

BMJ Best Practice

Acromegalia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	4
Diagnóstico	6
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	14
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	20
Novidades	28
Acompanhamento	29
Recomendações	29
Complicações	29
Prognóstico	31
Diretrizes	33
Diretrizes de diagnóstico	33
Diretrizes de tratamento	33
Recursos online	34
Nível de evidência	35
Referências	36
Imagens	43
Aviso legal	44

Resumo

- ◇ Uma doença crônica rara causada pelo excesso de secreção do hormônio do crescimento (GH), geralmente em decorrência de um adenoma somatotrófico da hipófise. Está associada ao aumento da morbidade e mortalidade precoce se não tratada corretamente.
- ◇ O diagnóstico é quase sempre tardio. O reconhecimento precoce e o tratamento apropriado são fundamentais para reduzir as complicações potencialmente debilitantes da doença.
- ◇ Deve ser rastreado em relação à presença de adenoma hipofisário, sudorese profusa, crescimento das extremidades, aspereza das características faciais e caso também haja suspeita de condições comumente associadas, como síndrome do túnel do carpo, artralgia, intolerância à glicose ou diabetes, amenorreia, hipertensão e apneia do sono.
- ◇ As modalidades cirúrgicas e farmacológicas modernas estão associadas a desfechos melhores. A normalização do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) plasmático e uma diminuição do GH plasmático para menos de 1 micrograma/L (1 nanograma/mL) levam a taxa de mortalidade a níveis normais.
- ◇ O monitoramento e tratamento de comorbidades associados à acromegalia são essenciais para a melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Definição

O termo acromegalia é derivado dos termos gregos "akros" (que significa extremidade) e "megas" (grande). Ele refere-se ao crescimento característico dos membros, que descreve um aspecto da doença. A acromegalia é uma doença crônica, progressiva e multissistêmica associada à morbidade significativa e à mortalidade elevada. Ela é causada pelo excesso de secreção do hormônio do crescimento, geralmente em decorrência de um adenoma somatotrófico da hipófise. O gigantismo ocorre com o surgimento da doença na infância (antes do fechamento epifisário).

Epidemiologia

Os adenomas hipofisários ocorrem em 15% a 20% dos sujeitos normais na autópsia em estudos radiológicos.[3] Os tumores secretores do hormônio do crescimento constituem aproximadamente 20% dos tumores hipofisários.[4] A acromegalia é uma doença rara com início insidioso, geralmente resultando em diagnóstico tardio.[5] [6] A prevalência total varia entre 2.8 e 13.7 casos por 100,000 pessoas, com uma incidência anual de 0.2 a 1.1 caso por 100,000 pessoas.[5] A acromegalia é frequentemente reconhecida em homens ou mulheres de meia idade, mas pode ocorrer em qualquer idade.[5] A doença distribui-se igualmente entre ambos os sexos.[7] [3]

Etiologia

A acromegalia é decorrente de um adenoma somatotrófico hipofisário em cerca de 95% a 99% dos casos. A prolactina é cossecretada por um tumor mamossomatotrófico ou um tumor misto lactotrófico e somatotrófico, em 25% a 30% dos casos. Em casos raros, a hiperplasia somatotrófica ocorre em pacientes com tumores neuroendócrinos (hipotalâmicos ou digestivos) que produzem excessivamente o hormônio de liberação de hormônio do crescimento (GHRH).[2] Vários estudos que examinam a inativação do cromossomo X mostraram que os adenomas hipofisários humanos são de origem monoclonal. Isso sugere que os tumores hipofisários surgem pela proliferação de células hipofisárias mutantes e únicas, nas quais as alterações genéticas promovem a velocidade de crescimento celular. Na realidade, a mutação de ativação do gene GNAS1 (o Gs-alfa da proteína G; denominado oncogene gsp) é mostrada em 30% a 40% dos adenomas somatotróficos, levando à ativação constitutiva do receptor de GHRH e à ativação subsequente da adenilil ciclase, à proliferação somatotrófica e à hipersecreção do hormônio do crescimento. Em geral, a predisposição genética a tumores hipofisários é considerada rara, mas várias mutações novas foram descobertas recentemente.

Fisiopatologia

As células hipofisárias são fisiologicamente reguladas por hormônios, fatores de transcrição e fatores de crescimento que estimulam a sua proliferação e a produção de hormônio durante toda a vida. A desregulação das vias de sinalização podem promover o crescimento do tumor. Os adenomas somatotróficos hipofisários secretam o hormônio de crescimento de forma crônica e excessiva, estimulando a produção do fator de crescimento semelhante à insulina 1, provocando a maioria das manifestações clínicas da doença.[2]

Classificação

Classificação de adenoma hipofisário

A maior parte dos médicos usa uma classificação simples, de acordo com o tamanho do tumor, (microadenomas [<10 mm de diâmetro] versus macroadenomas) e com a extensão ou a invasão (suprasselar versus parasselar).

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 47 anos de idade apresenta dor artrítica nos joelhos e quadril, inchaço no tecido mole e suor excessivo. Ele também observou um aumento progressivo das mãos e pés. Ele está em tratamento com medicamentos anti-hipertensivos há 3 anos. No exame físico, ele apresentou aspereza nas características faciais com prognatismo e bordas supraorbitais proeminentes. A língua estava aumentada e os dedos espessados. A esposa queixou-se que ele ronca com frequência. A investigação laboratorial revela uma concentração plasmática elevada do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) de 73 nanomoles/L (560 microgramas/L ou 560 nanogramas/mL) (a concentração normal para a idade é de 16 a 31 nanomoles/L [120 a 235 microgramas/L ou 120 a 235 nanogramas/mL]) e um nível basal de hormônio de crescimento plasmático de 15 microgramas/L (15 nanogramas/mL). O exame de ressonância nuclear magnética (RNM) da região da sela túrcica mostra uma massa hipofisária de 14 mm, com invasão do seio cavernoso direito.

Caso clínico #2

Uma menina de 15 anos apresenta amenorreia primária e crescimento acelerado. No exame físico, sua altura está acima do percentil 90, seu desenvolvimento puberal é avaliado no estágio 2 de Tanner e ela apresenta inchaço do tecido mole. A investigação laboratorial revela uma concentração sérica de prolactina moderadamente elevada de 1913 picomoles/L (44 microgramas/L) (a normal é de <870 picomoles/L [<20 microgramas/L]) e um nível elevado de IGF-1 de 200 nanomoles/L (1525 microgramas/L ou 1525 nanogramas/mL) (o normal para a idade é de 26 a 72 nanomoles/L [198 a 551 microgramas/L ou 198 a 551 nanogramas/mL]). A RNM da hipófise mostra uma massa de 15 mm, sem extensão parasselar.

Outras apresentações

As manifestações clínicas podem ser provocadas pelos efeitos da massa hipofisária, como cefaleias e defeitos de campo visual, ou pelas ações sistêmicas do excesso de hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), como crescimento de tecidos moles e extremidades e anormalidades metabólicas. Os pacientes com acromegalia podem apresentar intolerância à glicose ou diabetes, hipertensão, hipertrofia cardíaca ou apneia do sono.[1] Durante a infância, antes do início da fusão das epífises de ossos longos, a produção elevada de GH resulta em gigantismo e aumento da altura. Na acromegalia, não é muito frequente a manifestação de síndromes familiares, como a neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 com hiperparatireoidismo e, raramente, os tumores neuroendócrinos do trato digestivo, a síndrome de McCune-Albright com displasia fibrosa polióstótica nos ossos e o complexo de Carney com mixomas cardíacos e tumores endócrinos. Raramente, a doença está associada a tumores hipotalâmicos ou pancreáticos, secretores de hormônio liberador de GH.[2]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A acromegalia é uma doença crônica insidiosa. As alterações físicas iniciais podem passar despercebidas pelos pacientes, seus familiares ou outras pessoas próximas e pelos médicos. O diagnóstico é frequentemente feito 10 anos após o aparecimento dos sintomas e sinais iniciais (por análise retrospectiva).^[11] Quando há finalmente o diagnóstico, a aparência física do paciente já foi alterada, e as complicações metabólicas, cardiovasculares e osteoarticulares já afetaram bastante a sua qualidade de vida. O reconhecimento dos sintomas iniciais é muito importante para a melhora do prognóstico e da qualidade de vida. O diagnóstico baseia-se na confirmação bioquímica da hipersecreção do hormônio do crescimento (GH)/fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1).

Características clínicas

Deve haver um alto índice de suspeita clínica de acromegalia, quando os pacientes apresentam os sinais e sintomas a seguir.^[2]

Efeitos sistêmicos do excesso GH/IGF-1

- Alterações faciais morfológicas: bossa frontal proeminente, nariz largo, prognatismo e aumento maxilar com separação de dentes, macroglossia
[\[Fig-1\]](#)
- Alterações cutâneas e dos tecidos moles: sudorese intensa, pele oleosa, acrocórdones (marcas de pele), aumento da espessura da pele e hipertrofia de tecidos moles, síndrome do túnel do carpo
- Complicações respiratórias: ronco, apneia do sono (central e obstrutiva), obstrução das vias aéreas superiores
- Características osteoarticulares: artropatia, osteoartrite, fraturas vertebrais
- Características cardiovasculares: hipertensão, cardiomiopatia hipertrófica, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva (ICC)
- Complicações metabólicas: intolerância à glicose, diabetes mellitus
- Organomegalia: por exemplo, tireoide e próstata
- Outras: hipercalcúria
- Se a hipersecreção do GH ocorrer antes do fechamento das placas epifisárias, os pacientes terão gigantismo e aumento da altura.

Efeitos da cossecreção de prolactina

- Libido reduzida
- Infertilidade
- Amenorreia, oligomenorreia
- Galactorreia
- Disfunção erétil.

