculino | 1 | 14,28 | 0 | 0 |
| TOTAL | 7 | 100% | 3 | 100% |

FONTE: Protocolo de Pesquisa

A dosagem de IGF-1 foi realizada em todos os pacientes que apresentaram GH superior a 0,4ng/mL.

Dos pacientes com GH maior que 0,4ng/mL, 36,8% apresentaram valores de IGF-1 alterados para sexo e idade. Entre os pacientes com IGF-1 alterado, 85,7% são microprolactinomas e 14,2% são

macroprolactinomas. Do total de 14% dos pacientes, um não compareceu para realização do exame confirmatório. Sendo assim, 85,7% foram submetidos ao TOTG, 83% dos pacientes submetidos a este exame apresentaram supressão para níveis menores que 1ng/mL. Em um paciente, não ocorreu à supressão do GH, confirmando o diagnóstico de acromegalia.

TABELA 2: Níveis de glicemia e GH aferidos a cada 30 minutos após a administração de 75g de glicose por via oral nos pacientes com prolactinoma atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de julho de 2008 a fevereiro de 2010.

| PACIENTES | GLICOSE (mg/dL) / GH (ng/mL) | | | | |
|------------|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
| | Basal | 30 | 60 | 90 | 120 |
| Paciente 1 | 99/ 0,19 | 138/0,16 | 136/0,5 | 138/0,04 | 123/0,05 |
| Paciente 2 | 77/ 1,1 | 87/ 0,15 | 83 / 0,18 | 80/ 0,12 | 68/ 0,09 |
| Paciente 3 | 90/ 1,50 | 118/ 0,48 | 107/ 0,15 | 122/ 0,15 | 113/ 0,13 |
| Paciente 4 | 90/ 0,2 | 121/ 0,75 | 114/ 0,2 | 113/ 0,12 | 101/ 0,1 |
| Paciente 5 | 95/ 0,55 | 106/ 0,12 | 94/ 0,02 | 92/ 0,02 | 105/ 0,02 |
| Paciente 6 | 107/ 0,66 | 199/ 0,21 | 275/ 0,75 | 240/ 0,92 | 230/ 2,8 |

FONTE: Protocolo de Pesquisa

DISCUSSÃO

Prolactinomas constituem a principal causa de hiperprolactinemia patológica⁸. Ocorrem principalmente em mulheres, em uma proporção estimada entre o sexo feminino e o masculino de 10:1. No presente estudo, a proporção encontrada foi 6:1 e a média de idade dos pacientes com prolactinoma em tratamento foi de 36 anos, coincidindo com a literatura^{4,8,9,10}.

O seguimento neuroendocrino dos pacientes portadores de prolactinoma é de suma

importância a fim de que seja realizada a correta investigação da sintomatologia associado a co-secreção de GH e avaliação dos riscos para o desenvolvimento de patologias como acromegalia^{5,11}.

Entre os homens, 81,8% são macroprolactinomas. No sexo masculino, existe uma tendência a retardar a procura por atendimento médico, principalmente quando os sintomas são de disfunção erétil e diminuição da libido, resultando em um diagnóstico tardio já

com sinais de compressão devido desenvolvimento do tumor¹².

A acromegalia é a doença decorrente do excesso de GH e IGF-1 após o fechamento hipofisário. O IGF-1 é o principal mediador do GH¹³. O diagnóstico bioquímico de acromegalia segue, atualmente, as diretrizes do consenso internacional de 2000¹⁴, no qual acromegalia é investigada na presença de GH superior a 0,4ng/mL e IGF-1 acima do limite superior da normalidade, tendo como padrão-ouro para exclusão de acromegalia o TOTG com supressão de GH para valores inferiores a 1,0ng/mL. Este corte para valores de GH superiores a 0,4ng/mL tem sido adotado por diversos estudos^{15,16,17,18}. O presente estudo também adotou este valor de corte, porém dividiu em três classes os níveis de GH encontrados: exclusão de co-secreção (GH inferior a 0,4ng/mL); possivelmente co-secretores (GH entre 0,4 e 1,0 ng/mL) e co-secretores confirmados (GH superior a 1,0ng/mL).

Detectou-se nível de GH superior a 0,4ng/mL em 47,5% e em 17,5% destes pacientes os níveis de GH eram superiores a 1,0ng/mL. Sabemos que IGF-1 elevado é um sinal de doença ativa independente dos valores de GH⁹. Neste estudo, 17,5% pacientes que tiveram IGF-1 dosado apresentaram resultado alterado. É digno de nota que anteriormente a esta pesquisa, nenhum paciente portador de prolactinoma, em tratamento pelo HUIBB, havia sido investigado quanto à presença de co-secreção do hormônio do crescimento.

A pesquisa da co-secreção é importante tendo em vista que a acromegalia tem curso insidioso, originando um importante atraso, no diagnóstico, ocasionando alta morbi-mortalidade. O diagnóstico precoce deve ser exaustivamente pesquisado. Mais de 95% dos casos, os acromegálicos albergam um adenoma hipofisário secretor de GH ou, em cerca de um terço dos casos, secretores de GH e PRL⁴.

