



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 199, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2013(*)

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a acromegalia no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 5, de 12 de dezembro de 2011; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Acromegalia.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da acromegalia, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da acromegalia.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 471, de 23 de julho de 2002, publicada no Diário Oficial da União nº 141, de 24 de julho de 2002, seção 1, página 130.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

(*)

Publicado no Diário Oficial da União nº 39 de 27 de fevereiro de 2013, seção i, página 113.
Retificado no Diário Oficial da União nº 63 de 3 de abril de 2013, seção i, página 49.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ACROMEGALIA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane em 04/05/2011.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “*Acromegaly*” [Mesh], “*Therapeutics*” e restringindo-se para ensaios clínicos randomizados e meta-análises, sem restrição de data ou idioma, em humanos, identificaram-se 32 estudos. Desses, foram desconsiderados os artigos sobre tratamento cirúrgico da acromegalia e sobre reposição de GH após tratamento da acromegalia e os observacionais, sem grupo controle e sem desfechos clínicos ou laboratoriais descritos, restando 13 estudos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos “*Acromegaly*” e “*Treatment*” e restringindo-se para ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises, sem restrição de data ou idioma, resultaram 79 estudos. Cinco deles que não haviam sido encontrados no Medline foram considerados para elaboração deste Protocolo.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se o termo “*Acromegaly*” para busca de revisões sistemáticas, foram encontradas 3 revisões completas, sendo que nenhuma delas se referia ao tratamento da acromegalia, e 3 protocolos de revisões a serem realizadas, uma das quais se refere ao tratamento medicamentoso da acromegalia, mas ainda não apresenta resultados.

Foram também consultados consensos de sociedades internacionais e nacional, livros-texto de Endocrinologia e base de dados *UpToDate*, versão 19.2. Todas as fontes utilizadas tiveram suas referências revisadas na tentativa de se obterem outros estudos relevantes.

A fim de atualização deste Protocolo, nova busca foi realizada na base de dados Medline/Pubmed em 29/10/2012, utilizando-se os mesmos termos e limites. Seis novos artigos foram encontrados, porém nenhum deles foi considerado para a elaboração do texto, por não preencherem os critérios de inclusão da busca anterior. Da mesma forma e na mesma data, uma nova busca na base de dados Cochrane foi realizada, mas não foram encontradas revisões sistemáticas para inclusão neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença crônica e insidiosa. Em aproximadamente 98% dos casos, é causada por adenomas hipofisários secretores do hormônio de crescimento (GH) – os somatotropinomas. Nesses casos, a doença pode ser esporádica ou familiar. Em cerca de 2%, é causada pela hipersecreção eutópica ou ectópica do hormônio

liberador de GH (GHRH) e, muito raramente, pela secreção ectópica de GH. O excesso de GH estimula a secreção hepática de *insulin-like growth factor-I* (IGF-1), que causa a maioria das manifestações clínicas da acromegalia (1, 2).

Os tumores hipofisários produtores de GH se originam de uma proliferação clonal benigna dos somatotrofos (células produtoras de GH localizadas na hipófise anterior), envolvendo mecanismos genéticos, hormonais e de sinalização intracelular. O pico de incidência da acromegalia ocorre entre os 30 e 50 anos; pacientes mais jovens em geral exibem tumores mais agressivos. Em relação ao tamanho, classificam-se como microadenomas (com menos de 1 cm) ou macroadenomas (com 1 cm ou mais), sendo que mais de 70% dos tumores causadores de acromegalia são do segundo tipo (1, 2). Os tumores hipofisários exibem grande heterogeneidade de comportamento biológico, podendo apresentar pelo menos 5 subtipos, de acordo com sua estrutura à microscopia eletrônica (3). A resposta às diversas modalidades terapêuticas parece depender dessa heterogeneidade e da presença ou interação com receptores específicos dopaminérgicos e somatostatinérgicos e seus diversos subtipos (3-6).

Além das manifestações clínicas e complicações, existem evidências de aumento da mortalidade de pacientes com acromegalia (7). A mortalidade tem sido associada à doença não controlada, demonstrada pelos níveis de GH e IGF-1 e pela presença de hipertensão arterial (8).

Doença incomum, a incidência de acromegalia é de aproximadamente 3 casos por milhão de pessoas por ano em estudos conduzidos na Europa e nos Estados Unidos (1). Em estudos realizados na Europa, a prevalência varia de 40 a 70 casos por milhão de habitantes (9-13). Não foram encontrados levantamentos epidemiológicos no Brasil.

O tratamento pode ser cirúrgico, radioterápico ou medicamentoso. É chamado primário o primeiro tratamento utilizado (em geral com intuito de controlar a doença em longo prazo). O tratamento secundário tem por objetivo controlar a doença nos pacientes não compensados após a realização do tratamento primário.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E22.0 Acromegalia e gigantismo hipofisário

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de acromegalia é feito pela suspeita clínica, por comprovação de excesso hormonal em exames laboratoriais e por exames de imagem para determinação da causa de excesso de GH (14-16).

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Por ser uma doença insidiosa, o atraso no diagnóstico em geral é de 7 a 10 anos. Os sintomas da acromegalia podem decorrer do próprio tumor hipofisário produtor de

GH, como defeitos visuais, paralisia de nervos cranianos (por invasão de seio cavernoso) e cefaleia, ou resultar do excesso de GH e de IGF-1 (1, 2).