Efeito da massa tumoral

- Cefaleia
- Defeitos de campo visual
- Paralisia do nervo craniano
- Compressão do pedúnculo hipofisário: sinais e sintomas de hipopituitarismo (variam dependendo de quais hormônios estão deficientes; os principais fatores diagnósticos incluem infertilidade,

amenorreia/oligomenorreia, puberdade tardia decorrente da deficiência de gonadotropina e hipoglicemia e hipotensão pela insuficiência adrenal); hiperprolactinemia.

Diagnóstico bioquímico

O rastreamento bioquímico para acromegalia envolve a obtenção das medições plasmáticas de IGF-1 e, se necessário, GH (aleatória ou em jejum) em pacientes com características clínicas sugestivas.[12] [13] A acromegalia é descartada na maioria dos casos quando o IGF-1 (valor correspondente ao sexo e à idade) está normal. Ela é confirmada pelo valor de IGF-1 (correspondente ao sexo e à idade) acima da faixa normal, GH aleatório >1 micrograma/L ou >2.5 microgramas/L (>1 nanograma/mL ou >2.5 nanogramas/mL) dependendo do ensaio usado e ausência de supressão de GH <1 micrograma/L (<1 nanograma/mL) após a carga de glicose oral.[12] O teste de tolerância à glicose deve ser realizado com 75 g de glicose oral, além de medições de glicose plasmática e GH a cada 30 minutos por 2 horas. Em sujeitos normais, o nadir do GH deve ser <1 micrograma/L (<1 nanograma/mL) durante o teste de 2 horas.

Como os valores de GH variam significativamente durante o dia em pessoas normais, um valor elevado isolado não fornece evidências para a presença de acromegalia. A desnutrição e as doenças sistêmicas com estados catabólicos, a insuficiência hepática, o hipotireoidismo e a administração exógena de estrogênio podem resultar em níveis de IGF-1 falsamente elevados, normais ou baixos.[12] Na adolescência e gestação, os níveis de IGF-1 estão fisiologicamente elevados, mas a maioria das gestantes não apresenta aumento do tumor, sendo raras as complicações metabólicas.[14]

Com a carga de glicose, os resultados falso-positivos (falha da supressão de GH) podem ocorrer em pacientes com diabetes mellitus, insuficiência hepática ou renal ou anorexia nervosa e em adolescentes. Uma resposta falso-negativa à carga de glicose pode ser observada em alguns pacientes com acromegalia e somente um leve grau de hipersecreção de GH.[15] Entretanto, em todas essas situações, o quadro clínico associado e os níveis de GH e IGF-1 devem ser levados em consideração. Quando o quadro clínico e os resultados bioquímicos estão conflitantes, pode ser necessário repetir o teste e realizar o acompanhamento.

Avaliação de outras funções hipofisárias

A avaliação endócrina de um paciente com acromegalia deve incluir testes iniciais de função corticotrófica, lactotrófica, tireotrófica e gonadotrófica por medições de cortisol plasmático, prolactina, hormônio estimulante da tireoide (TSH) e T4 livre, hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), estradiol ou testosterona. O teste do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) pode ser necessário.[16] [17]

Exame de imagem hipofisário

A ressonância nuclear magnética (RNM) associada com gadolínio é o próximo procedimento diagnóstico após a confirmação bioquímica da acromegalia. Raramente, uma lesão hipofisária previamente não suspeita (incidentaloma hipofisário) pode ser descoberta durante o exame de imagem realizado por um motivo não relacionado.[18] Os exames de imagem permitem a caracterização do adenoma hipofisário: definição das suas dimensões, determinação da extensão acima da sela túrcica ou protrusão nos seios cavernosos laterais ou osso esfenóide. Se a RNM não estiver disponível ou não puder ser realizada (por exemplo, em um paciente com marca-passo), a tomografia computadorizada (TC) poderá ser usada.

Secreção de GH/hormônio liberador de GH ectópico

Os pacientes com acromegalia confirmada bioquímica e radiograficamente sem a presença de adenoma hipofisário ou aumento hipofisário difuso representam <1% dos casos. Nesses pacientes, a medição plasmática de hormônio de liberação de hormônio do crescimento (GHRH) é necessária para investigar a possibilidade de secreção de GHRH ectópica, levando à hiperplasia somatotrófica hipofisária e à acromegalia. As TCs torácicas e abdominais são usadas para localizar os tumores ectópicos produzindo GHRH e/ou GH. A cintilografia de corpo com análogo da somatostatina radiomarcada (octreoscan) ou a PET com gálio-68 DOTATATE pode ser usada para localizar tais tumores e demonstrar a expressão do receptor de somatostatina pelo tumor.[12] [19]

Fatores de risco

Fracos

superexpressão de GPR101

- Em um estudo, pacientes com acrogigantismo de início muito precoce (<5 anos de idade) apresentaram microduplicação do cromossomo Xq26.3 com superexpressão do GPR101, um gene que codifica um receptor acoplado à proteína G órfão.[8] O GPR101 foi superexpressado em lesões hipofisárias de pacientes.

síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 1

- A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) é uma síndrome dominante autossômica caracterizada por adenomas hipofisários em 10% a 40% dos casos, incluindo os adenomas somatotróficos (em até 14% dos casos), o hiperparatireoidismo primário e os tumores neuroendócrinos pancreáticos, decorrente de mutações na linhagem germinativa no gene codificador da proteína "menin" (MEN-1) localizado no cromossomo 11q13.[9]

acromegalia familiar isolada

- A acromegalia familiar isolada é definida como a ocorrência de, no mínimo, 2 casos de acromegalia ou gigantismo em uma família que não exibe as características do complexo de Carney ou NEM-1. Essa condição foi relatada em <200 famílias em todo o mundo. A perda de heterozigosidade no cromossomo 11q13 tem sido relatada em adenomas somatotróficos esporádicos (20% a 40%) e familiares (>90%).[9]
- Recentemente, as mutações de inativação na linhagem germinativa do gene codificador da proteína de interação com o receptor aril-hidrocarboneto (AIP) foram identificadas em aproximadamente 15% dos adenomas hipofisários familiares com expressão predominante de tumores secretores de prolactina e/ou do hormônio do crescimento (GH). Esse gene está localizado no cromossomo 11q13, perto do gene MEN-1. As mutações de AIP não parecem ter um papel importante na origem dos tumores hipofisários esporádicos.[10]

síndrome de McCune-Albright

- Essa síndrome é decorrente das mutações de ativação de proteína G, frequentemente detectadas no alelo materno, consistentes com o "imprinting" do gene GNAS1 (Gs-alfa da proteína G; denominado oncogene gsp) na hipófise. Ela é caracterizada por displasia fibrosa polioestótica nos ossos, puberdade precoce, manchas cutâneas hiperpigmentada e hiperplasia somatotrófica, levando à acromegalia. O excesso de GH é observado em até 20% dos pacientes.[9]

Complexo de Carney

- Esse transtorno dominante autossômico é provocado pelas mutações na linha germinativa de inativação na subunidade 1 regulatória da proteína quinase A, sendo uma proteção intracelular importante contra a atividade da subunidade catalítica irrestrita. Essa síndrome é caracterizada por pigmentação mucocutânea em pontos, mixomas cardíacos e doença adrenocortical nodular pigmentada primária. Os tumores endócrinos, como os adenomas somatotróficos hipofisários, são relativamente raros; entretanto, o excesso de GH e prolactina pode se manifestar em até 79% dos casos.^[9]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

aspereza das características faciais (comum)

- As alterações podem incluir bossa frontal proeminente, nariz largo, aumento da mandíbula, prognatismo e separação de dentes e macroglossia.
^[Fig-1]
- Os pacientes e pessoas próximas são geralmente incapazes de perceber as alterações físicas iniciais. As alterações morfológicas progressivas provocadas pelo excesso de hormônio de crescimento (GH)/fator de crescimento semelhante à insulina 1 tornam-se eventualmente evidentes em todos os pacientes.

alterações cutâneas e do tecido mole (comum)

- As alterações podem incluir aumento da espessura da pele e hipertrofia de tecido mole, acrocórdon e aumento da sudorese.
- A hipertrofia de tecido mole é geralmente provocada pelo acúmulo intradérmico de glicosaminoglicanos secundária às ações de GH/IGF-1.

síndrome do túnel do carpo (comum)

- A síndrome do túnel do carpo, geralmente bilateral, pode ser uma manifestação inicial da doença.
- A hipertrofia de tecido mole mediada por GH/IGF-1 provoca a condição. Geralmente, ela é reversível com o controle da acromegalia.

disfunção e dor articulação (comum)

- A artropatia é uma complicação de uma doença de longa duração.
- O sobrecrecimento da cartilagem mediado por GH/IGF-1 é o mecanismo de operação. Frequentemente evolui independentemente do controle da acromegalia com o desenvolvimento de osteoartrite nas articulações afetadas.

ronco (comum)

- A apneia do sono pode ocorrer devido à macroglossia obstrutiva das vias aéreas superiores e do inchaço do tecido mole secundária ao excesso de GH/IGF-1.

alterações na função sexual (comum)

- As alterações podem incluir libido reduzida, infertilidade, amenorreia/oligomenorreia, galactorreia e disfunção erétil.

- Esses sintomas são provocados pelos efeitos da hiperprolactinemia em decorrência da cossecreção de prolactina pela compressão do pedúnculo hipofisário (25% a 30% dos casos). Eles podem ser resultantes da deficiência de gonadotropina secundária à massa tumoral.

história pessoal ou familiar de síndrome hereditária (incomum)

- A acromegalia pode estar presente em associação à síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (observada em 14% dos pacientes), à síndrome de McCune-Albright (raramente) e ao complexo de Carney (raramente) e pode se manifestar como uma condição familiar isolada (condição extremamente rara, com <200 famílias afetadas no mundo inteiro).

