

# Opções terapêuticas e dificuldades no manuseio de paciente acromegálica. Relato de caso\*

## *Therapeutic options and difficulties in the handle of the patient with acromegaly. Case report*

Carolina Lemos Souto<sup>1</sup>, Luiza Paulino Guerra<sup>2</sup>, Edvaldo Casoti Junior<sup>3</sup>, Levimar Rocha Araujo<sup>4</sup>

\*Recebido do Centro de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário São José (CEM-HUSJ), Belo Horizonte, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A acromegalia é uma doença rara, na qual há excesso de hormônio do crescimento no organismo, geralmente pela existência de um adenoma hipofisário. Sua evolução é lenta e a incidência é maior na 4ª e 5ª décadas de vida. O objetivo deste estudo foi relatar o caso de paciente, relativamente jovem, portadora de acromegalia e analisar as dificuldades no seu tratamento.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 28 anos, portadora de acromegalia há pelo menos sete anos, quando foi feito o diagnóstico. Foram realizadas medidas terapêuticas previstas na literatura atual, na tentativa de normalizar os níveis séricos do hormônio do crescimento, do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 e de reduzir o tamanho do tumor. Primeiramente, a paciente foi submetida à cirurgia transfenoidal com retirada parcial do tumor, seguida de radioterapia convencional adjuvante. A não normalização dos níveis hormonais implicou nova conduta, agora a medicamentosa, com a introdução da bromocriptina (2,5 mg/dia), fármaco agonista dopaminérgico. A persistência dos altos níveis hormonais séricos fez com que houvesse troca do medicamento para uma nova classe, os análogos da somatostatina (octreotide LAR, uma ampola de 30 mg/mês), que também resultou no insucesso terapêutico.

**CONCLUSÃO:** Diante do exposto, nova medida terapêutica deve ser avaliada, seja pela adoção combinada com novo fármaco, o pegvisomanto, seja pela combinação com outros fármacos, ou até mesmo avaliar nova intervenção cirúrgica.

**Descritores:** Acromegalia, Cirurgia transfenoidal, Octreotide.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The acromegaly is a rare disease due to the excess of growth hormone in the organism, usually caused by a pituitary adenoma. The disease has slow progression and its rate is higher at the 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> decade of life. The goal of this case report is to analyze and discuss the difficulties in the treatment of an acromegalic relatively young patient.

**CASE REPORT:** Female patient, 28 year old, known to have acromegaly for at least 7 years when the diagnostic was done. Therapeutic measures were taken, predicted by the actual literature, in the attempt to restore to normal the serum levels of growth hormone, the insulin-like growth factor and trying to reduce the size of the tumor. Initially, the patient was submitted to a transfenoidal surgery, with a partial extraction of the adenoma, followed by conventional adjuvant radiotherapy. The persistence of high hormone levels implied in a new approach, now using drugs, with the introduction of bromocriptin (2.5 mg/day) (dopamine agonist drug). After the new therapy, the hormones' serum levels were still high and the introduction of somatostatin analogs (octreotide LAR, 30 mg/month) had no effect whatsoever.

**CONCLUSION:** Due to this situation, other therapies have to be assessed. Either using only one new drug pegvisomant, or blending drugs, or even consider a new surgery intervention.

**Keywords:** Acromegaly, Octreotide, Surgery transfenoidal.

### INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença decorrente do excesso de produção e de secreção do hormônio de crescimento endógeno (Growth Hormone, GH) com consequente elevação dos níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1). Mais de 95% dos casos decorrem de um adenoma hipofisário secretor de GH<sup>1</sup>. Uma mutação na subunidade alfa da proteína G estimulatória está presente em cerca de 40% desses tumores hipofisários<sup>2,3</sup>. Sua incidência é maior na 4ª e 5ª décadas de vida; seu diagnóstico é frequentemente feito em torno de oito a 10 anos após o aparecimento dos primeiros sintomas. Essa doença aumenta a taxa de mortalidade de 1,2 a 2,7 vezes, quando comparada à população geral para a mesma idade e sexo, sendo que 60% das mortes em pacientes acromegálicos são decorrentes de complicações cardiovasculares<sup>4</sup>.

Níveis séricos altos de GH provocam manifestações fenotípicas, como alargamento do nariz, aumento dos lábios, crescimento da

1. Médica Residente de Clínica Médica do Hospital Julia Kubitschek. Belo Horizonte, MG, Brasil

2. Médica Residente de Clínica Médica do Hospital Luxemburgo. Belo Horizonte, MG, Brasil

3. Graduando (6º ano) da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

4. Médico Endocrinologista do Hospital Universitário São José de Belo Horizonte e Professor de Fisiologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

Apresentado em 17 de junho de 2009

Aceito para publicação em 22 de abril de 2010

Endereço para correspondência:

Edvaldo Casoti Junior

Av. Afonso Pena, 1626/1001 – Centro

30130-005 Belo Horizonte, MG.