Todos os pacientes estavam em uso de agonistas dopaminérgicos quando realizaram a dosagem de GH e de IGF-1, o que pode falsear os resultados, visto que o uso dessas drogas causam redução dos níveis de GH em pacientes com adenomas secretores de GH e PRL^{8,19}.

Houve pequena correlação entre os pacientes com GH maior que 0,4ng/mL e IGF-1 alterado, pois se verificou que, quanto maior o IGF-1 maior é o valor de GH. Levando-se em consideração que todos os pacientes da pesquisa são do sexo feminino, houve semelhança com a literatura, sendo explicado pela ação dos estrógenos sobre a secreção de GH, de forma direta, estimulando a liberação de hormônio

hipotalâmico liberador de gonadotrofinas (GHRH), ou indireta, por inibição da liberação de somatostatina. Sabe-se que os valores de GH basal pode ser cerca de três vezes maior em mulheres hígdas que em homens em condições similares, mas não há variação importante no que se refere aos níveis de IGF-1 quando comparados entre os sexos¹³.

A aferição dos níveis de IGF-1 é hoje considerada mais sensível que o GH basal para avaliação do eixo somatotrófico¹³, por isso a supressão de GH ao TOTG foi solicitada para todos os pacientes que apresentaram IGF-1 alterado para sexo e idade. Este teste é o padrão-ouro no diagnóstico de acromegalia. Em 83,3% dos pacientes observou-se um nadir de GH inferior a 1ng/mL, o que é compatível com indivíduos normais. Uma paciente apresentou níveis de GH superior a 1ng/mL ao TOTG. Como se sabe, a incapacidade de suprimir a secreção de GH a menos de 1 ng/ml durante o TOTG é o atual consenso para o diagnóstico de acromegalia^{17,20}.

É importante considerar que respostas falso-positivas podem ocorrer, na adolescência, em pacientes com diabetes mellitus, insuficiência hepática ou renal, características que não fizeram parte deste estudo. Respostas falso-negativas (supressão normal) podem ocorrer, excepcionalmente, na acromegalia^{21,22}. Por isso, a interpretação do teste foi feita levando-se em consideração os níveis do IGF-1 e os dados clínicos do paciente.

CONCLUSÃO

A pesquisa da co-secreção é importante tendo em vista que a acromegalia tem curso insidioso, originando um importante atraso, no diagnóstico, ocasionando alta morbi-mortalidade. O diagnóstico precoce deve ser exaustivamente pesquisado. Mais de 95% dos casos, os acromegálicos albergam um adenoma hipofisário secretor de GH ou, em cerca de um terço dos casos, secretores de GH e PRL⁴.

Devido à co-secreção de hormônio de crescimento por prolactinomas ser muito freqüente, já é consenso a realização de exames laboratoriais que possam identificar a produção concomitante de GH por tumores inicialmente abordados como prolactinomas e assim antecipar o diagnóstico de acromegalia em pacientes com adenomas mistos.

A importância maior do diagnóstico e tratamento precoces da acromegalia reside no fato de que, em comparação à população geral, os acromegálicos apresentam uma menor expectativa de vida e uma mortalidade duas a três vezes

maior. Portanto, é necessário que os serviços de Endocrinologia tornem rotina o pedido de dosagem de GH e IGF-1 para pacientes com prolactinoma. Assim como, os serviços de

Ginecologia que ao diagnosticarem um prolactinoma, dosem GH e IGF-1 e encaminhem ao endocrinologista.

SUMMARY

CO-SECRETION OF GROWTH HORMONE IN PATIENTS WITH PROLACTINOMA

Reny Wane Vieira DOS SANTOS; Sheila Patrícia Lopes ROCHA; Aline Pinto ALVES e Milena Coelho Fernandes CALDATO

Objective: study a possible co-secretion of growth hormone (GH) in patients with the diagnosis of prolactinoma. **Method:** observational, analytical and transversalis study was through analysis of medical registers and interviews of 78(seventy-eight) patients with diagnostic of prolactinoma, who were making uniform medical treatment, between July, 2008 and February, 2010. **Results:** The great majority of the patients were female (85,89%), with microprolactinomas (59,00%) and 36,39 years average age. The GH and IGF-1 were measured in 51,28% of the patients, 47,50% showed GH over 0,4ng/mL, 17,50% of them were considered as co-secretors, because GH was over 1ng/mL. Among the patients who were tested for IGF-1, 17,5% presented incomum gender and age. These were submitted to glucose tolerance test (GTT). During this test the diagnosis of acromegaly were confirmed in 16,6% of the patients. **Conclusions:** The investigation of co-secretion through the tests for GH and IGF-1 should be routine in all patients with prolactinomas, due to the high risk to develop acromegaly.

KEYWORDS: prolactinoma, growth hormone, insulin like growth factor -1, acromegaly.