Outros fatores de diagnóstico

fadiga (comum)

- Multifatorial na origem.

hipertensão, arritmias (comum)

- Esses achados podem ser associados à cardiomiopatia hipertrófica.
- Os níveis excessivos de GH/IGF-1 podem provocar importantes alterações cardíacas estruturais e funcionais associadas à morbidade elevada e à mortalidade prematura.

organomegalia (comum)

- Bócio ou aumento da próstata pode estar presente.
- A produção excessiva de GH/IGF-1 tem um efeito trófico nos principais órgãos.

aumento de apetite, poliúria/polidipsia (comum)

- Intolerância à glicose ou diabetes mellitus pode estar presente.
- Ocorrem como resultado da resistência insulínica provocada pelo excesso de GH crônico.

cefaleias (comum)

- Podem estar relacionadas ou não ao efeito da massa tumoral. Cerca de 50% dos pacientes com acromegalia relatam cefaleias.

defeitos de campo visual (incomum)

- Decorrente da compressão óptica por uma massa tumoral.

sinais e sintomas de hipopituitarismo (incomum)

- Provocados pela compressão do pedúnculo hipofisário; varia bastante dependendo de quais hormônios estão deficientes; os principais fatores diagnósticos podem incluir infertilidade, amenorreia/oligomenorreia, puberdade tardia decorrente da deficiência de gonadotropina e hipoglicemia e hipotensão pela insuficiência adrenal.

paralisias do nervo craniano (por exemplo, oftalmoplegia) (incomum)

- Decorrente da extensão da massa tumoral parasselar.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
fator sérico de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) <ul style="list-style-type: none"> Os níveis sanguíneos são estáveis durante todo o dia, pois o IGF-1 tem uma meia-vida longa de aproximadamente 15 horas. É o teste de rastreamento recomendado para acromegalia e é necessário para confirmar o diagnóstico.^[12] O ensaio utilizado deve ter sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade adequadas (isso varia em diferentes laboratórios). O resultado deve ser interpretado com os dados normativos relacionados à idade e ao sexo. A desnutrição, o hipotireoidismo, as doenças sistêmicas com estados catabólicos, a insuficiência hepática e o estrogênio exógeno alteram as concentrações de IGF-1. Na adolescência e na gestação, os níveis de IGF-1 estão fisiologicamente elevados. 	elevado
teste oral de tolerância à glicose (TOTG) <ul style="list-style-type: none"> Descobrir falta de supressão do hormônio do crescimento (GH) durante o TOTG (com 75 g de sobrecarga de glicose) é o método padrão para confirmar o diagnóstico de acromegalia.^[12] Com a carga de glicose, os resultados falso-positivos (falha da supressão de GH) podem ocorrer em pacientes com diabetes mellitus, insuficiência hepática ou renal ou anorexia nervosa e em adolescentes. Uma resposta falso-negativa à carga de glicose pode ser observada em alguns pacientes com acromegalia e somente um leve grau de hipersecreção de GH.^[15] 	valor nadir de GH >1 micrograma/L (>1 nanograma/mL)
hormônio do crescimento (GH) sérico aleatório <ul style="list-style-type: none"> Como os valores de GH variam significativamente durante o dia em pessoas normais, um valor elevado isolado não fornece evidências para a presença de acromegalia. A falta de ensaios confiáveis, de padronização do ensaio e de dados normativos adequados também limita a interpretação.^[13] Portanto, o uso de níveis de GH aleatórios para diagnosticar a acromegalia não é recomendado.^[12] Os níveis de GH em sujeitos normais estão geralmente <1 micrograma/L (<1 nanograma/mL) com alguns picos de secreção durante o dia, quando os níveis de GH aumentam até 30 microgramas/L (30 nanogramas/mL), sobrepondo-se aos valores observados em acromegalia. As concentrações de GH em pacientes com acromegalia ativa raramente caem para <1 micrograma/L (<1 nanograma/mL). Um nível de GH aleatório <1 micrograma/L ou <2.5 microgramas/L (<1 nanograma/mL ou <2.5 nanogramas/mL), dependendo do ensaio usado, é útil para descartar acromegalia.^[12] 	>1 micrograma/L ou >2.5 microgramas/L (>1 nanograma/mL ou >2.5 nanogramas/mL) dependendo do ensaio usado

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (TC) da hipófise <ul style="list-style-type: none"> A RNM associada com gadolínio da hipófise pode detectar pequenos microadenomas (<10 mm de diâmetro) e definir a extensão de macroadenomas (>10 mm de diâmetro). A sensibilidade dos macroadenomas é de 100% e também é alta para microadenomas >5 mm de diâmetro. Adenomas menores podem não ser percebidos. Como 20% da população normal têm microadenomas hipofisários, a especificidade desse exame de imagem é reduzida.[20] 	elementos característicos de adenoma hipofisário
hormônio liberador de GH <ul style="list-style-type: none"> Os tumores neuroendócrinos (vários locais do corpo) podem secretar excesso de hormônio liberador de GH e/ou hormônio do crescimento (GH). 	elevado na secreção de hormônio liberador de GH ectópico
tomografia computadorizada (TC) do tórax e/ou abdominal <ul style="list-style-type: none"> Pode ser usada antes do octreoscan para localizar a fonte de produção de hormônio liberador de GH/GH ectópico. 	localização do tumor
cintilografia de corpo inteiro com análogo de somatostatina radiomarcada (octreoscan) <ul style="list-style-type: none"> Realizada na suspeita de acromegalia devido a fontes ectópicas de produção de hormônio.[12] Localiza o tumor e demonstra a expressão do receptor de somatostatina pelo tumor. 	localização do tumor
PET com análogo de somatostatina radiomarcada (gálio-68 DOTATATE)# <ul style="list-style-type: none"> Realizada na suspeita de acromegalia devido a fontes ectópicas de produção de hormônio.[19] Localiza o tumor e demonstra a expressão do receptor de somatostatina pelo tumor. 	localização do tumor
cortisol plasmático <ul style="list-style-type: none"> Recomendado como parte do teste inicial em todos os pacientes com acromegalia. O teste do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) pode ser necessário.[12] [16] 	pode estar baixo
prolactina <ul style="list-style-type: none"> Recomendado como parte do teste inicial em todos os pacientes com acromegalia.[12] [16] 	frequentemente elevado
hormônio estimulante da tireoide (TSH) e T4 livre <ul style="list-style-type: none"> O hipotireoidismo secundário é frequente com grandes tumores. Em casos extremamente raros, o TSH é alto em decorrência da secreção inadequada de TSH de um tumor cossecretor de tireotrofina.[12] [16] 	o resultado pode ser anormal
estradiol ou testosterona <ul style="list-style-type: none"> Recomendado como parte do teste inicial em todos os pacientes com acromegalia.[12] [16] 	a deficiência de testosterona em até 50% dos homens; o estradiol pode estar baixo em mulheres

Exame	Resultado
teste de campo visual <ul style="list-style-type: none"> Recomendado como parte do teste inicial em todos os pacientes com acromegalia.[12] 	poderá mostrar insuficiência se o tumor for grande e comprimir o quiasma óptico

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
acromegalia ou pseudoacromegalia	<ul style="list-style-type: none"> As características clínicas não diferenciam de modo confiável entre a doença e a acromegalia. 	<ul style="list-style-type: none"> Fator de crescimento semelhante à insulina 1 normal. Hormônio do crescimento (GH) aleatório <1 micrograma/L (<1 nanograma/mL). Nadir GH do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) <1 micrograma/L (<1 nanograma/mL). Glicemia de jejum e/ou níveis de glicose de TOTG podem estar evidentemente elevados.

Crítérios de diagnóstico

Crítérios bioquímicos[13]

Fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) plasmático elevado, considerando sexo e idade, hormônio do crescimento (GH) plasmático aleatório >1 micrograma/L ou >2.5 microgramas/L (>1 nanograma/mL ou >2.5 nanogramas/mL) dependendo do ensaio usado, e ausência de supressão do GH <1 micrograma/L (<1 nanograma/mL) após a carga de glicose oral.

Os níveis de IGF-1 e GH estão bem correlacionados com os níveis de GH <20 microgramas/L (20 nanogramas/mL), mas os níveis de IGF-1 se estabilizam quando o GH sérico aumenta acima desse nível.

Exames por imagem[21]

O grau de invasão do adenoma hipofisário é julgado de acordo com:

- Volume do tumor hipofisário
- A extensão suprasselar e a compressão das estruturas neurais
- Invasão do osso esfenóide e dos seios cavernosos (classificação de Knosp 1 a 4).[22]

Patologia[23]

A classificação da OMS de 2017 categoriza os adenomas de acordo com sua linhagem celular hipofisária, e não de acordo com um adenoma hipofisário produtor de hormônio.[24]

As linhagens celulares de diferenciação e variantes morfológicas que secretam GH são:

Adenomas somatotróficos

- Adenoma densamente granulado
- Adenoma escassamente granulado
- Adenoma mamossomatotrófico
- Adenoma lactotrófico somatotrófico misto

Adenomas lactotróficos

- Adenoma de células-tronco acidófilas

Adenomas pluri-hormonais

- Adenoma pluri-hormonal positivo para PIT-1 (anteriormente chamado de adenoma silencioso do subtipo 3)
- Adenomas com combinações imuno-histoquímicas incomuns.

A imunocoloração positiva do GH em um paciente com características clínicas de acromegalia e IGF-1 elevado confirma o diagnóstico de um adenoma secretor de GH hipofisário.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os objetivos do tratamento da acromegalia são:

1. Restaurar a expectativa de vida normal
2. Aliviar os sintomas da condição
3. Remover completamente o tumor causador, se possível; se não for possível, controlar o seu crescimento e os efeitos relacionados à massa
4. Preservar a hipófise normal e funcionante.

A redução ou a eliminação da hipersecreção do hormônio de crescimento (G) e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) pode levar à reversão de várias comorbidades associadas à acromegalia. As opções de tratamento incluem a cirurgia, o tratamento farmacológico e a radioterapia.