Fones: (31) 35860004 – (31) 98890099

E-mail: edvaldocasotijunior@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

mandíbula com prognatismo, proeminência frontal, má oclusão dentária, macroglossia e aumento de extremidades<sup>5</sup>. Ao diagnóstico, 60% dos pacientes apresentam arritmia cardíaca, hipertensão arterial e desordem valvar aórtica e mitral. O sistema respiratório, osteoarticular e tegumentar também podem estar acometidos. A hipertensão arterial, a tolerância à glicose diminuída e a apneia obstrutiva do sono são prevalentes, e representam fatores de risco para doença cardiovascular<sup>4</sup>. Por consequência da compressão tumoral sobre estruturas vizinhas, o paciente acromegálico pode apresentar cefaleia e déficit do campo visual.

O tratamento primário da acromegalia, principalmente nos adenomas confinados à sela túrcica, é predominantemente cirúrgico cujos resultados são variáveis no que tange o controle dos níveis séricos de GH ou IGF-1<sup>6</sup>. Nos tumores confinados, o controle e a cura da doença ocorrem em mais de 80% dos casos, ao passo que nos adenomas maiores e invasivos essa relação reduz para 50%<sup>2</sup>. Alguns pacientes necessitam de terapias adjuvantes, como a radioterapia e a terapia medicamentosa. Os agonistas dopaminérgicos são utilizados como prioridade no tratamento dos adenomas co-secretores de prolactina (25% dos casos)<sup>7</sup>. Segundo a literatura, o fármaco com melhor resposta terapêutica são os análogos de somatostatina, principalmente os de longa ação (octreotida LAR e lanreotida SR)<sup>8</sup>. O fármaco antagonista do receptor de GH, pegvisomanto, é o de última geração e apresenta resultados relevantes na normalização o IGF-1<sup>7</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente, relativamente jovem, acromegálica de difícil controle do GH e IGF-1

perante as opções terapêuticas existentes atualmente, apesar de a paciente apresentar sintomas clínicos típicos da doença.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, nulípara, leucoderma, 28 anos, natural de Belo Horizonte, residente em Contagem, procurou atendimento ginecológico em 2002 com quadro de amenorreia havia 7 meses. Apresentava também cefaleia e hemianopsia bitemporal, sem galactorreia. Histórico de menarca aos 15 anos e desenvolvimento puberal/estatural adequados. A propedêutica de imagem na ocasião (ultra-sonografia pélvica), não apresentou alterações, porém o exame de sangue solicitado mostrou hiperprolactinemia. Posteriormente, a avaliação endocrinológica inicial evidenciou paciente com quadro de amenorreia (secundária à hiperprolactinemia), cefaleia e hemianopsia bitemporal a esclarecer. A investigação laboratorial elucidou estradiol de 23,04 pg/mL, hormônio luteotrófico (LH) menor que 0,1 U/L, colesterol (total e frações) sem alterações, tiroxina (T<sub>4</sub> livre) de 1,2 (VR = 0,7-1,5 ng/dL), hormônio estimulador da tireoide (TSH) de 1,28 (VR = 0,45-4,5 mUI/L), hormônio folículo estimulante (FSH) de 2,2 U/L e prolactina (PRL) de 37,60 (VR até 26 ng/mL), com a paciente ainda sem tratamento. Em avaliação subsequente, constatou-se IGF-1 = 589 ng/mL (VR:116-358 ng/mL; entre 21-25 anos), sem ressonância nuclear magnética (RNM) prévia e sem exclusão de outras doenças endócrinas. A relação cronológica dos exames laboratoriais está discriminada na tabela 1. A glicemia de jejum era de

Tabela 1 – Resultados dos exames laboratoriais solicitados ao longo do acompanhamento da paciente.