O excesso de GH pode se manifestar por sinais clínicos de crescimento excessivo (macrognatia, crescimento de pés e mãos, hipertrofia de tecidos moles, macroglossia), por complicações musculoesqueléticas (artralgias, síndrome do túnel do carpo, miopatia) e por complicações sistêmicas, como hipertensão arterial sistêmica (em até 30% dos pacientes) e ainda diabetes melito, cardiopatia, hipertrofia de ventrículo esquerdo e apneia do sono. Em pacientes jovens que ainda não tiveram o fechamento da cartilagem de crescimento, há registro de crescimento estatural exagerado e gigantismo (1, 2, 17). Além disso, alguns estudos retrospectivos demonstraram aumento da incidência de neoplasia, especialmente de cólon, porém tal associação permanece controversa (18, 19).

Um grupo significativo de pacientes pode apresentar sintomas e sinais decorrentes da hiperprolactinemia, tais como alterações menstruais e galactorreia no sexo feminino, e impotência, sintomas de hipogonadismo e galactorreia no sexo masculino (20), o que muitas vezes leva ao diagnóstico do distúrbio.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A maioria dos pacientes com acromegalia apresenta níveis elevados de GH e IGF-1. A comprovação desse excesso hormonal é imprescindível para o diagnóstico e deve ser feita pela dosagem de níveis séricos basais de IGF-1 e de GH após sobrecarga de glicose (14-16).

A dosagem dos níveis séricos de IGF-1 é o melhor teste inicial para o diagnóstico, estando os níveis elevados na maioria dos pacientes. Os valores de referência variam de acordo com a idade e com os métodos de dosagem utilizados; os resultados, portanto, devem ser avaliados levando-se em conta essas variações, com os valores normais sendo fornecidos pelo laboratório (1, 14). Por tais razões, é importante que, durante o tratamento e a monitorização da doença, sejam utilizados os mesmos métodos de dosagem dos níveis séricos de GH e IGF-1.

A avaliação laboratorial inicia com a dosagem de IGF-1 e, após, com a do nível sérico de GH. A secreção de GH em indivíduos normais é pulsátil e estimulada por diversos fatores. Além disso, a concentração sérica de GH pode ser alterada por várias doenças, como diabetes melito descompensado, doenças hepáticas e desnutrição. Assim sendo, a dosagem isolada de GH tem pouca utilidade diagnóstica, pois valores elevados são encontrados em indivíduos normais em resposta a estímulos fisiológicos ou em indivíduos com outras doenças que tenham ocasionado sua elevação (1). Entretanto, um valor muito baixo de GH (abaixo de 0,4 ng/ml) exclui o diagnóstico de acromegalia, especialmente se associado a nível sérico de IGF-1 normal (2, 14).

A dosagem de GH após sobrecarga de glicose é um teste laboratorial dinâmico

que permite a demonstração da não supressão da secreção de GH. O teste é feito com dosagens de GH antes e 30, 60, 90 e 120 minutos após o paciente receber 75 g de glicose por via oral. Em pacientes normais, os níveis de GH caem para níveis abaixo de 0,4 ng/ml em pelo menos uma das dosagens, sendo esse o ponto de corte para caracterizar não supressão (20-23). Pacientes com diagnóstico de diabetes melito não devem ser submetidos à sobrecarga de glicose. Para eles, o valor basal de GH e o mesmo ponto de corte de 0,4 ng/ml devem ser adotados para caracterizar a não supressão.

A dosagem do nível sérico de IGF-1 e o teste de supressão de GH após sobrecarga de glicose são também empregados para avaliação de resposta ao tratamento.

Outro exame laboratorial importante é a glicose de jejum, pela elevada prevalência de diabetes melito nos pacientes com acromegalia. A função adeno-hipofisária deve ser avaliada por meio dos níveis séricos dos seguintes hormônios: cortisol, TSH, T4 livre, prolactina, LH, FSH e testosterona total (em homens). Nas mulheres, a determinação dos ciclos menstruais é suficiente para avaliação gonadal (14-16).

4.3 DIAGNÓSTICO POR EXAMES DE IMAGEM

Os exames de imagem permitem determinar a origem do excesso de GH. Como a principal causa de acromegalia (cerca de 98% dos casos) é um tumor hipofisário produtor de GH, todos os pacientes devem ser submetidos a ressonância magnética (RM) de sela túrcica. Os pacientes com contraindicação a esse exame devem realizar tomografia computadorizada (TC) de sela túrcica. Nos raros casos com diagnóstico clínico e laboratorial de acromegalia com RM ou TC de sela túrcica sem evidência de adenoma, tumores ectópicos produtores de GH ou de GHRH devem ser pesquisados. Para isso, o paciente deve ser submetido a TC de tórax e de abdômen (1).

4.4 OUTROS EXAMES

Para avaliação das complicações decorrentes da acromegalia, recomenda-se a realização, em todos os pacientes, de ecocardiografia, avaliação de distúrbios do sono e, devido a relatos de aumento da incidência de neoplasia de cólon em alguns estudos, colonoscopia (1,15). Além disso, pacientes com tumores hipofisários que à RM apresentem contato com o nervo óptico ou tenham queixas visuais devem ser submetidos a exame oftalmológico com realização de campimetria visual.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos neste Protocolo todos os pacientes com diagnóstico de acromegalia confirmado por manifestações clínicas e comprovação laboratorial de excesso hormonal (elevação de IGF-1 e de GH). Exames de imagem (RM ou TC) também são obrigatórios para identificação da causa da doença.