A remissão da acromegalia é definida pelo controle bioquímico:[25]

- IGF-1 plasmático compatível com idade e sexo reduzido a níveis normais
- Nadir de GH após o teste oral de tolerância à glicose <1 micrograma/L (<1 nanograma/mL).

Os marcadores do controle bioquímico que demonstraram influenciar a mortalidade são os níveis séricos de GH e IGF-1 no último acompanhamento.[26] O tratamento da acromegalia deve ter como objetivo um GH sérico <2.5 microgramas/L (<2.5 nanogramas/mL) medido por radioimunoensaio rápido (provavelmente <1 micrograma/L [<1 nanograma/mL] medido por imunoenaios sensíveis modernos) e valores de IGF-1 séricos normais, para restaurar a mortalidade elevada da doença a níveis normais.[27]

Cirurgia transesfenoidal e de citorredução

A cirurgia transesfenoidal é indicada como abordagem de tratamento primário em casos de microadenomas somatotróficos ocultos (<10 mm de diâmetro) e macroadenomas (>10 mm de diâmetro). As taxas de remissão cirúrgica com neurocirurgias experientes estão entre 70% e 90% dos microadenomas e entre 30% e 60% de macroadenomas.[28] [29] 1[B]Evidence A imunocoloração positiva do GH em espécimes cirúrgicos em pacientes com suspeita de acromegalia confirma o diagnóstico de um adenoma secretor de GH hipofisário. Com base no número de grânulos citoplasmáticos, os adenomas somatotróficos são divididos pelos tipos de granulação densa e escassa, sendo a última indicativa de um tumor mais agressivo.[24]

As complicações da cirurgia transesfenoidal incluem:[29]

- Complicações locais (extravasamento de líquido cefalorraquidiano [LCR], meningite, hemorragia): 5%
- Diabetes insípido: 1% a 5%
- Hipopituitarismo: 10%.

A cirurgia de citorredução é indicada para os pacientes com tumores que provavelmente não serão completamente removidos (que estão próximos a estruturas neurais [por exemplo, trato óptico] ou que invadem um seio cavernoso ou o assoalho da sela túrcica) e que comprimem a estrutura neural. Ela também pode auxiliar no controle bioquímico, quando combinada com radioterapia ou tratamentos clínicos adjuvantes.[30]

Análogos da somatostatina (ASs)

Se a cirurgia for mal sucedida na remissão da acromegalia, os ASs serão usados como tratamento clínico adjuvante de primeira escolha.[25] [31]

A terapia primária com ASs é considerada em pacientes com probabilidade de baixo índice de remissão cirúrgica (pacientes com adenomas grandes e invasivos e sem sinais de compressão), nos pacientes com comorbidades que aumentam o risco cirúrgico e naqueles que se recusam a se submeter à cirurgia.[25] [32] [33]

Os ASs de primeira geração incluem a octreotida e a lanreotida, que se ligam principalmente ao receptor da somatostatina subtipo 2 (SSTR2) e com menos afinidade ao SSTR5. Esses tratamentos requerem administração ininterrupta e são muito caros.

A eficácia dos ASs no tratamento da acromegalia é avaliada principalmente pela análise dos marcadores bioquímicos, mas também pela melhora dos sintomas e pela redução de volume do tumor. Nesse aspecto, os ASs mostraram os seguintes resultados:[34] [35] [36] 2[B]Evidence

- Remissão bioquímica: 50% a 60% dos pacientes
- Melhora dos sintomas: >80% dos pacientes
- Redução do volume do tumor: até 66% dos pacientes.

As apresentações de ação prolongada de octreotida e lanreotida parecem ter graus similares de eficácia em relação à melhora clínica e ao controle bioquímico da doença.[37] [38] [39] A apresentação subcutânea da octreotida aquosa de ação rápida é recomendada para controle da cefaleia.

Após a dosagem inicial ser estabelecida, a dose de AS será ajustada após 3 a 4 meses, para se obter controle bioquímico. Os cálculos ou sedimentos biliares (até 25% dos casos) e a hiperglicemia leve a moderada (em 10% a 15% dos casos) são efeitos adversos comuns de ambos medicamentos.

A pasireotida é um AS com maior afinidade para os receptores de SST-5. Ela parece ser mais eficaz quanto à normalização das concentrações do GH e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) em comparação à octreotida em pacientes com acromegalia. Em um estudo, uma formulação de liberação de ação prolongada demonstrou ser efetiva na normalização da concentração de IGF-1 plasmático em aproximadamente 50% de pacientes a mais que a octreotida de ação prolongada.[40] A pasireotida foi aprovada para o tratamento de acromegalia em pacientes que tiveram resposta inadequada à cirurgia ou naqueles para os quais a cirurgia não é uma opção.[41] Também é eficaz em pacientes cuja doença não está totalmente controlada com ASs de primeira geração e demonstrou diminuir o GH e o IGF-1 em aproximadamente 25% dos pacientes resistentes à octreotida ou lanreotida de ação prolongada.[42] [43] Um efeito adverso comum da pasireotida é um aumento na incidência de hiperglicemia ou diabetes.[44] [45] À exceção disso, o perfil de efeito colateral da pasireotida foi similar àquele de ASs mais antigos.

Agonistas dopaminérgicos

Historicamente, a bromocriptina era usada, mas não é mais recomendada porque normalizou o IGF-1 somente em 10% dos pacientes. A cabergolina, um agonista dopaminérgico de segunda geração, pode melhorar a resposta do IGF-1/GH em casos de secreção mista de GH/prolactina ou se elevações moderadas de IGF-1 (<1.5 do limite normal superior para a idade) persistirem no tratamento com AS.[3[C]Evidence Uma metanálise confirmou que a cabergolina pode alcançar níveis de IGF-1 em um terço dos pacientes com acromegalia.[47] Entretanto, há evidências de que altas doses de cabergolina

(mais altas que as usadas para tumores hipofisários) e a duração prolongada da terapia em pacientes com doença de Parkinson estão associadas ao desenvolvimento de anormalidades valvares cardíacas. Recomenda-se cuidado com o uso desse agente em pacientes com doença cardíaca subjacente. Às vezes, a cabergolina é um tratamento clínico útil em pacientes com elevação mínima no IGF-1 como terapia única ou em combinação com ASs quando a cirurgia para controlar os níveis de GH/IGF-1 foi malsucedida.[47]

Antagonista do receptor de GH

O único antagonista do receptor de GH disponível é o pegvisomanto, um análogo de GH humano recombinante que foi alterado estruturalmente para agir como um antagonista de GH. O pegvisomanto pode ser considerado em pacientes que não responderam adequadamente à cirurgia, à radioterapia ou aos ASs, ou quando essas terapias não são adequadas ou não toleradas. É usado como terapia adjuvante após a cirurgia, como monoterapia ou em combinação com outras terapias clínicas.[48] [49] [50] A terapia com pegvisomanto tem uma alta eficácia no controle bioquímico da acromegalia com normalização de IGF-1 em cerca de 75% a 90% dos pacientes, sem induzir encolhimento do tumor.[48] [51] [52] 4[B]Evidence Foi observado crescimento do tumor em 3.2% da coorte nos estudos observacionais de longo prazo.[53] Anormalidades no teste de função hepática (transaminases elevadas) podem ocorrer, possivelmente por conta da toxicidade medicamentosa idiossincrática.

Radioterapia

A radioterapia é indicada em pacientes com adenomas agressivos não curados pela cirurgia e resistentes ao tratamento clínico. A técnica de radioterapia (radiocirurgia convencional ou estereotáxica) é escolhida dependendo do volume de tumor residual e da distância do tumor em relação ao quiasma óptico. A radioterapia convencional controla a hipersecreção de GH/IGF-1 em 50% a 60% dos casos em 10 a 15 anos. Além disso, leva ao hipopituitarismo em mais de 50% dos pacientes em até 10 anos e a um risco mais alto de neoplasias intracranianas secundárias e acidentes vasculares cerebrais.[54] [55] A radiocirurgia estereotáxica por faca gama permite a administração de uma única dose alta de radiação em um volume de tecido alvo. Ela alcança a remissão bioquímica em 17% a 50% dos pacientes em até 1 a 7 anos (o acompanhamento médio da maioria das séries é de aproximadamente 5 anos) com hipopituitarismo em <25% dos pacientes. Os efeitos aparentemente mais rápidos da radiocirurgia estereotáxica podem ser provocados pelo viés de seleção, com seleção somente dos remanescentes de tumores pequenos com níveis correspondentemente inferiores de GH para essa modalidade.[56] 5[C]Evidence

Progressão ou recorrência do adenoma hipofisário

A repetição da cirurgia hipofisária (por citorredução ou remoção da massa tumoral, dependendo das características tumorais) pode ser indicada em pacientes que não se beneficiaram (isto é, não apresentaram medições bioquímicas melhoradas e redução do tamanho do tumor) pela ressecção do adenoma inicial, ou por intervenções radioterápicas e clínicas, mas sua eficácia é geralmente menor que a obtida após a primeira intervenção.

Etiologia do adenoma não hipofisário

Nos raros casos em que a acromegalia é causada por produção ectópica (por exemplo, tumores hipotalâmicos, brônquicos, pancreáticos ou adrenais) de GH ou de hormônio liberador de GH, o tratamento consiste em intervenções clínicas (AS) e cirúrgicas (ressecção do tumor) para abordar a lesão específica (por exemplo, tumor de ilhota pancreática ou carcinoide brônquico).