Datas e Exames	Ago 2003	Set 2003	Mar 2004	Set 2004	Mai 2006	Set 2006	Jun 2007	Fev 2009
Estradiol (pg/mL)	23,04	-	-	24	-	-	-	-
LH (U/L)	< 0,10	-	-	0,80	-	-	-	-
FSH (U/L)	2,20	-	-	3,90	-	-	-	-
Prolactina (ng/mL)	37,60	-	25,30	0,50	-	-	-	-
Testosterona Livre (ng/dL)	-	-	39	3,90 (pg/mL)	-	-	-	-
TSH (mUI/L)	1,28	-	0,23	-	-	-	-	0,47
T <sub>4</sub> livre (ng/dL)	1,20	-	-	1,52	-	-	0,71	1
T <sub>3</sub> total (ng/dL)	-	-	143	-	-	-	-	-
Glicemia (mg/dL)	-	87	-	81	128	122	106	109
Curva de tolerância	-	0,5h: 125;	-	0,5h: 148	-	-	-	2h: 121
Oral à glicose (mg/dL)	-	1h90; 2h96	-	1h: 137	-	-	-	-
HbA1c (%)	-	-	-	-	7,60	6,20	-	6,50
GH pós	-	0,5h; 1h e	-	-	-	0,5h: 17,0	-	-
Dextrosol (ng/mL)	-	2h: > 40	-	-	-	1h: 18,80	-	-
IGF-1 (ng/mL)	-	589	-	754	1248	752	-	566
GH basal (ng/mL)	-	> 40	> 40	59,20	-	26,40	21,80	36,90
ACTH (pg/mL)	-	-	69,90	-	-	-	-	-
Cortisol sérico (µg/dL)	-	-	8h: 18,70	-	-	-	-	-
			16h: 4					
Colesterol Total/HDL/	-	-	212/38/	-	-	-	-	197/36/
LDL (mg/dL)	-	-	126	-	-	-	-	119
Triglicéride (mg/mL)	-	-	240	-	-	-	-	212
TGO (U/L)	-	-	-	-	-	-	-	14
TGP (U/L)	-	-	-	-	-	-	-	13

pg/mL = picogramas por mL; U/L = unidades por litro; ng/dL = nanogramas por decilitro; mg/dL = miligramas por dL; ng/mL = nanogramas por mL; µg/dL = microgramas por dL; LH = hormônio luteinizante; FSH = hormônio folículo estimulante; TSH = hormônio estimulante da tireoide; T<sub>3</sub> = triiodotironina; T<sub>4</sub> = tiroxina; HbA1c = hemoglobina glicosilada; GH = hormônio de crescimento; IGF-1 = *insuline-like growth factor 1*; HDL = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, TGO = transferase glutâmico oxalacética; TGP = transferase glutâmico pirúvica.

87 mg/dL e a curva de tolerância oral a glicose após 30': 125 mg/dL, após 60': 90, após 120': 96 e após 180', 100 mg/dL, o GH basal maior que 40 ng/mL, com GH após dextrosol 30': maior que 40; após 60': superior a 40, após 90': superior a 40 e após 120': 36,5; configurou-se, assim, ausência de supressão de GH pós dextrosol, compatível com tumor co-secretor (PRL e GH).

Como parte da investigação clínica de paciente acromegálico, subsequentemente teve avaliação neurológica por exame de imagem da hipófise que se procedeu com RNM. O exame evidenciou imagem sugestiva de macroadenoma hipofisário invasivo com as seguintes características: 1) lesão expansiva supraselar que encarcera a carótida esquerda, insinua-se lateral e superiormente, invadindo a cisterna do ângulo do ponto cerebelar, seio cavernoso e cisterna pré-pontina à esquerda; 2) O aspecto sugere macroadenoma hipofisário e infarto isquêmico antigo com transformação hemorrágica à esquerda.

No referido momento, a paciente já apresentava alterações fisiológicas, com edema facial, aumento de pregas frontais e aumento de extremidades. Ainda não havia instituído nenhum tratamento farmacológico. Tem-se, então, que depois da junção dos dados clínicos, mais exames laboratoriais e de imagem, que o diagnóstico mais provável é tumor hipofisário co-secretor de prolactina, porém sem confirmação histopatológica de ser um adenoma hipofisário mamossomatotrófico.

A paciente foi submetida à cirurgia transfenoidal com ressecção parcial do tumor. Houve complicação pós-cirúrgica com formação de abscesso em área cirúrgica e acidente vascular encefálico isquêmico. A paciente evoluiu com hemiparesia à esquerda, amaurose à direita e hemianopsia temporal à esquerda. Realizou-se drenagem do abscesso cerebral e iniciado antibioticoterapia, obtendo alta hospitalar.

No pós-operatório, a paciente evoluiu sem resposta clínica de diminuição dos valores de GH e IGF-1, além de desenvolver, posteriormente, quadro de hipotireoidismo por panhipopituitarismo (Tabela 1). Tradicionalmente, a radioterapia apresentou papel importante como terapêutica adjuvante para pacientes não curados pela cirurgia<sup>6</sup>. Nesta paciente, foi realizada radioterapia adjuvante, com megavoltagem, da região hipofisária com acelerador linear de partículas de 4 MEV, por 40 dias, constando de irradiação externa localizada sobre o volume tumoral alvo (lesão hipofisária e região supraselar) com dose total de 5000 rads, em fracionamento de 25 x 200 rads. Não houve redução da massa tumoral à RNM subsequente, assim como dos valores de GH, IGF-1 e teste de tolerância oral a glicose (TTOG), após a radioterapia. Quatro anos antes, aos 24 anos, a paciente havia procurado o serviço de reabilitação do Hospital Sarah em Belo Horizonte. Na ocasião, o quadro clínico da paciente era de hemiparesia desproporcionada à esquerda, com predomínio braquial, incluindo paresia facial central ipsilateral pós-infecção em sítio operatório prévio para remoção parcial de macroadenoma hipofisário. À ecotscopia, foi detectado quadro clínico compatível com acromegalia mais hirsutismo e exoftalmia. Paciente relatou amenorreia há 2 anos, negava uso de contraceptivo oral.