Para análogos da somatostatina

Para o tratamento primário com análogos da somatostatina, o paciente deve ter contraindicação ao tratamento cirúrgico e não apresentar sintomas compressivos secundários ao tumor.

Para o tratamento secundário, são elegíveis os pacientes que, após 3-6 meses do procedimento cirúrgico, não apresentarem critérios de controle da doença e aqueles que foram submetidos à radioterapia, mas ainda sem controle da doença.

Para cabergolina

O tratamento primário com cabergolina não é preconizado neste Protocolo.

Para o tratamento secundário, são elegíveis os pacientes que, após 3-6 meses de uso regular de análogos de somatostatina, não apresentarem critérios de controle da doença, caso em que devem ser associados estes medicamentos, ou não tolerarem os análogos da somatostatina.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos todos os pacientes com intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Pacientes com acromegalia devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita a avaliação diagnóstica, o tratamento, o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

8 TRATAMENTO

O tratamento da acromegalia pode envolver procedimentos cirúrgicos, radioterapia e terapia medicamentosa. Para esta última, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: agonistas da dopamina, análogos da somatostatina e antagonistas do receptor de GH. Para a atuação das duas primeiras classes, é necessária a presença de receptores funcionais específicos no adenoma hipofisário secretor de GH; já a ação do antagonista do receptor de GH independe das características moleculares do adenoma, pois atua bloqueando a ação do GH em nível periférico (20).

Neste Protocolo, incluem-se as duas primeiras classes: agonistas da dopamina (cabergolina) e análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida). O antagonista do receptor de GH (pegvisomanto) não é incluído em decorrência da limitação de dados

que demonstrem a efetividade e a segurança do medicamento por períodos mais prolongados e, também, por uma relação de custo-efetividade bastante desfavorável.

A acromegalia deve ser monitorizada não só para o controle dos sintomas, mas também para a diminuição da mortalidade. Além do tratamento da doença, os pacientes também devem receber tratamento para as complicações decorrentes, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e doenças cardíacas.

Cirurgia

Na maioria dos casos, o tratamento primário da acromegalia é cirúrgico (14, 15, 20). A remoção completa do tumor secretor de GH resulta em resolução bioquímica e melhora das alterações clínicas. O tratamento cirúrgico pode levar à cura, sendo, por isso, o tratamento de escolha em pacientes com microadenomas, macroadenomas não invasivos e tumores que provocam sintomas compressivos. O resultado do tratamento cirúrgico depende de diversos fatores, tais como critérios anatômicos do tumor e experiência do cirurgião. Em pacientes com microadenomas, a taxa de sucesso (normalização do IGF-1) descrita na literatura é de 75%-95%; em pacientes com macroadenomas não invasivos, a taxa é de 40%-68% (15, 24). Três estudos retrospectivos com 31, 28 e 58 pacientes (25-27), realizados no Brasil, mostraram taxas de remissão bioquímica (dosagem de IGF-1 dentro dos níveis normais para sexo e idade e nadir de GH após sobrecarga de glicose abaixo de 1 ng/ml) de 16%, 35,5% e 70,7%, respectivamente.

Para tumores com extensão para seio cavernoso ou outras características de maior invasão, o tratamento cirúrgico não resultará em cura. Apesar da baixa probabilidade de cura, os pacientes podem se beneficiar do tratamento cirúrgico pela melhor resposta a outras terapias posteriores (28, 29).

As principais complicações relacionadas ao tratamento cirúrgico são fístula liquórica, infecções (meningite e sinusite), hipopituitarismo e diabetes insípido. A taxa de mortalidade da cirurgia transesfenoidal, quando realizada por neurocirurgiões com experiência no procedimento, é inferior a 1% (15).

O tratamento pré-operatório com análogos da somatostatina não é preconizado neste Protocolo.

Radioterapia

A radioterapia é considerada terapia de terceira ou, no máximo, de segunda linha. Em geral, é utilizada nos pacientes que não atingiram controle da doença após os tratamentos cirúrgico e medicamentoso, bem como nos portadores de tumores de comportamento mais invasivo e agressivo (20).

O controle da doença com radioterapia, definido pela normalização de GH e IGF-1, ocorre em 50%-60% dos pacientes em 5-10 anos e em 65%-87% dos pacientes em 15 anos, demonstrando a dependência do tempo para o efeito completo da radiação. Já o controle do crescimento do tumor ocorre em 90%-100% dos casos logo após o tratamento (30-33).

As principais complicações da radioterapia são hipopituitarismo, defeitos visuais, tumores secundários, eventos cerebrovasculares e possivelmente alterações neurocognitivas em longo prazo (1).

Análogos da somatostatina

Os análogos da somatostatina são os principais medicamentos usados no tratamento da acromegalia e agem pela estimulação do receptor da somatostatina. Dessa maneira, eles diminuem a secreção de GH e a proliferação dos somatotrofos (1).

As octreotida e lanreotida são os dois análogos da somatostatina, incluídos neste Protocolo, disponíveis em formulações de curta e longa duração, sendo este último o mais utilizado atualmente na prática clínica. A formulação de curta duração da octreotida é frequentemente empregada para avaliar a tolerabilidade do paciente ao medicamento, antes de iniciar o uso da formulação de longa duração.