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
tumor hipofisário oculto		
	1a	cirurgia transesfenoidal
	2a	análogos da somatostatina (AS)
	adjunto	agonista dopaminérgico
	3a	antagonista do receptor do hormônio do crescimento (GH)
	4a	radioterapia: convencional ou estereotáxica
tumor hipofisário irressecável (com pinçamento/invasão vascular ou neural)		
	1a	análogos da somatostatina (AS)
	adjunto	agonista dopaminérgico
	adjunto	cirurgia de citorredução
	2a	antagonista do receptor do hormônio do crescimento (GH)
	3a	radioterapia: convencional ou estereotáxica
etiologia do adenoma não hipofisário		
	1a	intervenções clínicas e cirúrgicas

Em curso		(resumo)
progressão ou recorrência do adenoma hipofisário		
	1a	repetição da cirurgia

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

tumor hipofisário oculto

1a

cirurgia transesfenoidal

» Indicada como abordagem de tratamento primário em casos de microadenomas somatotróficos ocultos (<10 mm de diâmetro) e macroadenomas (>10 mm de diâmetro).

» As taxas de remissão cirúrgica com neurocirurgiões experientes estão entre 70% e 90% dos microadenomas e entre 30% e 60% de macroadenomas.[28] [29]

» As complicações da cirurgia transesfenoidal incluem as complicações locais (extravasamento de líquido cefalorraquidiano [LCR], meningite, hemorragia): 5%; diabetes insípido: 1% a 5%; hipopituitarismo: 10%.

2a

análogos da somatostatina (AS)

Opções primárias

» **octreotida**: inicialmente 10-20 mg por via intramuscular (depósito de ação prolongada) a cada 4 semanas por 3 meses, ajustar a dose de acordo com a resposta e com os níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina 1, máximo de 10-40 mg a cada 4 semanas; 50 microgramas por via subcutânea três vezes ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta e os níveis de IGF-1, máximo de 300-1500 microgramas/dia

OU

» **lanreotida**: inicialmente 90 mg por via subcutânea a cada 4 semanas por 3 meses, em seguida ajuste a dose de acordo com a resposta e com os níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina 1, máximo de 60-120 mg a cada 4 semanas

OU

» **pasireotida**: 40 mg por via intramuscular a cada 4 semanas (a cada 28 dias) por 3 meses inicialmente, ajustar a dose de acordo

Agudo

com a resposta, máximo de 60 mg a cada 4 semanas

- » Se a cirurgia for malsucedida na remissão da acromegalia, os ASs serão indicados como tratamento clínico.[25] [31]
- » Os ASs de primeira geração incluem a octreotida e a lanreotida. A pasireotida, um novo ligante do receptor da somatostatina, tem maior afinidade para os receptores de SST-5. Ela é indicada em pacientes com resposta inadequada à cirurgia e também é eficaz nos pacientes cuja doença não está totalmente controlada com ASs de primeira geração.
- » Em relação à eficácia, os ASs mostraram uma remissão bioquímica (50% a 60% dos pacientes), melhora nos sintomas (>80% dos pacientes) e redução do volume do tumor (pelo menos, 20% em >70% dos pacientes).[34] [35] [36]
- » As apresentações de ação prolongada de octreotida e lanreotida parecem ter graus similares de eficácia em relação à melhora clínica e ao controle bioquímico da doença.[37] [38] A preparação subcutânea da octreotida aquosa de ação rápida às vezes é recomendada para melhora da cefaleia.
- » Foi demonstrado que a pasireotida é eficaz na normalização da concentração de IGF-1 plasmático em aproximadamente 50% de pacientes a mais que a octreotida de ação prolongada.[40]
- » O tratamento combinado de um AS e do pegvisomanto pode ser considerado em determinados pacientes.[50]

adjunto

agonista dopaminérgico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **cabergolina**: inicialmente 0.25 mg por via oral duas vezes por semana, aumentando em incrementos de 0.25 mg duas vezes por semana a cada 4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/semana

» A cabergolina, um agonista dopaminérgico de segunda geração, pode melhorar a resposta do IGF-1/GH em casos de secreção mista de GH/prolactina ou se elevações moderadas de IGF-1 (<1.5 do limite normal superior para a idade) persistirem no tratamento com análogo

Agudo

da somatostatina (AS).³[\[C\]Evidence](#) Às vezes, a cabergolina é um tratamento clínico útil em pacientes com elevação mínima no IGF-1 como terapia única ou em combinação com ASs quando a cirurgia para controlar os níveis de GH/IGF-1 foi malsucedida.^[47]

3a antagonista do receptor do hormônio do crescimento (GH)

Opções primárias

» **pegvisomanto**: 40 mg por via subcutânea, como dose de ataque, seguidos de 10 mg por via subcutânea uma vez ao dia, em seguida aumentar em incrementos de 5 mg a cada 4-6 semanas de acordo com a resposta e os níveis séricos de IGF-1, máximo de 30 mg/dia

» O tratamento com antagonista do receptor de GH pode ser considerado em pacientes que não responderam adequadamente à cirurgia, à radioterapia ou aos análogos da somatostatina, ou quando essas terapias não são adequadas ou não toleradas. O único antagonista do receptor de GH disponível é o pegvisomanto, um análogo de GH humano recombinante que foi alterado estruturalmente para agir como um antagonista de GH.

» É usado como terapia adjuvante após a cirurgia, como monoterapia ou em combinação com outras terapias clínicas.^{[48] [49] [50]} O pegvisomanto também pode ser usado como tratamento de mesma linha dos ASs em determinados pacientes.

» A terapia com pegvisomanto tem alta eficácia no controle bioquímico da acromegalia com normalização de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) em cerca de 75% a 90% dos pacientes quando a dose é otimizada, mas não induz encolhimento do tumor.^{[48] [51] [52]} [4\[B\]Evidence](#)

4a radioterapia: convencional ou estereotáxica

» A radioterapia é indicada em pacientes com adenomas agressivos não curados pela cirurgia e resistentes ao tratamento clínico. A técnica (radiocirurgia convencional ou estereotáxica) é escolhida dependendo do volume de tumor residual e da distância do tumor em relação ao quiasma óptico.

» A radioterapia convencional controla a hipersecreção de GH/fator de crescimento

Agudo

semelhante à insulina 1 em 50% a 60% dos casos em até 10 a 15 anos. Além disso, leva ao hipopituitarismo em mais de 50% dos pacientes em até 10 anos e a um risco mais alto de neoplasias intracranianas secundárias e acidentes vasculares cerebrais.[54] [55]

» A radiocirurgia estereotáxica por faca gama permite a administração de uma única dose alta de radiação em um volume de tecido alvo. Ela consegue a remissão bioquímica em 17% a 50% dos pacientes em até 1 a 7 anos (o acompanhamento médio da maioria das séries é de aproximadamente 5 anos) com hipopituitarismo em <25% dos pacientes. Os efeitos aparentemente mais rápidos da radiocirurgia estereotáxica podem ser provocados pelo viés de seleção, com seleção somente dos remanescentes de tumores pequenos com níveis correspondentemente inferiores de GH para essa modalidade.[56] 5[C]Evidence

tumor hipofisário irressecável (com pinçamento/invasão vascular ou neural)

1a análogos da somatostatina (AS)

Opções primárias

» **octreotida**: inicialmente 10-20 mg por via intramuscular (depósito de ação prolongada) a cada 4 semanas por 3 meses, ajustar a dose de acordo com a resposta e com os níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina 1, máximo de 10-40 mg a cada 4 semanas; 50 microgramas por via subcutânea três vezes ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta e os níveis de IGF-1, máximo de 300-1500 microgramas/dia

OU

» **lanreotida**: inicialmente 90 mg por via subcutânea a cada 4 semanas por 3 meses, em seguida ajuste a dose de acordo com a resposta e com os níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina 1, máximo de 60-120 mg a cada 4 semanas

OU

» **pasireotida**: 40 mg por via intramuscular a cada 4 semanas (a cada 28 dias) por 3 meses inicialmente, ajustar a dose de acordo

Agudo

com a resposta, máximo de 60 mg a cada 4 semanas

» Nos casos de tumores (macroadenomas), que provavelmente não seriam completamente removidos (os que invadem o seio cavernoso ou o assoalho da sela túrcica), a terapia medicamentosa com ASs pode ser indicada.[25] [31] Entretanto, mesmo a citorredução parcial do tumor, que causa declínio substancial das concentrações de hormônio do crescimento (GH), melhora a eficácia da terapia medicamentosa subsequente e das modalidades de radiação.[30]

» Os ASs de primeira geração incluem a octreotida e a lanreotida. A pasireotida é um novo ligante do receptor da somatostatina com maior afinidade para os receptores de SST-5.

» Em relação à eficácia, os ASs mostraram uma remissão bioquímica (50% a 60% dos pacientes), melhora nos sintomas (>80% dos pacientes) e redução do volume do tumor (pelo menos, 20% em >70% dos pacientes).[34] [35] [36]

» As apresentações de ação prolongada de octreotida e lanreotida parecem ter graus similares de eficácia em relação à melhora clínica e ao controle bioquímico da doença.[37] [38] A preparação subcutânea da octreotida aquosa de ação rápida às vezes é recomendada para melhora da cefaleia.

» Foi demonstrado que a pasireotida é eficaz na normalização da concentração de IGF-1 plasmático em aproximadamente 50% de pacientes a mais que a octreotida de ação prolongada.[40]

» O tratamento combinado de um AS e do pegvisomanto pode ser considerado em determinados pacientes.[50]

adjunto **agonista dopaminérgico**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **cabergolina**: inicialmente 0.25 mg por via oral duas vezes por semana, aumentando em incrementos de 0.25 mg duas vezes por semana a cada 4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/semana

» A cabergolina, um agonista dopaminérgico de segunda geração, pode melhorar a resposta

Agudo

do IGF-1/GH em casos de secreção mista de GH/prolactina ou se elevações moderadas de IGF-1 (<1.5 do limite normal superior para a idade) persistirem no tratamento com análogo da somatostatina (AS).^{3[C]Evidence} Às vezes, a cabergolina é um tratamento clínico útil em pacientes com elevação mínima no IGF-1 como terapia única ou em combinação com ASs.^[47]

adjunto **cirurgia de citorredução**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para tumores (macroadenomas), que não serão completamente removidos, a cirurgia de citorredução está indicada em casos de compressão de estruturas neurais, como os tratos ópticos. Ela também pode auxiliar no controle bioquímico, quando combinada com radioterapia ou tratamentos clínicos adjuvantes.^[30]

2a **antagonista do receptor do hormônio do crescimento (GH)**

Opções primárias

» **pegvisomanto**: 40 mg por via subcutânea, como dose de ataque, seguidos de 10 mg por via subcutânea uma vez ao dia, em seguida aumentar em incrementos de 5 mg a cada 4-6 semanas de acordo com a resposta e os níveis séricos de IGF-1, máximo de 30 mg/dia

» O tratamento com antagonista do receptor de GH pode ser considerado em pacientes que não responderam adequadamente à cirurgia, à radioterapia ou aos análogos da somatostatina, ou quando essas terapias não são adequadas ou não toleradas. O único antagonista do receptor de GH disponível é o pegvisomanto, um análogo de GH humano recombinante que foi alterado estruturalmente para agir como um antagonista de GH.

