

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Acromegalia

Octreotida, Lanreotida, Bromocriptina e Cabergolina

Portaria SAS/MS nº 471, de 23 de julho de 2002.

1. INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma desordem debilitante resultante da exposição, a longo prazo, a elevados níveis de hormônio do crescimento (GH). A incidência anual é de 3-4 casos/milhão, com prevalência de 40-90 casos/milhão. A idade média do diagnóstico é 40 a 45 anos. O risco relativo de mortalidade, em relação à população normal, é 2 a 3, sendo as principais causas de mortalidade complicações cardiovasculares e respiratórias. Tal risco é revertido com o tratamento. A principal causa da hipersecreção de GH é adenoma benigno de pituitária; no momento do diagnóstico, cerca de 75% dos pacientes apresenta macroadenomas. Outras causas muito mais raras são produção excessiva de hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) por tumor hipotalâmico e secreção ectópica de GHRH ou de GH por tumores neuroendócrinos. As manifestações clínicas são decorrentes de efeito direto do GH e também mediadas por fator de crescimento tipo insulina 1 (IGF-1) e, ocasionalmente, pela própria massa tumoral¹⁻⁴.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

E22.0 Acromegalia e gigantismo hipofisário

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Diagnóstico clínico

Por ser a apresentação clínica insidiosa, o diagnóstico comumente é retardado de 4 a 12 anos desde o início da doença¹⁻⁵. A característica clínica marcante é a desfiguração cosmética; alterações articulares, neuropatia e cardiopatia estão entre as principais manifestações sistêmicas. Os pacientes podem apresentar macrognatia, crescimento exagerado de mãos e pés, hipertrofia de tecidos moles. Outras características incluem cefaléia, hiperidrose, bócio, osteoartrite, síndrome do túnel do carpo, fadiga, distúrbios visuais, aumento do número de sinais cutâneos, hirsutismo, polipose colônica, macroglossia, apnéia do sono, sonolência, desordens reprodutivas (amenorréia, impotência, perda do libido), hipogonadismo e doenças cardiovasculares (insuficiência cardíaca, arritmias, hipertensão)¹⁻⁶. Em pacientes no período puberal, pode ocorrer crescimento estatural exagerado, levando a um quadro de gigantismo. Sintomas relacionados à massa tumoral também podem ocorrer, uma vez que a maioria dos pacientes apresenta volumosos adenomas hipofisários.

3.2. Diagnóstico laboratorial

A dosagem normal de IGF-1 descarta o diagnóstico; estando elevada, deve ser realizada a dosagem de GH após sobrecarga de glicose (75g)⁴. A supressão dos níveis de GH (inferior a 1 ng/ml por radioimunoensaio convencional ou inferior a 0,3 ng/ml nos ensaios ultra-sensíveis) descarta o diagnóstico; caso contrário, o confirma. Após a confirmação



diagnóstica, deve-se verificar a origem do aumento de secreção do GH: tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética da pituitária devem ser realizadas e, se for visualizada massa selar, confirma-se o diagnóstico de adenoma hipofisário. Raramente ocorre sela vazia. Se não forem observadas alterações selares, deve ser realizado exame de imagem do tórax e/ou abdômen em busca de fonte ectópica para a produção exagerada de GH (acromegalia extrapituitária)¹⁻⁶.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes de qualquer idade e sexo que preencherem os requisitos abaixo:

- a) confirmação diagnóstica através de:
 - dosagem de GH após sobrecarga de glicose e/ou dosagem de IGF-1;
 - exame de imagem confirmando adenoma hipofisário.
- b) refratariedade ao tratamento cirúrgico ou contra-indicação para o mesmo.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes que apresentarem qualquer uma das condições abaixo:

- colelitíase sintomática (contra-indica a utilização de análogos da somatostatina);
- hipersensibilidade conhecida a qualquer uma das medicações ou a componentes de sua formulação.

6. CASOS ESPECIAIS

- Pacientes muito sintomáticos (cefaléia ou apnéia do sono, por exemplo) podem ser incluídos no protocolo enquanto aguardam a cirurgia.
- Portadores de tumores volumosos e/ou invasivos (graus III e IV na classificação de Hardy⁷) e com risco cirúrgico significativo devido a alterações clínicas secundárias a acromegalia podem se beneficiar do pré-tratamento com análogos da somatostatina por um período de semanas antes da cirurgia na tentativa de levar a uma redução da massa tumoral e/ou de uma estabilização clínica, embora os benefícios desta conduta pareçam ser apenas a curto prazo⁸⁻¹³.

7. CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se a criação de centros de referência cadastrados pelo Gestor Estadual para avaliação diagnóstica e acompanhamento terapêutico por endocrinologistas, cuja avaliação periódica será considerada como indispensável para a dispensação dos medicamentos.

8. TRATAMENTO

Entre as opções farmacológicas disponíveis, os análogos da somatostatina apresentam maior eficácia, sendo considerados o tratamento de escolha. Alternativa com eficácia inferior a eles são os agonistas dopaminérgicos bromocriptina e cabergolina, que podem ser utilizados isolada ou conjuntamente com os primeiros, em casos de resistência²¹. A cabergolina apresenta menor incidência de efeitos adversos que a bromocriptina.

8.1. Fármacos e esquema de administração

- a) *octreotida*: 0,1-0,25 mg, por via subcutânea, 3 vezes ao dia, até um máximo de 1,5 mg/dia^{3,5,15,16}. Na preparação de liberação prolongada, iniciar com 20 mg, por via intramuscular, a cada 28 dias, aumentando a dosagem até o máximo de 40 mg/28 dias, dependendo da avaliação de GH/IGF-1. Os incrementos de dose devem ser realizados a cada 3 meses se os níveis de GH se mantiverem acima de 2,5 ng/ml^{17,18} e se persistir a elevação de IGF-1. Tal dose pode ser reduzida para 10 mg a cada 28 dias de acordo com a resposta clínico-laboratorial. A administração da preparação liberação prolongada deve ser realizada por um profissional da saúde. As doses devem ser ajustadas de acordo com a função renal.
- b) *lanreotida*: 30 mg, por via intramuscular, a cada 14 dias, podendo o intervalo entre as doses ser reduzida para 10 e posteriormente para 7 dias de acordo com a resposta terapêutica. Os incrementos de dose devem ser realizados a cada 3 meses se os níveis de GH mantiverem-se acima de 2,5 ng/ml e se a IGF-1 permanecer elevada^{3,5,17-21}.
- c) *bromocriptina*: inicia-se com 2,5 mg/dia, com aumentos gradativos a cada 3-7 dias (dose usual de 20-30 mg/dia)^{3-5,17,22,23}.

d) *cabergolina*: inicia-se com 1 mg por semana, aumentando até 3,5 mg conforme a necessidade e a tolerância do paciente^{18,24}.

8.2. Tempo de Tratamento

O tratamento deve ser mantido até obtenção da cura da moléstia, definida como redução dos níveis de GH abaixo de 1 ng/ml após teste de tolerância à glicose. Ocorre cura em cerca de 80% dos pacientes com microadenomas e em menos de 50% dos com macroadenomas submetidos a cirurgia⁴.

8.3. Radioterapia

Considerando que para os pacientes com a doença ativa após cirurgia não há perspectiva de cura com o tratamento farmacológico, pode ser indicada radioterapia sobre a hipófise associada ao tratamento farmacológico, embora hipopituitarismo e neoplasias possam advir^{6,25-28}.