No Brasil, atualmente, as formas de longa duração disponíveis são octreotida LAR (long acting release) e lanreotida autogel. A primeira propicia níveis plasmáticos efetivos por aproximadamente 28 dias após injeção intramuscular única. A segunda é uma preparação aquosa da lanreotida de liberação prolongada e é administrada por injeção subcutânea uma vez a cada 28-56 dias (15, 20).

Os estudos que avaliaram a eficácia desses medicamentos mostram grandes variações nos seus resultados, podendo chegar a taxas de resposta de 70%. Tal variação provavelmente decorre dos diferentes critérios utilizados na seleção dos pacientes. Um possível viés dos estudos que apresentaram taxas mais elevadas de resposta é a seleção de pacientes respondedores e sem efeitos adversos na fase *run in* (15, 34). Em pacientes não selecionados, a taxa de resposta cai para cerca de 40% (35). Além da resposta bioquímica, em cerca de 75% dos pacientes há diminuição de mais de 20% (em média 50%) do tumor produtor de GH (36).

Existem estudos sobre o uso desses medicamentos como tratamento primário, tratamento prévio à cirurgia e tratamento secundário (após a cirurgia).

Tratamento primário

Somente um ensaio clínico randomizado avaliou o tratamento com análogos da somatostatina em comparação com o tratamento cirúrgico (37). Cento e quatro pacientes com diagnóstico recente de acromegalia e sem tratamento prévio foram randomizados para cirurgia transesfenoidal ou para tratamento com octreotida de liberação prolongada. O estudo tinha desenho aberto, e o desfecho primário foi definido como “sucesso no tratamento”, dividido em “sucesso total” (IGF-1 dentro do valor normal para idade e sexo e GH médio abaixo ou igual a 2,5 mcg/l) e “sucesso parcial” (IGF-1 dentro do valor normal ou queda de 50% em relação ao basal e GH médio entre 2,5-5,0 mcg/l; ou IGF-1 dentro do valor normal ou queda de 50% em relação ao basal e GH médio abaixo ou igual 2,5 mcg/l). Os pacientes foram acompanhados por 48 semanas, e a resposta foi avaliada nas semanas 12, 24 e 48. Os pacientes do grupo octreotida de liberação prolongada que não apresentavam resposta poderiam ser submetidos à cirurgia na semana 24, e os do grupo cirurgia também poderiam iniciar octreotida de liberação prolongada na semana 12. Os resultados demonstraram uma taxa de “sucesso no

tratamento” na semana 24 maior para cirurgia (49% vs 25%, $p = 0,047$) e igual na semana 48 (39% vs 28%), tendo os autores concluído que o tratamento medicamentoso não difere do cirúrgico. O estudo apresenta diversas limitações que dificultam sua interpretação: não descrição das características basais dos pacientes randomizados e dos perdidos ao longo do estudo, uso de um desfecho com pouca significância clínica (incluindo pacientes controlados e não controlados como “sucesso no tratamento”) e comparação na semana 48 (quando os pacientes poderiam já ter sido submetidos ao tratamento do grupo comparador). Com isso, usando-se os dados da semana 24 e considerando-se somente os pacientes com “sucesso total ao tratamento”, a cirurgia mostrou-se superior ao tratamento medicamentoso (48,8% vs 25%, $p = 0,04$) (38).

As demais evidências para a indicação de uso dos análogos da somatostatina são derivadas de estudos observacionais potencialmente enviesados por seleção de pacientes respondedores e sem efeitos adversos na fase de *run in* (34, 39). Além disso, a maioria dos estudos tem desenho aberto e não dispõe de grupo comparador.

Conforme exposto anteriormente e em virtude da fragilidade das evidências disponíveis para o tratamento primário da acromegalia com análogos da somatostatina, esta conduta dever ser reservada para os pacientes com contraindicação ao tratamento cirúrgico e sem sintomas compressivos secundários ao tumor.

Tratamento prévio à cirurgia

O tratamento prévio à cirurgia com análogos da somatostatina foi avaliado por diversos estudos com resultados divergentes. Para a elaboração deste Protocolo foram utilizados somente trabalhos prospectivos e que apresentassem grupo controle (40-44).

O primeiro estudo (40), um ensaio clínico não randomizado, avaliou 24 pacientes com diagnóstico recente de acromegalia. Os pacientes com contraindicação ou que não aceitavam usar octreotida como pré-tratamento serviram de grupo controle (13 pacientes) e os demais utilizaram octreotida por 12 semanas. O desfecho primário foi remissão da doença, definida como normalização dos níveis séricos de IGF-1 e nadir de GH abaixo de 1 mcg/l após sobrecarga de glicose. Os dois grupos não mostraram diferenças quando avaliados após o tratamento cirúrgico em relação a este desfecho (55% no grupo que recebeu octreotida vs 69% no grupo controle, $p > 0,05$).

Um estudo semelhante, também com delineamento não randomizado, avaliou 19 pacientes com acromegalia tratados com octreotida por via subcutânea e 19 controles pareados para gravidade da doença (41). Não houve diferença em relação a taxas de remissão quando considerados os níveis de IGF-1, GH basal ou GH após teste de tolerância à glicose. Além disso, não foram observadas diferenças em relação a complicações cirúrgicas.