» É usado como terapia adjuvante após a cirurgia, como monoterapia ou em combinação com outras terapias clínicas.^{[48] [49] [50]} O pegvisomanto também pode ser usado como tratamento de mesma linha dos ASs em determinados pacientes.

» A terapia com pegvisomanto tem uma alta eficácia no controle bioquímico da acromegalia com normalização de IGF-1 em cerca de 75% a 90% dos pacientes, mas não induz ao encolhimento do tumor.^{[48] [51] [52]}
^{4[B]Evidence}

Agudo

3a

radioterapia: convencional ou estereotáxica

» A radioterapia é indicada em pacientes com adenomas agressivos não curados pela cirurgia e resistentes ao tratamento clínico. A técnica (radiocirurgia convencional ou estereotáxica) é escolhida dependendo do volume de tumor residual e da distância do tumor em relação ao quiasma óptico.

» A radioterapia convencional controla a hipersecreção de GH/fator de crescimento semelhante à insulina 1 em 50% a 60% dos casos em até 10 a 15 anos. Além disso, leva a hipopituitarismo em mais de 50% dos pacientes em até 10 anos e a um risco mais alto de neoplasias intracranianas secundárias e eventos cerebrovasculares.^{[54] [55]}

» A radiocirurgia estereotáxica por faca gama permite a administração de uma única dose alta de radiação em um volume de tecido alvo. Ela consegue a remissão bioquímica em 17% a 50% dos pacientes em até 1 a 7 anos (o acompanhamento médio da maioria das séries é de aproximadamente 5 anos) com hipopituitarismo em <25% dos pacientes. Os efeitos aparentemente mais rápidos da radiocirurgia estereotáxica podem ser provocados pelo viés de seleção, com seleção somente dos remanescentes de tumores pequenos com níveis correspondentemente inferiores de GH para essa modalidade.^[56]
5[C]Evidence

etiologia do adenoma não hipofisário

1a

intervenções clínicas e cirúrgicas

» Nos raros casos em que a acromegalia é causada por produção ectópica (por exemplo, tumores hipotalâmicos, brônquicos, pancreáticos ou adrenais) de hormônio do crescimento (GH) ou de hormônio liberador de GH, o tratamento consiste em intervenções cirúrgicas (ressecção do tumor) e clínicas (análogo da somatostatina) para abordar a lesão específica (por exemplo, tumor de ilhota pancreática ou carcinoide brônquico).

Em curso

progressão ou recorrência do adenoma hipofisário

1a

repetição da cirurgia

Em curso

» A repetição da cirurgia hipofisária (por citorredução ou remoção da massa tumoral, dependendo das características tumorais) pode ser indicada em pacientes que não se beneficiaram (isto é, não apresentaram medições bioquímicas melhoradas e redução do tamanho do tumor) por intervenções iniciais cirúrgicas (ressecção do adenoma ou citorredução) ou intervenções radioterápicas e clínicas, mas sua eficácia é geralmente menor que a obtida após a primeira intervenção.

Novidades

Octreotida oral

Foi demonstrado que uma cápsula oral de octreotida facilita a absorção intestinal da octreotida por sua nova formulação com intensificação da permeabilidade transitória. Em um estudo clínico de fase III, a manutenção do controle após a troca de um análogo da somatostatina injetável para a octreotida oral foi atingida em 65% dos participantes no período de tratamento principal (7 meses).^[57] Dos sujeitos inicialmente controlados com octreotida oral, 85% mantiveram essa resposta por até 13 meses. Ensaios clínicos adicionais estão em curso.^[58]

Estrogênios e moduladores seletivos de receptor estrogênico (MSREs)

Estrogênio e moduladores seletivos de receptor estrogênico (MSREs) elevam a expressão do supressor de sinalização de citocinas 2 (SOCS2) de maneira dose-dependente. A proteína SOCS2 afeta a fosforilação da Janus quinase 2 induzida por GH e, portanto, atenua a sinalização de GH intracelular e, como consequência, reduz a produção de IGF-1. Os estrogênios em si, assim como os MSREs (por exemplo, tamoxifeno, raloxifeno e clomifeno), demonstraram diminuição dos níveis de IGF-1 plasmático em pacientes acromegálicos, e os normalizam em 25% a 50% dos casos. Parece que esse efeito exige atividade bioquímica baixa da doença, com pré-tratamento de níveis de IGF-1 que não excedem aproximadamente 2.5 vezes o limite superior do normal. Além disso, os MSREs aumentam os níveis de testosterona plasmática em homens. Benefícios clínicos de terapia com estrogênio/MSRE na acromegalia não foram avaliados, e tais estudos seriam importantes.^{[59] [60] [61]}

Tratamento pré-operatório das somatotropinomas produtoras de GH

A questão do tratamento pré-operatório das somatotropinomas produtoras de GH com análogos da somatostatina como um meio de melhorar a eficácia da intervenção cirúrgica foi estudada extensivamente em ensaios não controlados com resultados variados. Uma metanálise única concluiu que, em ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo, o pré-tratamento com análogos da somatostatina quase duplicou a taxa de normalização cirúrgica do GH e do IGF-1.^[62] No entanto, essas conclusões devem ser interpretadas com cuidado. Primeiro, a taxa de controle bioquímico em pacientes tratados com placebo foi excessivamente baixa, e o pré-tratamento elevou-a para um nível observado habitualmente nos estudos do desfecho relatados por neurocirurgiões hipofisários experientes. Porém, uma segunda metanálise não conseguiu confirmar essas conclusões.^[63] Enquanto ensaios clínicos randomizados iniciais avaliaram a taxa de controle bioquímico em curto prazo (ou seja, 3-4 meses), estudos posteriores também descobriram taxas de controle mais elevadas em curto prazo, mas não conseguiram documentar a durabilidade do controle em longo prazo. Uma possível explicação poderia ser um efeito benéfico da octreotida de ação prolongada ou da lanreotida usada no pré-operatório nas concentrações de GH e IGF-1 do pós-operatório. Portanto, a terapia pré-operatória com AS tem maior probabilidade de ser útil em pacientes que não têm acesso a um neurocirurgião e em pacientes com complicações graves (espessamento faríngeo grave e apneia do sono ou insuficiência cardíaca de alto débito).^{[12] [64]} O efeito benéfico em longo prazo do tratamento pré-operatório com somatostatina não foi demonstrado.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes com acromegalia necessitarão de monitoramento por toda a vida dos níveis do hormônio do crescimento e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). Após as intervenções do tratamento inicial (cirúrgica, médica e radioterápica, conforme necessário) terem remediado ou melhorado bastante o estado patológico, recomenda-se o monitoramento regular dos parâmetros relacionados à doença. As complicações médicas da acromegalia também necessitam de monitoramento contínuo e tratamento.^[75]

Instruções ao paciente

Os pacientes também devem tomar medicamentos para o tratamento da acromegalia e de qualquer condição médica concomitante, de acordo com as orientações. Eles devem informar qualquer dificuldade relacionada à adesão ao medicamento, incluindo preocupações sobre possíveis efeitos adversos. Além disso, eles devem relatar imediatamente qualquer novo sintoma que possa estar relacionado à recorrência ou progressão da acromegalia. Eles podem incluir o agravamento da fadiga, cefaleias ou déficits no campo visual, ou um agravamento significativo de uma condição médica concomitante. [\[National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: acromegaly\]](#) Os pacientes devem ir a todas as consultas médicas agendadas e fazer qualquer modificação no estilo de vida voltada para o manejo de condições médicas concomitantes (por exemplo, alimentar, prescrições de atividade para abordar a intolerância à glicose, hipertensão, doença cardíaca).