No referido momento a paciente estava em uso de prednisona (5 mg/dia) e puran T<sub>4</sub> (50 µg/dia), fenitoína (200 mg/dia), bromocriptina (2,5 mg/dia) e fluoxetina (20 mg/dia). Negava galactorreia. No relatório médico constava que a paciente evoluiu com

marcha comunitária limitada, com supervisão e uso de órtese flexível à esquerda; nas atividades diárias é independente, porém com alteração do campo visual dificultando a leitura. A paciente, então foi encaminhada para acompanhamento fisioterapêutico e controle rigoroso pela equipe do Centro de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário São José (CEM-HUSJ). Confirmou-se elevação do GH após o dextrosol e os exames laboratoriais mostravam aumento do IGF-1 e do GH pós-dextrosol. Iniciou-se tratamento com sandostatin LAR (uma ampola, 20 mg/mês). As outras medicações em uso eram metformina (1700 mg/dia); mantida a prednisona (5 mg/dia) e puran T<sub>4</sub> (50 µg/dia). Em 2005, novos exames de RNM da hipófise foram feitos para acompanhamento das lesões, e estas não mostraram alterações significativas quando comparadas ao exame de RNM anterior.

Em 2006, a paciente retornou ao CEM-HUSJ, em uso de sandostatin LAR (30 mg) (1 ampola/mês), prednisona (5 mg/dia) e puran T<sub>4</sub> (50 µg/dia). Os resultados de exames laboratoriais que demonstraram persistente aumento do IGF-1 (Tabela 1).

Nova RNM do encéfalo, 23/08/2007, com ênfase no estudo da sela túrcica, pode-se observar lesão expansiva intra e supra-selar, medindo 5,3 x 3,4 x 3,8 cm em seus eixos ântero-posterior, transverso e longitudinal, respectivamente. Havia extensão da massa para seio cavernoso esquerdo, com comprometimento da cisterna do ângulo ponto cerebelar ipsilateral e com compressão do mesencéfalo, ponte, giro para-hipocampal e terceiro ventrículo. A massa mantém íntima relação com a parede medial da artéria carótida direita, com deslocamento superior do quiasma óptico e do nervo trigêmeo esquerdo. Em julho de 2008, observaram-se na RNM de seguimento, presença de volumosa lesão expansiva selar, com envolvimento das mesmas estruturas vistas na última RNM, porém com medidas aumentadas, 6,5 x 4,2 x 4,6 cm nos diâmetros ântero-posteriores, látero-lateral e crânio-caudal, respectivamente. Houve, portanto um crescimento considerável da massa tumoral, apesar das medicações.

Atualmente, a paciente apresenta cefaleia ocasional e mantém amenorreia. Sua capacidade intelectual está preservada. Encontra-se em uso de sandostatin LAR (uma ampola 30 mg/mês), puran T<sub>4</sub> (75 µg/dia) e metformina (1700 mg/dia). O exame físico ainda revela aumento dos lábios, protrusão da mandíbula inferior, espaçamento entre os dentes, alargamento do nariz e aumento das extremidades. Mantém tratamento com fisioterapia, com duas sessões por semana, com objetivo de diminuir o déficit motor. Novos exames foram realizados (Tabela 1), e diante da persistência dos valores aumentados de IGF-1, a dose do sandostatin LAR foi dobrada em decorrência da evolução da paciente. Uma nova cirurgia foi discutida pela Neurologia, porém a paciente se mostrava resistente a outro procedimento cirúrgico. Estuda-se a associação medicamentosa com pegvisomanto, um novo fármaco que poderá trazer benefícios para este caso.

## DISCUSSÃO

Epidemiologicamente, o caso clínico apresentado é individualizado no que diz respeito à idade da paciente, pois o diagnóstico de acromegalia foi feito na 3ª década de vida. Um estudo que utilizou 36 pacientes acromegálicos obteve 10,1% de incidência nessa faixa etária. A sintomatologia apresentada ao diagnóstico foi típica e a evolução insidiosa.

O achado na RNM de crânio foi sugestivo de macroadenoma invasivo com compressão do quiasma ótico, fato que justificou o tratamento cirúrgico como primeira escolha. A cirurgia é considerada o tratamento padrão-ouro<sup>9</sup>. No entanto, uma parcela significativa de pacientes não atinge a remissão nem a cura com a cirurgia isolada. A eficácia da cirurgia depende da experiência do cirurgião, do tamanho do tumor e do nível de invasão da massa tumoral. Há relatos de taxas de remissão para microadenomas de 80% a 90%, porém a remissão para macroadenomas é apenas de 50%<sup>9</sup>.