Em um ensaio clínico randomizado, 82 pacientes recentemente diagnosticados foram avaliados para inclusão no estudo, tendo 32 sido randomizados para tratamento com octreotida e 30 para tratamento cirúrgico direto. O desfecho primário mais uma vez foi cura da acromegalia, definida como normalização dos níveis séricos de IGF-1 e nadir de GH abaixo de 1 mcg/l após sobrecarga de glicose, avaliada 3 meses depois do tratamento cirúrgico. Quando utilizados os dois critérios (IGF-1 e nadir de GH), novamente não houve diferença entre os grupos em relação à taxa de cura (35% no

grupo que recebeu octreotida vs 23% no grupo controle, $p = 0,4$) (42).

Outro estudo prospectivo e randomizado avaliou o tratamento com octreotida LAR em macroadenomas invasivos: 19 pacientes foram randomizados para receber o medicamento por 3 meses e 20 foram randomizados para cirurgia, todos operados pelo mesmo cirurgião. Quando avaliadas, as taxas de cura (baseadas em normalização de IGF-1 e GH) foram maiores no grupo que recebeu tratamento no terceiro e no sexto mês após a intervenção (31,6 vs 5%, $p = 0,04$ e 42,1% vs 10%, $p = 0,03$, respectivamente), mas este benefício foi perdido com o seguimento em longo prazo (31,6% vs 10%, $p = 0,13$) (43).

Em um terceiro ensaio clínico randomizado, o medicamento empregado para tratamento pré-operatório foi lanreotida, utilizada por 16 semanas antes da cirurgia. Quarenta e nove pacientes foram randomizados para receber tratamento e 49 submetidos a tratamento cirúrgico. A taxa de cura (mais uma vez definida como normalização de IGF-1 e GH) foi de 38,8% no grupo tratado e de 18,4% no grupo randomizado diretamente para cirurgia, após 4 meses do tratamento ($p = 0,025$). Apesar do resultado positivo, o estudo apresenta algumas limitações, como o pequeno número de pacientes e perdas de seguimento (44).

Com base nas evidências, o tratamento prévio à cirurgia com análogos da somatostatina não é recomendado para os pacientes com acromegalia.

Tratamento secundário

A indicação com melhor embasamento na literatura para o uso dos fármacos é para pacientes que não responderam ao tratamento cirúrgico. Nos submetidos à radioterapia, os fármacos também têm indicação no período em que o tratamento radioterápico ainda não controlou a doença.

Um dos primeiros estudos com delineamento adequado foi conduzido por Ezzat e colaboradores em 1992 (45). Esse ensaio clínico randomizado duplo-cego incluiu 115 pacientes, dos quais 70% apresentavam doença persistente após tratamento cirúrgico ou radioterápico. Os pacientes do grupo intervenção receberam octreotida subcutânea na dose de 50 mcg de 8/8 horas por uma semana, aumentada posteriormente para 100 mcg de 8/8 horas por mais 3 semanas. O grupo controle recebeu placebo com as mesmas características. Durante o estudo, todos os pacientes tinham a resposta à terapia avaliada com medidas de GH e IGF-1 em diversos momentos (0, 2 e 4 semanas de tratamento e 4 semanas após o término). Finda essa fase, 104 pacientes foram randomizados para receber duas doses diferentes de octreotida, 100 ou 250 mcg de 8/8 horas por 6 meses. Novamente os pacientes tiveram as respostas avaliadas em diversos momentos (0, 3 e 6 meses de tratamento e 1 mês após o término). O estudo demonstrou que os pacientes do grupo octreotida, quando comparados com os do grupo placebo, apresentaram redução dos níveis de GH e IGF-1. O benefício foi evidenciado 2 semanas após o início do tratamento e perdido com sua interrupção. Na segunda fase do estudo, 68% e 55% dos pacientes apresentaram níveis normais de IGF-1, nos grupos dose baixa e dose alta, respectivamente. Novamente, o benefício foi perdido com a suspensão do tratamento. Além disso, o tratamento foi relacionado com melhora de sinais e sintomas.

Uma meta-análise analisou a eficácia dos medicamentos em relação ao controle da

doença (46). Foram incluídos somente estudos prospectivos, com mais de 5 pacientes, com pelo menos 3 meses de tratamento e que apresentassem dados de GH/IGF-1 ou taxas de resposta. No total foram incluídos 12 estudos com 612 pacientes nos quais foi avaliado o uso de octreotida de liberação prolongada e 19 estudos com 914 pacientes que usaram lanreotida LAR como terapia secundária. Do total de pacientes, 424 dos 612 tratados com octreotida (69,3%) e 283 dos 914 tratados com lanreotida (31%) foram incluídos em estudos que tinham como critério de seleção ter respondido ao tratamento previamente. Além disso, somente um deles era cego. A duração média dos estudos foi de 15,5 meses para ambos os fármacos (6-36 meses). No grupo como um todo (n = 612), 57% dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento quando avaliados os níveis de GH e 67% quando avaliados os níveis de IGF-1. No grupo lanreotida como um todo (n = 914), 48% dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento quando avaliados os níveis de GH e 47% quando avaliados os níveis de IGF-1. Nos pacientes tratados com octreotida selecionados pela resposta ao tratamento (n = 424), houve uma maior proporção dos que normalizaram o IGF-1, quando comparados com os do grupo não selecionado (68 vs 63%, $p < 0,05$). Nos tratados com lanreotida, os valores foram de 56% no grupo selecionado versus 42% no grupo não selecionado.