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações cardíacas	longo prazo	alta
<p>Incidência: 30% a 40% dos pacientes.^[74]</p> <p>Etiologia: excesso de hormônio do crescimento (GH)/fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1).</p> <p>Monitoramento: eletrocardiograma (ECG), ecocardiografia.</p> <p>Tratamento: cuidados médicos padrão.^[75]</p> <p>Hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia, arritmia, valvopatia cardíaca e doença isquêmica do coração podem ser consequências da acromegalia.^[74]</p> <p>A cardiomiopatia pode ocorrer na ausência da hipertensão, mesmo em pacientes jovens. Após o tratamento efetivo da acromegalia, as funções diastólica e sistólica normais são restauradas de modo mais eficiente em pacientes mais jovens e em pacientes que têm acromegalia há pouco tempo. A maioria das arritmias persiste, apesar do controle bem-sucedido da acromegalia.^[76]</p> <p>Essas condições afetam significativamente a sobrevida do paciente.^[74]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hipertensão	longo prazo	alta
<p>Incidência: 30% a 40% dos pacientes.[74]</p> <p>Etiologia: excesso de GH/IGF-1.</p> <p>Monitoramento: medição da pressão arterial serial.</p> <p>Tratamento: cuidados médicos padrão.[75]</p>		
apneia do sono	longo prazo	alta
<p>Incidência: 60% a 80% dos pacientes.[74] [77]</p> <p>Etiologia: desequilíbrio do mecanismo de controle respiratório central e/ou obstrução das vias aéreas superiores (macroglossia e inchaço dos tecidos moles secundário ao excesso de GH/IGF-1).[77]</p> <p>Monitoramento: polissonografia.</p> <p>Tratamento: CPAP.</p> <p>A apneia do sono é um codeterminante provável de mortalidade cardiovascular, se não for tratada.</p> <p>A condição geralmente melhora após ou durante o controle bem-sucedido da acromegalia.[75] [77]</p>		
complicações osteoarticulares	longo prazo	alta
<p>Incidência: até 70% dos pacientes.[78]</p> <p>Etiologia: hipertrofia da cartilagem articular, frouxidão da articulação, aumento ósseo por conta do excesso de GH/IGF-1.</p> <p>Monitoramento: exame clínico, radiografia de osso e articulação.</p> <p>Tratamento: padrão de cuidados médicos para doença articular degenerativa. A cirurgia corretiva pode ser necessária para tratar o aumento ósseo ou a patologia articular.[75]</p> <p>A hipertrofia da cartilagem articular diminui com a normalização do GH/IGF-1. Após ocorrer a lesão óssea, ela é irreversível com o desenvolvimento da artrite.[78]</p>		
intolerância à glicose e diabetes	longo prazo	alta
<p>Incidência: cerca de 50% dos pacientes.[74]</p> <p>Etiologia: resistência insulínica provocada pelo excesso de GH.</p> <p>Monitoramento: medições de glicose plasmática com o teste oral de tolerância à glicose e em jejum.</p> <p>Tratamento: cuidados médicos padrão.[75]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pólipos cólicos pré-cancerosos	longo prazo	média
<p>Etiologia: excesso de GH/IGF-1.</p> <p>Monitoramento: colonoscopia no diagnóstico da acromegalia e a cada 5 a 10 anos.[12]</p> <p>A prevalência aumentada de câncer de cólon é controversa,[1] [79] [80] mas os pacientes que desenvolvem esse tipo de câncer apresentam aumento do risco de morte.[26]</p>		
síndrome do túnel do carpo	variável	alta
<p>Incidência: até 64% dos pacientes na apresentação.[74]</p> <p>Etiologia: inchaço dos tecidos moles com compressão do nervo mediano (pode ser bilateral) provocado pelo excesso de GH/IGF-1.</p> <p>Monitoramento: exame clínico, eletromiografia (EMG).</p> <p>Tratamento: a intervenção cirúrgica geralmente não é necessária.</p> <p>A condição geralmente melhora com o controle bem-sucedido da acromegalia.[75]</p>		
hipopituitarismo	variável	baixa
<p>Etiologia: compressão da hipófise normal pelo adenoma ou secundário ao tratamento (cirurgia e/ou radioterapia).</p> <p>Monitoramento: medição dos hormônios hipofisários 2 a 3 meses após o tratamento e, depois, anualmente.</p> <p>Tratamento: terapia de reposição hormonal quando apropriado.</p>		

Prognóstico

A acromegalia está associada a complicações graves e morte prematura. Antes da introdução rotineira de modalidades de tratamento mais efetivas, a mortalidade média estimada para a acromegalia foi de 2 a 3 vezes maior que o nível esperado na população geral.[7] O prognóstico melhorou em decorrência das estratégias modernas de tratamento cirúrgico e farmacológico; agora a expectativa de vida aproxima-se daquela da população geral.[65] A sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes melhoraram com a definição de critérios rigorosos de controle bioquímico e tratamento mais agressivo das comorbidades da acromegalia, como hipertensão, diabetes e apneia do sono.[27] Houve várias tentativas de desenvolver e validar uma ferramenta para medir a atividade da doença em pacientes com acromegalia para dar suporte à tomada de decisões na prática clínica.[66] [67]

Qualidade de vida

A qualidade de vida (QOL) em pacientes com acromegalia é reduzida independentemente do estado patológico. Fortes preditores de má QOL incluem fatores de diagnóstico, como diagnóstico tardio e falta de discernimento diagnóstico na provisão de cuidados médicos.[68] Em geral, o controle bioquímico ou

o tratamento da acromegalia pode não ser acompanhado por melhora da QOL em alguns pacientes. Pacientes tratados com análogos da somatostatina e pegvisomanto demonstraram melhora da QOL.[69] No entanto, é importante que os algoritmos de tratamento se concentrem na normalização dos marcadores bioquímicos e na tentativa de melhorar a QOL.

Remissão cirúrgica

A cirurgia é efetiva no controle bioquímico de 70% a 90% dos microadenomas ocultos (<10 mm de diâmetro) e de 30% a 60% dos macroadenomas.[29] Potencialmente, é um tratamento único que pode resultar na normalização do hormônio do crescimento (GH), imediatamente após o período pós-cirúrgico. Os níveis de IGF-1 diminuem mais lentamente com a normalização, em casos bem-sucedidos, levando de 2 a 3 meses.

Respondentes ao análogo da somatostatina (AS)

Em caso de persistência do tumor ou recorrência após a cirurgia como tratamento de primeira linha, os ASs são eficazes no controle da doença em cerca de 30% a 40% dos pacientes, se não forem uma população pré-selecionada, com uma diminuição de GH/IGF-1 em 3 a 6 meses.[34] [35] [36] A taquifilaxia não foi observada com o tratamento de AS prolongado. A descontinuação do tratamento com AS causa perda do controle bioquímico da doença e, às vezes, efeito rebote de crescimento do tumor. O custo para esse tratamento ininterrupto é significativo.[31] [70]

Resistência ou intolerância ao AS

Os pacientes são considerados resistentes ao AS, quando a acromegalia não é bioquimicamente controlada, após 6 meses de tratamento, apesar das doses máximas recomendadas.

Agora existem diversos fatores descritos para prever a resistência ao AS, principalmente em tumores escassamente granulados e características em T2 na RNM.[71]

Nos casos de resistência ou intolerância ao AS, o tratamento com pegvisomanto deverá ser considerado, se disponível. Embora esse tratamento seja efetivo na normalização dos níveis de IGF-1 em 75% a 90% dos casos, ele não tem efeito sobre a secreção de GH e não interrompe o crescimento do tumor.[51] [48] [52]

A pasireotida tem sido estudada em pacientes previamente controlados com pegvisomanto e AS de primeira geração e induziu um efeito poupador do pegvisomanto em 66% dos pacientes; no entanto, hiperglicemia e diabetes aumentaram de 32.8% na linha basal para 68.9% em 24 semanas.[72]

A radioterapia convencional é uma terapia de terceira linha, mas controla a hipersecreção de GH/IGF-1 em 50% a 60% dos casos em 10 a 15 anos. Além disso, a radioterapia causa hipopituitarismo em >50% dos pacientes em até 10 anos e um risco mais alto de neoplasias intracranianas secundárias e eventos cerebrovasculares.[54] [55]

Tumores agressivos

Embora sejam raros, tumores agressivos secretores de hormônio do crescimento (GH) representam um enigma clínico e geralmente requerem terapia multimodal (cirurgia, medicamento e radiação).[73]

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Um consenso sobre os critérios para a cura da acromegalia

Publicado por: Acromegaly Consensus Group

Última publicação em:
2010

América do Norte

Acromegalia: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2014

Crítérios de adequabilidade do ACR: exames de imagem neuroendócrinos

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2012

As diretrizes clínicas da American Association of Clinical Endocrinologists de prática clínica para o diagnóstico e tratamento da acromegalia - atualização de 2011

Publicado por: American Association of Clinical Endocrinologists

Última publicação em:
2011

Diretrizes de tratamento

América do Norte

Acromegalia: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2014

As diretrizes clínicas da American Association of Clinical Endocrinologists de prática clínica para o diagnóstico e tratamento da acromegalia - atualização de 2011

Publicado por: American Association of Clinical Endocrinologists

Última publicação em:
2011

Recursos online

1. [National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: acromegaly](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Desfechos da cirurgia transesfenoidal: há evidências de qualidade moderada, provenientes de estudos observacionais, de que a cirurgia transesfenoidal é bem-sucedida na remissão da acromegalia na maioria dos casos de adenomas ocultos, desde que o neurocirurgião seja experiente e treinado.[\[29\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. A melhora no controle da acromegalia, após a terapia medicamentosa inicial com análogos da somatostatina (ASs), como uma alternativa cirúrgica: há evidências de qualidade moderada de que a terapia medicamentosa inicial com AS é tão eficaz quanto a terapia com AS após a falha cirúrgica no controle da acromegalia.[\[34\]](#) [\[35\]](#) Entretanto, nenhum estudo controlado randomizado comparou a terapia medicamentosa primária com a cirurgia.
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Melhora no controle bioquímico da acromegalia em pacientes resistentes ao análogo da somatostatina (AS): há evidências de baixa qualidade de que o tratamento com a cabergolina isoladamente ou combinado com ASs é eficaz no controle bioquímico de pacientes com resistência aos ASs.[\[46\]](#)
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
4. Melhora no controle da acromegalia em pacientes resistentes ao análogo da somatostatina (AS): há evidências de qualidade moderada, provenientes de estudos observacionais, de que o tratamento com pegvisomanto resulta no controle da acromegalia na maioria dos pacientes resistentes ao AS.[\[51\]](#) [\[52\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
5. Desfechos de radiocirurgia estereotáxica versus radioterapia convencional: há evidências de baixa qualidade de que a radiocirurgia estereotáxica seja mais eficaz que a convencional no controle dos níveis de hormônio do crescimento/fator de crescimento semelhante à insulina-1 e de que os efeitos adversos relacionados à radiação são menos frequentes na radioterapia convencional.[\[54\]](#) [\[56\]](#) [\[55\]](#)
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2558-73.
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):3933-51. [Texto completo](#)
- Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, et al. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline for pretreatment endocrine evaluation of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E527-9. [Texto completo](#)
- Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017 Oct;134(4):521-35.
- Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al; Acromegaly Consensus Group. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Apr;10(4):243-8. [Texto completo](#)
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008 Aug;159(2):89-95. [Texto completo](#)
- Buchfelder M, Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):76-83.
- van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):1589-97.
- Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M, et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May;99(5):1825-33. [Texto completo](#)
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004 Feb;25(1):102-52. [Texto completo](#)