9. MONITORIZAÇÃO

O benefício esperado com o tratamento é a normalização dos níveis de GH (níveis abaixo de 2,5 ng/ml por radioimunoensaio ou abaixo de 1 ng/ml por ensaios imunoradiométricos ou quimiluminescência) e de IGF-1^{4,18}, com conseqüente melhora da qualidade de vida²⁹ e dos sinais e sintomas^{4,30}. Teste de supressão do GH e dosagem IGF-1 devem ser realizados mensalmente; não havendo resposta ao tratamento após 3 meses de dose máxima, quando utilizadas preparações de depósito, ou em 1 mês, quando adotada terapia subcutânea diária, este deve ser suspenso^{5,15,18,31}. Havendo resposta, deve ser realizado acompanhamento a cada 4 meses com avaliação clínica e laboratorial.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Melmed S. Clinical manifestations of acromegaly. UpToDate 9.2 – OnLine Software.
- Melmed S. Diagnosis of acromegaly. UpToDate 9.2 – Online Software.
- Newman CB. Medical Therapy for Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(1):171-91.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85:526-29.
- Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current Treatment Guidelines for Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2646-52.
- Shimon I, Melmed S. Management of Pituitary Tumors. *Ann Intern Med* 1998;129:472-83.
- Quabbe HJ, Plöckinger U. Somatotroph Adenomas. In Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV. *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors*. Humana Press – Totowa, New Jersey. 2001 Chapter 17
- Thapar K, Laws Jr ER. Pituitary Surgery. In Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV. *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors*. Humana Press – Totowa, New Jersey. 2001 Chapter 13
- Stevens A, Beckers A. Presurgical octreotide treatment in acromegaly. *Acta Endocrinologica* 1993;129(suppl 1):18-20.
- Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, Hatfield MK, Gebarski SS, Kelch RP, et al. Preoperative Treatment of Acromegaly with Long-Acting Somatostatin Analog SMS 201-995: Shrinkage of Invasive Pituitary Macroadenomas and Improved Surgical Remission Rate. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1040-48.
- Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, et al. Effect of Octreotide Pretreatment on Surgical Outcome in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3308-14.
- Plockinger U, Reichel M, Fett U, Saeger W, Quabbe HJ. Preoperative Octreotide Treatment of Growth Hormone Secreting and Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas: Effect on Tumor Volume and Lack of Correlation with Immunohistochemistry and Somatostatin Receptor Scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1416-23.
- Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct Postoperative and Follow-Up Results of Transphenoidal Surgery in 19 Acromegalic Patients Pretreated with Octreotide Compared to Those in Untreated Matched Controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3551-55.
- Turner HE, Vadivale A, Keenan J, Wass JA. A comparison of lanreotide and octreotide LAR for treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol* 1999;51:275-80.
- Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, et al. Octreotide Treatment of Acromegaly. *Ann Intern Med* 1992;117:711-18.
- Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Drug Therapy-Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-54.
- Hunter SJ, Shaw JA, Lee KO, Wood PJ, Atkinson AB, Bevan JS. Comparison of monthly intramuscular injections of Sandostatin LAR with multiple subcutaneous injections of octreotide in the treatment of acromegaly; effects on growth hormone and other markers of growth hormone secretion. *Clin Endocrinol* 1999;50:245-51.
- Melmed S. Treatment of acromegaly. UpToDate 9.2 – Online Software.
- Morange I, De Boisvilliers F, Chanson P, Lucas B, DeWailly D, Catus F, et al. Slow Release Lanreotide Treatment in Acromegaly Patients Previously Normalized by Octreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:145-51.



20. Baldelli R, Colao A, Razzore P, Jaffrain-Rea ML, Marzullo P, Ciccarelli E, et al. Two-Year Follow-Up of Acromegalic Patients Treated with Slow Release Lanreotide (30mg). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4099-03.
21. Razzore P, Colao A, Baldelli R, Gaia D, Marzullo T P, Ferreti E, et al. Comparison of six months therapy with octreotide versus lanreotide in acromegaly patients: a retrospective study. *Clin Endocrinol* 1999;51:159-64.
22. Lamberts SWJ, Zweens M, Verschoor L, Pozo DE. A Comparison among the Growth Hormone- Lowering Effects in Acromegaly of the Somatostatin Analog SMS 201-995, Bromocriptine, and the Combination of Both Drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1619.
23. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of Acromegaly With Dopamine Agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21(3):713-35.
24. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the Treatment of Acromegaly: A Study in 64 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:374-78.
25. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Ferretti S, et al. Hormonal and Metabolic Effects of Radiotherapy in Acromegaly: Long-Term Results in 128 Patients Followed in a Single Center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3779-85.
26. Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M, et al. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ* 1992;304:1343-6.
27. Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, Roth J. Radiation Therapy of Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:693-712.
28. Thalassinos NC, Tsagarakis S, Ioannides G, Tzavara I, Papavasiliou C. Megavoltage pituitary irradiation lowers but seldom leads to safe GH in acromegaly: a long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol* 1998;138:160-63.
29. Sonino N, Scarpa E, Paoletta A, Fallo F, Boscaro M. Slow-Release Lanreotide Treatment in Acromegaly: Effects on Quality of Life. *Psychother Psychosom* 1999;68:165-67.
30. Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ. Rapid Reduction of Left Ventricular Hypertrophy in Acromegaly after Suppression of Growth Hormone Hypersecretion. *Ann Intern Med* 1992;117:719-26.
31. Chanson P. Predicting the effects of long-term medical treatment in acromegaly. At what cost? For what benefits? *Eur J Endocrinol* 1997;136:359-61.