Uma segunda meta-análise analisou o efeito dos análogos da somatostatina sobre o coração dos pacientes com acromegalia (47). Foram incluídos todos os estudos que apresentassem dados de desfechos relacionados à função cardíaca, resultando em 18 trabalhos e 290 pacientes. Nenhum ensaio clínico randomizado foi incluído, e a maioria dos estudos eram séries de casos não controladas. As análises de heterogeneidade demonstraram significância para a maioria dos desfechos avaliados, limitando as conclusões. Nos pacientes que utilizaram análogos da somatostatina, houve diminuição da frequência cardíaca e do índice de massa do ventrículo esquerdo e aumento do tempo de duração do exercício. Apesar disso, essa meta-análise tem muitas limitações e seus resultados não devem servir como critério para o tratamento.

Uma terceira meta-análise verificou o efeito dos medicamentos no metabolismo da glicose (48). Foram incluídos estudos que descrevessem pelo menos 3 semanas de tratamento com análogos de somatostatina, dispusessem de dados sobre metabolismo da glicose antes e depois do uso dos fármacos e não houvessem selecionados os pacientes com base na resposta prévia ao tratamento. Foram incluídos 31 estudos na análise, totalizando 619 pacientes. A maioria deles eram séries de casos. Diversos análogos foram utilizados e o tempo de tratamento variou de 3 semanas a 96 meses. Não houve diferença quando avaliadas glicose de jejum ou hemoglobina glicosilada e houve diminuição dos níveis de insulina. Os resultados demonstraram que os medicamentos podem modificar o metabolismo glicêmico, porém com significância clínica limitada.

Na literatura científica atual, inexistem trabalhos comparando diretamente os dois medicamentos disponíveis (octreotida LAR e lanreotida autogel) por meio de ensaios clínicos randomizados duplos-cegos. No entanto, ensaios clínicos do tipo crossover e abertos resultaram em eficácia clínica comparável entre os dois medicamentos, sendo que lanreotida autogel apresenta maior facilidade de administração e possibilidade de administrações com intervalo de tempo mais prolongado em alguns pacientes (49, 50).

Agonistas da dopamina

Antes do surgimento dos análogos da somatostatina, os únicos medicamentos

disponíveis para tratamento da acromegalia eram os agonistas da dopamina - bromocriptina e cabergolina, inexistindo estudos adequados comparando os dois fármacos. O uso desses medicamentos em monoterapia tem eficácia muito limitada. Em um estudo prospectivo, não controlado, com 64 pacientes com acromegalia, cabergolina suprimiu a secreção de IGF-1 para menos de 300 mcg/l em 39% dos casos. Nos pacientes com IGF-1 acima de 750 mcg/l, a resposta foi ainda pior, com apenas 17% tendo alcançado esses níveis de IGF-1 (51).

O uso desses medicamentos como terapia aditiva em pacientes que não responderam aos análogos de somatostatina também permanece controverso. A maioria dos estudos disponíveis tem delineamento não controlado e apresenta viés de seleção, com inclusão de pacientes com tumores que também secretam prolactina. Em um estudo prospectivo, 19 pacientes com acromegalia e resistentes ao tratamento com análogos de somatostatina receberam cabergolina em tratamento adjuvante, e em 8 deles (42%) os níveis de IGF-1 foram normalizados (52).

Em recente meta-análise, não foram encontrados estudos randomizados ou controlados por placebo sobre o uso de cabergolina em pacientes com acromegalia. Em 9 estudos avaliados, a cabergolina foi utilizada em monoterapia e 34% dos pacientes alcançaram níveis normais de IGF-1, e em 5 estudos ela foi utilizada como terapia aditiva aos análogos de somatostatina, tendo 52% dos pacientes atingido níveis normais de IGF-1 (53). A falta de estudos com delineamento adequado limita os achados dessa meta-análise, bem como o uso dos medicamentos em monoterapia para tratamento de pacientes com acromegalia.

Com base nas evidências acima, o tratamento da acromegalia com agonistas da dopamina em monoterapia não é recomendado (15, 54). Nos pacientes sem resposta ao tratamento com análogos de somatostatina, esses medicamentos podem ser adicionados (55). Pela ausência de estudos, a bromocriptina não é indicada neste Protocolo.

8.1 FÁRMACOS

Octreotida: ampola de 0,1 mg/ml.

Octreotida de liberação prolongada: frasco-ampola de 10, 20 e 30 mg/ml.

Lanreotida autogel: seringa preenchida de 60, 90 e 120 mg.

Cabergolina: comprimido de 0,5 mg.

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Octreotida

Deve ser utilizada somente para testar a tolerabilidade do paciente aos análogos da somatostatina. Para isso, utiliza-se uma injeção de 100 mcg por via subcutânea.

Octreotida de liberação prolongada

Deve-se iniciar com 20 mg de 28/28 dias. A dose deve ser modificada de acordo com a resposta do paciente (baseada em níveis séricos de GH e IGF-1), devendo os ajustes ser feitos em intervalos de 3-6 meses. Nos pacientes que não apresentam resposta, a dose deve ser aumentada para 30 mg de 28/28 dias. A dose máxima é de 40 mg de 28/28 dias, podendo ser atingida nos pacientes sem resposta à dose de 30 mg. Nos casos com controle da doença, pode-se tentar a redução da dose (de 30 mg para 20 mg, por exemplo) ou o aumento do intervalo de aplicação (de 4 para 6 semanas, por exemplo). A aplicação é feita por via intramuscular.