Referências

1. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Oct;24(10):505-18. [Texto completo](#)
2. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2558-73.
3. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004 Aug 1;101(3):613-9. [Texto completo](#)
4. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer*. 2001 Dec;8(4):287-305. [Texto completo](#)

5. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):4-9. [Texto completo](#)
6. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009 Nov;119(11):3189-202. [Texto completo](#)
7. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999 Jun;2(1):29-41.
8. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med*. 2014;371:2363-2374. [Texto completo](#)
9. Horvath A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN-1, Carney complex, McCune-Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9:1-11.
10. Melmed S. Update in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:331-338. [Texto completo](#)
11. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, et al. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;93(6):2035-41. [Texto completo](#)
12. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):3933-51. [Texto completo](#)
13. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al; Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7):3141-8. [Texto completo](#)
14. Muhammad A, Neggers SJ, van der Lely AJ. Pregnancy and acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):179-84. [Texto completo](#)
15. Ribeiro-Oliveira A Jr, Faje AT, Barkan AL. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2011 Jan;164(1):17-22. [Texto completo](#)
16. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):3888-921. [Texto completo](#)
17. Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, et al. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline for pretreatment endocrine evaluation of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E527-9. [Texto completo](#)
18. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):894-904. [Texto completo](#)
19. Hofman MS, Kong G, Neels OC, et al. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012 Feb;56(1):40-7.
20. Scangas GA, Laws ER Jr. Pituitary incidentalomas. *Pituitary*. 2014 Oct;17(5):486-91.

21. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. Clin Neurosurg. 1969;16:185-217.
22. Knosp E, Steiner E, Kitz K, et al. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery. 1993 Oct;33(4):610-7; discussion 617-8.
23. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al (eds). WHO classification of tumours of endocrine organs, 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2017.
24. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. Acta Neuropathol. 2017 Oct;134(4):521-35.
25. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al; Acromegaly Consensus Group. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol. 2014 Apr;10(4):243-8. [Texto completo](#)
26. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Aug;83(8):2730-4. [Texto completo](#)
27. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. Eur J Endocrinol. 2008 Aug;159(2):89-95. [Texto completo](#)
28. Buchfelder M, Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly. Pituitary. 2017 Feb;20(1):76-83.
29. Laws ER. Surgery for acromegaly: evolution of the techniques and outcomes. Rev Endocr Metab Disord. 2008 Mar;9(1):67-70.
30. Fahlbusch R, Kleinberg D, Biller B, et al. Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide lar in the treatment of acromegaly. Pituitary. 2017 Dec;20(6):668-75.
31. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, et al. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. Pituitary. 2017 Feb;20(1):100-8.
32. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al; PRIMARYS Investigators. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):1282-90.
33. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al; PRIMARYS Investigators Group. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study. Pituitary. 2016 Apr;19(2):149-57.
34. Colao A, Pivonello R, Rosato F, et al. First-line octreotide-LAR therapy induces tumour shrinkage and controls hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicentre trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Mar;64(3):342-51.

35. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, 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 Apr;91(4):1397-403. [Texto completo](#)
36. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, et al. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One.* 2012;7(5):e36411. [Texto completo](#)
37. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;93(8):2957-68.
38. Mazziotti G, Giustina A. Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: a systematic review. *Pituitary.* 2010;13(1):60-7.
39. Neggers SJ, Pronin V, Balcere I, et al; LEAD Study Group. Lanreotide Autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: the LEAD study. *Eur J Endocrinol.* 2015 Sep;173(3):313-23.
40. Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):791-9. [Texto completo](#)
41. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Jan 11;10:227-39.
42. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al; Pasireotide C2402 Study Group. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Nov;2(11):875-84.
43. Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, et al; Pasireotide C2305 Study Group. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, phase III study. *BMC Endocr Disord.* 2016 Apr 2;16:16.
44. Schmid HA, Brue T, Colao A, et al. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine.* 2016 Jul;53(1):210-9.
45. Fleseriu M, Rusch E, Geer EB. Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly- results from the acromegaly, open-label, multicenter, safety monitoring program for treating patients who have a need to receive medical therapy (ACCESS) study. *Endocrine.* 2017 Jan;55(1):247-55. [Texto completo](#)
46. Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Feb;83(2):374-8. [Texto completo](#)
47. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1327-35. [Texto completo](#)
48. Tritos NA, Biller BM. Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):129-35.

49. Tritos NA, Chanson P, Jimenez C, et al. Effectiveness of first-line pegvisomant monotherapy in acromegaly: an ACROSTUDY analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017 Feb;176(2):213-20.
50. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3644-52.
51. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. 2000 Apr 20;342(16):1171-7. [Texto completo](#)
52. Droste M, Domberg J, Buchfelder M, et al. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jul;171(1):59-68.
53. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):1589-97.
54. Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, et al. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Oct;82(10):3187-91. [Texto completo](#)
55. Gheorghiu ML. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):154-68.
56. Castinetti F, Morange I, Dufour H, et al. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary*. 2009;12(1):3-10.
57. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1699-708. [Texto completo](#)
58. ClinicalTrials.gov. Comparison of oral octreotide capsules to injectable somatostatin analogs in acromegaly (MPOWERED). December 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
59. Stone JC, Clark J, Cuneo R, et al. Estrogen and selective estrogen receptor modulators (SERMs) for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of published observational studies. *Pituitary*. 2014 Jun;17(3):284-95.
60. Balili I, Barkan A. Tamoxifen as a therapeutic agent in acromegaly. *Pituitary*. 2014 Dec;17(6):500-4.
61. Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. Clomiphene citrate for treatment of acromegaly not controlled by conventional therapies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May;100(5):1863-9.
62. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Apr 25;8(4):e61523. [Texto completo](#)

63. Zhang L, Wu X, Yan Y, et al. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis. *Brain Dev.* 2015 Feb;37(2):181-90.
64. Fleseriu M, Hoffman AR, Katznelson L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: management of acromegaly patients: what is the role of pre-operative medical therapy? *Endocr Pract.* 2015 Jun;21(6):668-73. [Texto completo](#)
65. Maione L, Brue T, Beckers A, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2017 May;176(5):645-55.
66. van der Lely AJ, Gomez R, Pleil A, et al. Development of ACRODAT®, a new software medical device to assess disease activity in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2017 Dec;20(6):692-701. [Texto completo](#)
67. Giustina A, Bevan JS, Bronstein MD, et al. SAGIT®: clinician-reported outcome instrument for managing acromegaly in clinical practice--development and results from a pilot study. *Pituitary.* 2016 Feb;19(1):39-49. [Texto completo](#)
68. Kreitschmann-Andermahr I, Buchfelder M, Kleist B, et al. Predictors of quality of life in 165 patients with acromegaly: results from a single-center study. *Endocr Pract.* 2017 Jan;23(1):79-88.
69. Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, et al. Predictors of quality of life in acromegaly: no consensus on biochemical parameters. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Mar 3;8:40. [Texto completo](#)
70. Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M, et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5):1825-33. [Texto completo](#)
71. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer.* 2016 Nov;23(11):871-81.
72. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Feb 1;103(2):586-95.
73. Donoho DA, Bose N, Zada G, et al. Management of aggressive growth hormone secreting pituitary adenomas. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):169-78.
74. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004 Feb;25(1):102-52. [Texto completo](#)
75. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly - 2011 update. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17 Suppl 4:1-44. [Texto completo](#)
76. Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, et al. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1743-7. [Texto completo](#)

77. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, et al. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2004 Sep;151(3):309-15. [Texto completo](#)
78. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, et al. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2731-9. [Texto completo](#)
79. Tirosh A, Shimon I. Complications of acromegaly: thyroid and colon. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):70-5.
80. Terzolo M, Reimondo G, Berchialla P, et al. Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Sep;24(9):495-504.

Imagens



IMAGES

Figura 1: Paciente com características típicas de acromegalia

Do acervo do Dr. Omar Serri; usado com permissão do paciente

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Maria Fleseriu, MD, FACE

Professor of Medicine (Endocrinology) and Neurological Surgery

Director, Pituitary Center, Oregon Health & Science University, Portland, OR

DIVULGAÇÕES: MF declares that she receives research funding (paid to Oregon Health & Science University) as well as scientific consulting fees from Chiasma, Novartis, and Pfizer; she receives scientific consulting fees from Ipsen and Ionis.

// Reconhecimentos:

Professor Fleseriu would like to gratefully acknowledge Professor Ariel Barkan, Dr Omar Serri and Dr Sophie Vallette, previous contributors to this topic. AB has received lecturing fees and research support from Novartis and Ipsen and is an author of several references cited in this topic. OS has received lecturing and educational program fees from Novartis Canada and is an author of a reference cited in this topic. SV has received fees for lecturing and attending a symposium and is an author of a reference cited in this topic.

// Colegas revisores:

Robert D. Murray, MBBS, BSc, FRCP, MD

Consultant Endocrinologist & Honorary Senior Lecturer

Department of Endocrinology, Leeds Centre for Diabetes & Endocrinology, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, St James's University Hospital, Leeds, UK

DIVULGAÇÕES: RDM declares that he has no competing interests.

Shlomo Melmed, MD

Senior Vice President and Dean

Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: SM has research grants of over 6 figures USD. SM is an author of a number of references cited in this topic.

Laurence Kennedy, MD, FRCP

Professor and Chief

Chairman, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: LK declares that he has no competing interests.