REFERÊNCIAS

1. Andersen, M; Hagen, C; Frystyk, J; Schroeder, HD; Hagen, C. Development of acromegaly in patients with prolactinomas. *European Journal of Endocrinology*. 2003; v. 149, p. 17-22
2. Bronstein, DM. Hiperprolactinemia. In: Coronho, V; Petroianu, A; Santana, ME; Pimenta, GL. *Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endocrina*. Rio de Janeiro: Guanabara-koogan, 2001. p. 293-301
3. Zylberberg, D. Comportamento dos níveis de IGF-1 em pacientes com hiperprolactinemia. Rio de Janeiro, 2005. 183p. Dissertação (Mestrado em Medicina – Endocrinologia) -Departamento de Endocrinologia, Universidade federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005
4. Vilar, L; Gadelha, RM; Une, K. Avaliação Diagnóstica da Hiperprolactinemia. In: VILAR, L. *Endocrinologia Clínica*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-koogan, 2006. p. 29-37
5. Gonçalves, FT; Feibelmann, TCM; Fernandes, MLMP; Fonseca, ARC; Arantes, HP; Jorge, PT. Discordância de IGF-1 e GH Pós-Sobrecarga de Glicose no Rastreamento de Acromegalia em Paciente com Macroprolactinoma – Relato de Caso e Revisão Sobre o Tema. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2007; v.51, n.3. São Paulo
6. Brito, JNPO; Melo, FE; Neto, PR; Sousa, EB. Acromegalia e adenomas hipofisários. *Sociedade Brasileira de Neurologia- Arquivos Brasileiros de Neurologia*. no.4, v.23, p.171-177, 2004
7. Boguszewski, LC. O laboratório no diagnóstico e seguimento no diagnóstico da acromegalia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Fevereiro 2002; v 46, n. 01, p.34 -44
8. Tella Jr, OI; Herculano, MA; Delcello, R; Aguiar, PH. Adenomas Produtores de GH - Análise de 20 casos. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. v.60(1), p.123-128, 2002
9. Mancini, T; Casanueva, FF; Giustina, A. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics North America*. 2008; v. 37, p. 67–99

10. Vilar, L; Naves, L; Freitas, CM; Oliveira Jr, S; Leite, V; Canadas, V. Tratamento Medicamentoso dos Tumores Hipofisários. Parte I: Prolactinomas e Adenomas Secretores de GH. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2000; v. 44, n.5, p. 367-381
11. Schlechte, JA. Prolactinoma. The New England Journal of Medicine. 2003; v.349, p. 2035-2041.
12. Gillam, PM; Molitch, EM; Lombardi, G; Colao, A. Advances in the Treatment of Prolactinomas. Endocrine Reviews. 2006; v.27, n.5, p.485-534
13. Zylberberg, D; Naliato, ECO; Sarmet, A; Sato, E; Costa, FSR; Violante, AHD. Avaliação plasmática de IGF-1 no prolactinoma. Arquivos de Neuropsiquiatria. 2006; v.64, n. 3-b, p. 849-854
14. Giustina, A; Barkan, A; Casanueva, FF; Cavagnini, F; Frohman, L; Ho, K; Veldhuis, J; Wass, J; Von Werder, K; Melmed, S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. Journal Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000; v 85, n.2, p. 526-9
15. Cordero, RA; Barkan. AL. Current diagnosis of acromegaly. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. 2008; v. 9, p. 13-19
16. Freda, PU. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. Growth Hormone & IGF Research. 2003; v.13, p.171-184
17. Melmed, S. Acromegaly pathogenesis and treatment. The Journal of Clinical Investigation. 2009; v.119, n.11, p. 3189-3202
18. Frystyk, J; Freda, P; Clemmons, DR. Review: the current status of IGf-1 assays – A 2009 update. Growth Hormone & IGf Research. 2010; vol. 20, p. 8-18
19. Ferone, D; Pivonello, R; Resmini, E; Boschetti, M; Reborá, A; Albertelli, M; Albanese, V; Colao, A; Culler, MD; Minuto, F. Preclinical and clinical experiences with the role of dopamine receptors in the treatment of pituitary adenomas. European Journal of Endocrinology. 2007; v. 156, p. 37-43
20. Dimaraki, EV; Jaffe, CA; Demott-Friberg, R; Chandler, WF; Barkan, AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2002; v.87, p. 3537–3542
21. Nyquist, P; Laws, ERJR; Elliot, E. Novel features of tumors that secrete both growth hormone and prolactin in acromegaly. Neurosurgery. 1994; v. 35, p.179-184
22. Aron, DC; Findling, JW; Tirell, JB. Hypothalamus and pituitary. In: Greenspan, FS and Gardner, DG. Basic and Clinical Endocrinology, 6 edição. San Francisco, Mc Graw- Hill, 2001. p.100-162

Endereço para Correspondência:

Reny Wane Vieira dos Santos
Rod. Augusto Montenegro, 5600, Residencial Sol
Dourado, Bl H, apt 302. Parque Verde, Belém-Pará,
CEP: 66635-110
Telefones: 3268-0528
8141-6925
Email: renywane@gmail.com

Recebido em 14.03.2012 – Aprovado em 19.08.2012