Lanreotida autogel

Deve-se iniciar com 90 mg, 1 vez por mês. Após 3 meses, avalia-se a resposta clínica e o controle da doença por meio da dosagem dos níveis séricos de GH e IGF-1. Se os sintomas se mostrarem estáveis e os níveis hormonais normais, a dose poderá ser reduzida para 60 mg, 1 vez por mês. Se os sintomas e os níveis de IGF-1 estiverem normais, mas os níveis de GH basal estiverem acima de 1-2,5 ng/ml, a dose é mantida em 90 mg, mensalmente. Se o paciente apresentar sintomas não controlados ou níveis elevados de GH ou IGF-1, a dose deverá ser aumentada para 120 mg, 1 vez por mês (dose máxima). A aplicação é feita por via subcutânea profunda.

Cabergolina

Deve-se iniciar com 1 mg por semana por via oral, podendo ser aumentada até 3,5 mg conforme a necessidade e a tolerância do paciente. A dose deve ser modificada de acordo com a resposta do paciente (baseada em níveis séricos de GH e IGF-1), e os ajustes devem ser feitos em intervalos de 3-6 meses.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Os pacientes com acromegalia podem ter o tratamento medicamentoso suspenso dependendo das respostas clínica e laboratorial apresentadas. A suspensão do tratamento medicamentoso está indicada para os que foram submetidos à radioterapia ou a tratamento cirúrgico adicional. Os demais devem ter o tratamento medicamentoso mantido para controle da doença.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Controle da secreção de GH e IGF-1.

Controle do tumor e dos sinais e sintomas relacionados.

Melhora dos sintomas de excesso de GH e IGF-1.

Diminuição das complicações da acromegalia.

Diminuição dos sintomas relacionados ao crescimento do tumor e suas

complicações.

Diminuição da mortalidade.

9 MONITORIZAÇÃO

A avaliação da resposta ao tratamento depende da modalidade terapêutica adotada. Para avaliação da resposta ao tratamento dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, devem ser solicitadas dosagens séricas de IGF-1 e GH após sobrecarga de glicose 3-6 meses depois do procedimento. No caso de diabéticos, devem ser realizadas dosagens de IGF-1 e GH basal sem sobrecarga de glicose.

Nos pacientes em uso de análogos da somatostatina, a dosagem de GH após sobrecarga de glicose não é útil para monitorar a resposta terapêutica. Nesses casos, dosagens de IGF-1 e de GH randômico devem ser efetuadas (20).

A acromegalia será considerada controlada quando a dosagem de IGF-1 encontrar-se dentro do nível normal para sexo e idade e o nadir de GH após sobrecarga de glicose for abaixo de 1 ng/ml (1). Recentemente, foi recomendado um novo ponto de corte para o GH após sobrecarga de glicose (0,4 ng/ml) (56). Pelo maior embasamento do ponto de corte, 1 ng/ml será o nível utilizado para corresponder à cura (8). Se houver discrepância entre as dosagens de GH e IGF-1, o julgamento clínico pode ser importante.

Nos pacientes com doença controlada, esses exames devem ser repetidos de 3/3 meses no primeiro ano e, após, anualmente. Naqueles em que a doença não estiver controlada, a periodicidade dos exames deverá ser mantida no primeiro ano e, após esse período, dependerá da adição de novos tratamentos e da resposta a eles (1).

A avaliação com RM deve ser realizada 6-12 meses depois da cirurgia para acompanhamento. Após o primeiro exame de seguimento, a periodicidade da avaliação por RM vai depender da resposta do paciente ao tratamento. Quando houver sinais clínicos ou laboratoriais de recorrência, a RM deverá ser repetida (14).

Os principais efeitos adversos dos análogos da somatostatina são desconforto e cólicas abdominais, que melhoram com a manutenção do tratamento (em torno de 8-10 semanas após o início). Outra complicação descrita é o desenvolvimento de litíase biliar em até 20% dos pacientes, raramente causando colecistite. Não há necessidade de ultrassonografia de rotina para avaliação dessa complicação. Há relato de casos de desenvolvimento de pancreatite (15). Esses análogos da somatostatina também podem piorar estados hiperglicêmicos. Em pacientes que estiverem em tratamento e engravidarem, o medicamento deve ser suspenso.

Existem evidências de que o uso de cabergolina para o tratamento da doença de Parkinson pode ser relacionado ao desenvolvimento de doença valvar cardíaca. As doses, porém, são mais elevadas e o tratamento tem duração mais prolongada do que aquelas usadas para acromegalia. Em doses empregadas para tratamento de prolactinomas, não foi encontrada essa associação (57, 58).

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes com acromegalia devem manter acompanhamento por toda a vida, pela possibilidade de recidiva da doença, com avaliações clínica e laboratorial de 3/3 meses no primeiro ano e, após, anualmente. Essa periodicidade pode ser modificada de acordo com a resposta aos tratamentos e com resultados de exames laboratoriais. As comorbidades associadas (hipertensão, diabetes melito, cardiomiopatia acromegálica) também devem ser avaliadas e acompanhadas no seguimento dos pacientes.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Pacientes com acromegalia devem ser atendidos em serviços especializados em Neuroendocrinologia, preferentemente de centros de referência, para seu adequado diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-73.
2. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009;119(11):3189-202.
3. Kovacs K, Horvath E. Pathology of growth hormone-producing tumors of the human pituitary. *Semin Diagn Pathol.* 1986;3(1):18-33.
4. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6290-5.
5. Horvath E, Kovacs K. Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2006;83(3-4):161-5.
6. Neto LV, Machado Ede O, Luque RM, Taboada GF, Marcondes JB, Chimelli LM, et al. Expression analysis of dopamine receptor subtypes in normal human pituitaries, nonfunctioning pituitary adenomas and somatotropinomas, and the association between dopamine and somatostatin receptors with clinical response to octreotide-LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1931-7.
7. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4081-6.
8. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in

acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):667-74.

9. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988;223(4):327-35.

10. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999;2(1):29-41.

11. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 1990;59(1):55-62.

12. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest.* 1993;16(3):181-7.

13. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004;151(4):439-46.

14. Barkan A, Bronstein MD, Bruno OD, Cob A, Espinosa-de-los-Monteros AL, Gadelha MR, et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary.* 2010;13(2):168-75.

15. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1509-17.

16. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. [Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(2):91-105.

17. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21(3):597-614.

18. Jenkins PJ. Acromegaly and cancer. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 1:108-15.

19. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(7):505-18.

20. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. [Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011 Dec;55(9):725-6.

21. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3537-42.

22. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary.* 2003;6(4):175-80.

23. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Mendoza V, Hernandez I, et al. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Horm Res.* 2004;62(6):293-9.

24. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(3):379-87.

25. Boeving A, Borba LA, Rodrigues AM, Orichowski EB, Paz Filho GJ, Santos CM, 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.

26. Barbosa ER, Zymberg ST, Santos Rde P, Machado HR, Abucham J. [Hormonal control of pituitary adenomas by transsphenoidal surgery: results of the first five years of experience]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(1):16-28.
27. Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary.* 2010;13(1):68-77.
28. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):85-92.
29. Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, Cescato VA, Bronstein MD. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(2):310-5.
30. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary.* 2007;10(1):53-9.
31. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol.* 2009;93(3):597-601.
32. Rowland NC, Aghi MK. Radiation treatment strategies for acromegaly. *Neurosurg Focus.* 2010;29(4):E12.
33. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1992-2003.
34. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3746-56.
35. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(6):859-68.
36. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4405-10.
37. Colao A, Cappabianca P, Caron P, De Menis E, Farrall AJ, Gadelha MR, et al. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):757-68.
38. Scheffel RS, Dora JM. Critical appraisal of a randomized trial: surgery is superior to octreotide LAR in newly diagnosed patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(1):134; author reply 135-6.
39. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1397-403.
40. Kristof RA, Stoffel-Wagner B, Klingmuller D, Schramm J. Does octreotide treatment improve the surgical results of macro-adenomas in acromegaly? A randomized study. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(4):399-405.
41. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls. *J Clin Endocrinol Metab.*

1999;84(10):3551-5.

42. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):2984-90.

43. Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J.* 2010;57(12):1035-44.

44. Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, Wang DY, Zhou J, He DS, et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4):661-6.

45. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med.* 1992;117(9):711-8.

46. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4465-73.

47. Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1743-7.

48. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1500-8.

49. Ronchi CL, Boschetti M, Degli Uberti EC, Mariotti S, Grottoli S, Loli P, et al. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(4):512-9.

50. Kelly P, Maher KT, Chew SL, Monson JP, Grossman AB, Jenkins PJ. A single-center open-label study to investigate the efficacy and safety of repeated subcutaneous injections of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide. *Endocr Pract.* 2010;16(2):191-7.

51. 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(2):374-8.

52. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(2):209-15.

53. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-35.

54. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):518-23.

55. Colao A, Filippella M, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G. Combined therapy of somatostatin analogues and dopamine agonists in the treatment of pituitary tumours. *Eur J Endocrinol.* 2007;156 Suppl 1:S57-63.

56. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3141-8.

57. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, et al.

Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3348-56.

58. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary.* 2009;12(3):153-7.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
OCTREOTIDA, LANREOTIDA E CABERGOLINA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de octreotida, lanreotida e cabergolina, indicadas para o tratamento da acromegalia.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios: melhora dos sintomas e redução das complicações.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- os riscos do uso de octreotida, lanreotida e cabergolina para o bebê durante a gestação são improváveis; entretanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- efeitos adversos mais comuns da octreotida: reações locais (dor ou sensação de picada, formigamento ou queimação no local da injeção, com vermelhidão e inchaço); náuseas, vômitos, dor abdominal, gases, diarreia, fezes gordurosas; uso prolongado do medicamento: formação de cálculos (pedras) na vesícula, problemas no fígado e pâncreas;

- efeitos adversos mais comuns da lanreotida: dores de cabeça, cansaço, tonturas, diminuição dos batimentos do coração, alteração do açúcar do sangue, falta de apetite, diarreia ou fezes moles, dor de barriga, enjoos, vômitos, problemas de digestão, gases, pedras na vesícula, aumento da bilirrubina, reações no local da injeção; outros efeitos: reação alérgica na pele, queda de cabelos, agravamento do diabetes, pancreatite aguda, presença de gordura nas fezes;

- efeitos adversos mais comuns da cabergolina: náuseas, dor abdominal, dor de cabeça, tontura, dor no estômago, azia/gastrite, fraqueza e cansaço, prisão de ventre, vômitos, dor no peito, vermelhidão, depressão e câibras; raramente pode ocasionar desmaios;

- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula;

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o

tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Sim Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

octreotida

lanreotida

cabergolina

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.