A cirurgia não é recomendada quando a lesão não pode ser identificada com exatidão. Os riscos cirúrgicos, em geral, são os mesmos de qualquer cirurgia e anestesia. Insuficiência hipofisária pós-operatória (5% a 20%), Diabetes *Insípida* permanente (2% a 8%) e vazamento de líquido cefalorraquidiano (2%) podem surgir depois da cirurgia<sup>10</sup>. A literatura preconiza a radioterapia adjuvante para casos de ressecção parcial do tumor na tentativa de reduzir o efeito compressivo da massa tumoral restante.

A radioterapia controla o crescimento da massa tumoral de forma eficaz em 76% a 97% dos pacientes acromegálicos, porém a maioria deles apresenta normalização dos parâmetros bioquímicos séricos, 38% a 70% dos casos<sup>11</sup>. Em metanálise de 13 estudos, o IGF-1 normalizou-se em apenas 36% dos pacientes com acromegalia durante 5 a 14 anos de seguimento<sup>9</sup>. O controle inadequado da doença e os efeitos colaterais limitam a radioterapia, principalmente em relação a irradiação externa convencional. O sucesso seu depende da imobilização adequada da cabeça do paciente, plano neuroradiológico, número de irradiações no tumor e modo de fracionar a dose a ser aplicada. Espera-se uma redução de 30%-50% no GH nos dois primeiros anos com a radioterapia, tornando-se mais lenta nos anos subsequentes<sup>7</sup>.

De 30% a 50% dos pacientes após cinco anos de radioterapia convencional desenvolvem nova disfunção da hipófise anterior, principalmente na secreção de gonadotrofinas<sup>9</sup>. Estudo mostra que a taxa de mortalidade é aumentada nos pacientes acromegálicos submetidos à radioterapia, o que restringe essa terapia apenas para casos de insucesso cirúrgico ou medicamentoso<sup>9</sup>. O desenvolvimento de radioterapia esteriotóxica representa um avanço na aceitabilidade do paciente já que a dose total é emitida em uma sessão, em oposição à radioterapia convencional com dose total fracionada em 30 sessões<sup>9</sup>.

A radioterapia esteriotóxica quantifica a radiação necrotizante com alta precisão, sendo os tecidos adjacentes pouco irradiados, fato que diminui os efeitos colaterais. Um estudo em pacientes com resposta incompleta à cirurgia e à radioterapia convencional e resistência ao uso de medicação, evidenciou que a maioria dos pacientes possuía adenoma extra-selar expandido. Após o procedimento radioterápico esteriotóxico houve redução dos níveis séricos GH e IGF-1 em todos os pacientes e em quase 50% deles houve redução da massa tumoral<sup>7</sup>.

O serviço de neurologia do Hospital São Francisco optou pela conduta de acrescentar ao tratamento da paciente um fármaco agonista dopaminérgico, no caso a bromocriptina (2,5 mg/dia). Em metanálise de 31 estudos da bromocriptina revelou que apenas 10% dos pacientes tiveram a normalização do IGF-1. A eficácia dos agonistas dopaminérgicos é melhor nos tumores co-secretores de prolactina, com PRL maior que 100 µg e PRL maior que

200 µg para micro e macroadenomas, respectivamente. No maior estudo já realizado, a cabergolina (outro agonista dopaminérgico) normalizou os níveis séricos de IGF-1 em aproximadamente 50% dos pacientes acromegálicos com co-secreção tumoral de prolactina; e em 35% dos pacientes com secreção de GH isolado. Houve regressão tumoral na proporção de 20% a 50% em 13 dos 21 pacientes. Entende-se, então, que o papel dessa classe de medicamentos é adjuvante nos pacientes com adenomas de secreção pura de GH<sup>7</sup>.

Sob cuidados da equipe do CEM-HUSJ, foi iniciado tratamento da paciente com octreotida LAR (sandostatin LAR), uma ampola por mês de 20 mg e metformina 1700 mg/dia. O octreotida é um análogo de somatostatina, assim como o lanreotida, e ambos são de longa atuação. Essa classe de medicamentos é referência no tratamento medicamentoso da acromegalia. Ao agonizar a ação da somatostatina endógena, esses fármacos reduzem a secreção de GH pela hipófise anterior através da sua ligação com os receptores da somatostatina, os quais cinco tipos foram identificados (SSTR 1-5). O octreotida tem 30% mais afinidade com o SSTR2 e 63 % mais com SSTR5 do que o lanreotida<sup>8</sup>.

Os análogos da somatostatina apresentam bons resultados no controle do excesso de GH e IGF-1 e na redução do tamanho do tumor. Um estudo com 29 acromegálicos, em uso de análogos de somatostatina, mostrou redução da massa tumoral de pelo menos 20% em 72% dos pacientes estudados após quatro anos de acompanhamento; além do controle do GH (menor que 2 µg) em 70% dos pacientes; do IGF-1 em 67%; e de ambos, em 58% dos pacientes. Foram avaliados os efeitos de um tratamento prolongado com octreotida LAR nos níveis de GH e IGF-1 e no tamanho do tumor. De acordo com um critério atualizado de cura para acromegalia, níveis seguros de GH foram alcançados em 72% dos pacientes e a normalização do IGF-1 em 75%. Além disso, observou-se que no pré-operatório os análogos da somatostatina melhoram o resultado para tumores com limitada invasividade<sup>8</sup>.

O octreotida de longa duração apresenta perfil farmacocinético estável e previsível menos variável do que o lanreotida SR. Ao comparar a eficácia do tratamento com octreotida LAR com aquela observada durante um pré-tratamento com lanreotida SR num número grande de acromegálicos, verificou-se que o octreotida (20 mg/mês), foi mais efetivo do que o lanreotida SR (30 mg), 2-3 vezes/mês, na redução do GH e do IGF-1<sup>8</sup>. Estudo analisou 25 pacientes que suspenderam o tratamento com octreotida LAR (20-40 mg/4 semanas por no mínimo 6 meses) e mudaram para lanreotida autogel, por via subcutânea (SC) (90 mg/4 semanas). Apesar do lanreotida autogel se mostrar mais eficaz na diminuição dos níveis de GH/IGF-1, foi necessária maior dosagem para alcançar os resultados do octreotida LAR<sup>8</sup>. Foi comparado o uso de lanreotida (30 mg, SC) e o lanreotida autogel, e encontrou-se diminuição similar do GH e normalização maior do IGF-1 no uso do lanreotida autogel<sup>8</sup>. Foi observado diminuição dos tumores com o tratamento com octreotida em relação às demais terapias adjuvantes, assim como maior eficácia na diminuição do GH e normalização do IGF-1 pelo octreotida LAR do que o lanreotida SR<sup>8</sup>.

Os análogos de somatostatina melhoram a sensibilidade dos receptores celulares ao hormônio insulina. Entretanto, fisiologicamente, a somatostatina, e consequentemente seus análogos,

produzem efeito inibitório direto na secreção de insulina com um balanço positivo propenso à desregulação da homeostase da glicemia. Assim, o uso de secretagogos de insulina é preferível no tratamento do acromegálico que desenvolve diabetes *mellitus* (DM) pelo uso de análogos de somatostatina aos sensibilizadores de insulina. Contudo, a tolerância à glicose permanece normal nos pacientes acromegálicos não diabéticos, enquanto os com DM em uso de insulina podem desenvolver quadros de hipoglicemia com o uso dos análogos de somatostatina<sup>8</sup>. O controle eficaz do DM, bem como da hipertensão, é obrigatório para reduzir a morbimortalidade vascular do paciente. O controle do excesso de GH e de IGF-1 geralmente melhora o metabolismo da glicose. Os análogos da somatostatina podem reduzir, precocemente, alguns sintomas da acromegalia, incluindo cefaleia, parestesias, fraqueza muscular, perspiração e aumento de partes moles, mesmo em pacientes que não foram indicados à cirurgia. Melhoraram também as comorbidades cardiorrespiratórias associadas à acromegalia, como a redução da massa do ventrículo esquerdo e melhora da apneia do sono. Esses medicamentos são geralmente bem tolerados cujos efeitos colaterais mais comuns são: sintomas gastrintestinais como diarreia e desconforto abdominal. Inicialmente cerca de 50% dos pacientes podem apresentar esses efeitos colaterais; com o tempo, em menos de 10% dos pacientes esses efeitos persistem. De 10% a 20% dos pacientes resistentes aos análogos da somatostatina podem apresentar benefício com sua associação aos agonistas dopaminérgicos<sup>6</sup>. Vale ressaltar também que havendo indicação de tratamento medicamentoso na hiperprolactinemia concomitante, porém sem resposta satisfatória ao uso isolado de cabergolina, pode-se associar um análogo da somatostatina. Nessas situações, um relato publicado no XII Simpósio Internacional de Neuroendocrinologia evidenciou que a associação de octreotida (20 mg) a cada 28 dias e cabergolina (2 mg semanais) possibilitou a normalização do IGF-1. A associação foi mais eficaz quando comparada ao tratamento isolado com 30 mg de octreotida<sup>12</sup>.

Como previsto na literatura, a equipe do CEM-HUSJ optou por introduzir um análogo da somatostatina, em doses cada vez maiores, na tentativa de normalizar os níveis séricos de IGF-1 e de reduzir a massa tumoral. A paciente não apresentou melhora nos parâmetros laboratoriais, persistindo com altos níveis de IGF-1 (Tabela 1). A metformina foi acrescida ao tratamento devido à resistência à insulina que a paciente apresentava, e não por redução dos níveis de insulina após a introdução dos análogos da somatostatina. O acompanhamento da paciente através de RNM não evidenciou redução de massa tumoral, pelo contrário, revelou discreto aumento do tumor. Diante do difícil controle da doença nesta paciente, uma nova cirurgia deve ser avaliada, porém há resistência da paciente sobre tal procedimento, fator que deve sempre ser considerado e respeitado.

Como nova alternativa de tratamento medicamentoso, o pegvisomanto tem papel importante na terapia adjuvante no tratamento dos pacientes que não são tratados efetivamente com outras opções terapêuticas. O pegvisomanto é um novo fármaco desenvolvido através de mutações na molécula de GH, impede a dimerização do receptor do GH e com isso interrompe a transdução do sinal, atuando como um antagonista do GH. Esse medicamento não inibe a produção do GH e, por consequência,

a dosagem sérica deste hormônio não serve como marcador da atividade da doença. Ao contrário dos outros tratamentos utilizados na acromegalia, entretanto, o efeito de pegvisomanto não depende dos níveis séricos do GH, nem da localização do tumor, nem da presença de receptores para somatostatina ou da sensibilidade do tumor à radioterapia<sup>12</sup>.

Com isso, os níveis de IGF-1 devem ser usados para analisar a eficácia do tratamento. Em grande estudo, multicêntrico, aleatório e controlado, o pegvisomanto normalizou o IGF-1 e melhorou os sintomas completamente em 12 semanas de forma dose-dependente. Dados em longo prazo de 160 pacientes recebendo até 18 meses de tratamento confirmaram a sua eficácia, com 97% dos pacientes atingindo um nível sérico normal de IGF-1, apesar do aumento de duas vezes nos níveis séricos de GH durante o tratamento<sup>7</sup>. Outros estudos mostraram que em pelo menos 71% dos pacientes tratados por 12 meses apenas com pegvisomanto (20 mg/dia) houve normalização dos níveis séricos de IGF-1.

Esse medicamento pode melhorar a sensibilidade à insulina, trazer benefícios cardiovasculares e osteoarticulares e reduzir os níveis lipídicos séricos<sup>13,14</sup>. Seus efeitos são rapidamente notados, uma vez que 75% ou mais da redução máxima dos níveis de IGF-1 ocorrem nas duas primeiras semanas de tratamento. O fármaco é seguro e bem tolerado, apesar de a hepatotoxicidade, com elevação dos níveis séricos das transaminases, ser a principal manifestação adversa encontrada (13,3%)<sup>15</sup>, seguida pelo eritema e lipo-hipertrofia no local de aplicação do medicamento (11%). Cefaleia e astenia estão presentes em 6%<sup>13,18</sup>. Níveis basais elevados das transaminases em no máximo três vezes o normal não contra-indicam o fármaco; ao passo que cinco vezes acima do normal contra-indica<sup>16</sup>. Não foi relacionado à redução da massa tumoral, podendo até haver seu crescimento, necessitando de periódicas avaliações com RNM da hipófise<sup>17</sup>.

Pacientes cujos níveis de IGF-1 estão anormais após cirurgia ou radioterapia e aqueles resistentes aos análogos da somatostatina são os principais indicados ao uso do fármaco. Pacientes complicados para normalizar o IGF-1 em monoterapia, ou situações de excesso de GH ou, ainda, para potencializar o pegvisomanto, a associação deste com análogos da somatostatina é preconizada<sup>14</sup>, sem riscos adicionais ao paciente. Caso haja resposta inadequada ou intolerância aos fármacos, deve-se estudar a possibilidade de realizar nova intervenção cirúrgica ou radioterapia.

O desenvolvimento de fármacos atuais tem centrado em análogos da somatostatina com maior eficácia do que os está em uso no presente momento. Mais de um terço dos pacientes com acromegalia não atingem controle bioquímico adequado com octreotida ou lanreotida. Provavelmente relacionado à variabilidade no padrão de expressão de subtipos de receptores da somatostatina pelos tumores. Novos análogos da somatostatina estão surgindo, com um amplo padrão de ativação de SST, incluindo efeitos mediados através de SST5, que também inibe a secreção de GH. Esses agentes têm o potencial de aumentar eficácia e potência pela coativação do SST biologicamente ativo controlando a secreção de GH.

BIM-23244 e SOM230 são dois novos análogos da somatostatina com alta afinidade para SST2 e SST5<sup>7</sup>. O SOM-230, um análogo ciclohexapeptídeo, é um novo mimético de SRIH expondo características distintas com respeito à sua estrutura, perfil de acoplamento ao seu receptor, efeitos inibitórios sobre GH e

IGF-1, lançamento e meia-vida longa no plasma. SOM-230 é seletivo para SSTR2, SSTR3 e SSTR5 e expõe moderada afinidade de ligação ao SSTR1. Quando comparado ao octreotida LAR e lanreotida SR, o SOM-230 tem 20-30 vezes mais afinidade ao SSTR1 e 40-100 vezes mais ao SSTR5. O SOM-230 demonstra uma das mais altas afinidades ao SSTR5 já relatadas por um análogo SRIH, o qual é duas vezes mais alto do que a medida para SRIH-14<sup>8</sup>. O andamento do desenvolvimento de análogos químicos de SSTR e capacidade de ligação a receptores de dopamina, pode aumentar a capacidade de análogos já existentes. Outro análogo, BIM-23A387 tem a habilidade de ligar e ativar os receptores SSTR2 e D2<sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

A eficácia do tratamento da acromegalia é uma particularidade para cada caso clínico. O tratamento a ser escolhido, apenas clínico/farmacológico com monoterapia ou em associação de fármacos; ou apenas cirúrgico; ou apenas radioterápico; ou a permutação entre os métodos, é idealizada como prioritário dependendo de uma série de fatores, tais como extensão da massa tumoral, características secretagógicas do tumor e resposta do paciente perante a conduta escolhida.

No caso relatado, as diversas opções terapêuticas adotadas ainda não resultaram em controle satisfatório do nível sérico do IGF-1 e nem no tamanho da massa tumoral. Uma nova intervenção cirúrgica poderia trazer benefícios, reduzindo o efeito de massa tumoral, já que o tumor continua crescendo. Entretanto, a localização e o nível de invasão inviabilizam nova reintervenção, associados à contrariedade da paciente na realização de novo procedimento. Estudos quanto à introdução do pegvisomanto também são importantes uma vez que ele pode ser a alternativa medicamentosa adicional para o controle da doença, ou até mesmo avaliar a associação de outros fármacos.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CEM-HUSJ, pela oportunidade de experiência profissional à paciente deste caso, pela disponibilidade e colaboração na sua elaboração. Agradecemos ao Dr. Levimar Araújo pelo aprendizado e preceptorial do artigo e ao Dr. Frederico Maia pelo auxílio e colaboração nos dados e estudos feitos.

## REFERÊNCIAS

- Vilar L. Endocrinologia clínica. Gigantismo e acromegalia: aspectos clínicos e terapêuticos. 4ª ed. 2009.
- Wassenaar MJ, Biermasz NR, van Duinen N, et al. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):357-65.
- Sievers C, Ising M, Pfister H, et al. Personality in patients with pituitary adenomas is characterized by increased anxiety-related traits: comparison of 70 acromegalic patients with patients with non-functioning pituitary adenomas and age- and gender-matched controls. *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):367-73.
- Casini AF, Araújo PB, Fontes R, et al. Cardiac morphology and performance alterations and analysis of determinant factors of left ventricular hypertrophy in 40 patients with agromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(1):82-90.
- Millner TH, Diamant LL. Atualização no tratamento da acromegalia. *Rev Einstein* 2004;2(4):332-9.
- Boeving A, Borba LA, Rodrigues AM, et al. Outcome of surgical treatment for acromegaly performed by a single neurosurgeon and cumulative meta-analysis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(5):884-92.
- Monson JP. Is there still a role for radiotherapy in acromegaly? *Neuroendocrinology* 2006;83(3-4):269-73.
- Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, et al. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2006;83(3-4):249-57.
- Burt MG, Ho KK. Newer options in the management of acromegaly. *Intern Med J* 2006;36(7):437-44.
- Ezzat S, Serri O, Chik CL, et al. Canadian consensus guidelines for the diagnosis and management of acromegaly. *Clin Invest Med* 2006;29(1):29-39.
- de Castro DG, Salvajoli JV, Canteras MM, et al. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(6):996-1004.
- Trainer PJ. XII Simpósio Internacional de Neuroendocrinologia. [http://www.sistemanevoso.com/pagina.php?secao=8&materia\\_id=211&materiaver=1](http://www.sistemanevoso.com/pagina.php?secao=8&materia_id=211&materiaver=1), Acesso em 15/04/2010.
- van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;358(9295):1754-9.
- Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;92(2):476-82.
- Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose, somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006;154(3):467-77.
- Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156(1):75-82.
- 17- Bula do produto SOMAVERT\* (pegvisomanto). Reg. MS nº 1.0216.0178.
- Gola M, Bonadonna S, Mazziotti G, et al. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept? *J Endocrinol Invest* 2006;29(1):86-93.
- Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342(16):1171-7.
- Melmed S. Medical progress acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355(24):2558-73.