

Perspectivas actuais no tratamento da Acromegalia

Davide Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo Hospital de S. João, EPE e Faculdade de Medicina do Porto

Correspondência:

Prof. Davide Carvalho › Serviço de Endocrinologia › Hospital de S. João › Porto. E-mail: davidecarvalho@netcabo.pt

RESUMO

A acromegalia é uma doença rara que se associa a uma redução da esperança de vida se não for tratada. A cirurgia continua a ser a primeira opção terapêutica, embora alguns estudos recentes sugiram que os ligandos dos receptores da somatostatina possam ser uma terapêutica primária alternativa. A terapêutica médica dirigida à secreção da somatotrofina, como os agonistas dopaminérgicos e ligandos dos receptores da somatostatina, ou à acção da somatotrofina bloqueando os receptores, como o pegvisomante, é analisada em termos de eficácia clínica, normalização do eixo ST/IGF-1 e crescimento tumoral. A radioterapia, nas suas diversas opções, é igualmente revista à luz de novas evidências obtidas. O algoritmo da utilização destas armas terapêuticas e a qualidade de vida delas decorrente é apresentado e discutido.

PALAVRAS-CHAVE

Ligandos dos receptores da somatostatina; Octreotido; Lanreotido; Pasireotido; Agonistas dopaminérgicos; Antagonistas dos receptores da somatotrofina; Pegvisomante; Radioterapia; Terapêutica combinada; Terapêutica médica primária; Terapêutica pré-operatória.

SUMMARY

Acromegaly is a rare disease associated with a reduction of life expectancy if left untreated. Surgery remains the first choice treatment, although some recent studies suggest that somatostatin receptors ligands could be a primary therapy option. Medical therapy directed to the suppression of Growth Hormone (GH) secretion using dopamine agonists and somatostatin receptors ligands or to the action of GH through the blockade of GH receptors is analysed in terms of clinical efficacy, normalization of the GH/IGF-1 axis and tumor growth. Radiotherapy in the different modalities is also revisited according to the new clinical evidences. The treatment algorithm and the quality of life associated to the different therapeutic options is presented and discussed.

KEY-WORDS

Somatostatin receptors ligands; Octreotide; Lanreotide; Pasireotide; Dopamine agonists; GH receptors antagonists; Pegvisomant; Radiotherapy; Combined therapy; Primary medical therapy; Pre-operative therapy.

INTRODUÇÃO

A Acromegalia é em 98% dos casos resultante de um adenoma hipofisário produtor de somatotrofina (ST) e, por isso, dada a sua raridade não abordaremos os tumores periféricos produtores de ST ou os tumores produtores de

GHRH. A acromegalia associa-se a um aumento de morbilidade e mortalidade pelo que todos os doentes devem ser tratados, mesmo os assintomáticos e os em que a doença parece estável. Poderão ser excepção a esta regra os doentes com esperança de vida tão curta que não vivam o suficiente para beneficiar de uma terapêutica.

Os objectivos da terapêutica na acromegalia são diminuir os níveis de *insulin-like growth factor-I* (IGF-I) para os valores de referência para a idade e sexo e diminuir as concentrações séricas de ST durante uma prova de tolerância à glicose para valores inferiores a <1 ng/mL. O critério do IGF-1 é provavelmente melhor, dado que alguns doentes que parecem ter doença clinicamente activa têm níveis de IGF-1 elevados embora a ST suprima para valores inferiores a 1 ng/mL^{1,2}. No entanto alguns autores sugerem que os níveis de ST são o melhor factor preditivo da mortalidade^{3,4}. A esperança de vida dos doentes acromegálicos com níveis normais de IGF-1 ou ST < 1 ng/mL durante uma PTGO é semelhante à da população geral^{5,6}. A terapêutica deve igualmente melhorar os sintomas compressivos do adenoma, sem causar hipopituitarismo.

Para atingir estes objectivos, após a confirmação do diagnóstico deve-se localizar o adenoma. Quando se atinge o controlo eficaz da hipersecreção de ST, os níveis séricos de ST e *insulin-like growth factor-I* (IGF-I) descem para normal⁷, a tumescência dos tecidos moles progressivamente diminui bem como os sintomas com eles relacionados, e as alterações metabólicas, tais como a diabetes mellitus, melhoram. Infelizmente, a completa normalização da secreção de ST nem sempre é conseguida.

Dado que alguns destes adenomas da hipófise também segregam prolactina ou tirotrófina (TSH) e porque alguns destes doentes têm hipopituitarismo ou hipertiroidismo, deve fazer-se uma avaliação global da hipófise: prolactina, tiroxina, TSH, cortisol, testosterona no homem e estradiol na mulher. As alterações detectadas devem ser corrigidas.

TERAPÊUTICA CIRÚRGICA

A ressecção cirúrgica transesfenoidal é o tratamento de escolha para os doentes com microadenomas, macroadenomas ressecáveis, ou macroadenomas que causem compromisso visual^{8,9}. A cirurgia pode também ser considerada em macroadenomas em que a cirurgia, embora não susceptível de curar os doentes, permita reduzir a massa de tecido a alargar as opções de uma terapêutica adjuvante subsequente¹⁰. Quando realizada por neurocirurgiões experientes, a ST pode descer para normal em 80% dos doentes com

microadenomas e a restante função hipofisária ser preservada. Vários estudos demonstram que a taxa de cura é maior para cirurgias mais experientes – também aqui se aplica a parábola dos talentos do Evangelho de Jesus Cristo segundo S. Mateus: “Porque a qualquer que tiver será dado, e terá em abundância; mas ao que não tiver até o que tem ser-lhe-á tirado”. A taxa de sucesso é menor em doentes com macroadenomas e/ou níveis mais elevados de ST pré-operatória^{8,9,11}. As concentrações séricas de ST descem habitualmente para o normal uma ou duas horas após a cirurgia, dependendo do grau de elevação prévio. Os níveis de IGF-1 podem demorar 7 a 10 dias a normalizar, mas podem permanecer altos durante vários meses antes de descer para o normal. Após a cirurgia há habitualmente um rápido aumento da diurese, e a tumescência dos tecidos moles e hiperglicemia podem diminuir rapidamente em poucos dias. A visão, se estiver alterada, e as cefaleias podem melhorar em dias, e o excessivo crescimento cartilágneo de algumas articulações pode diminuir em dias¹².

A comparação e interpretação precisa dos resultados da cirurgia em doentes com acromegalia são difíceis. A maioria dos estudos não refere todos os dados clínicos relevantes. Muitos contêm apenas resultados de colheitas ocasionais de ST, mas não têm valores de ST após PTGO nem valores de IGF-1. Nos últimos anos, verificou-se, por outro lado, uma mudança nos critérios de sucesso. Inicialmente, um nível pós-operatório basal de ST inferior a 5 ng/mL era considerado uma excelente resposta, mas os objectivos actuais são uma concentração sérica normal de IGF-1 para a idade e sexo do indivíduo e ST inferior a 1 ng/mL por ensaio imunoradiométrico ou quimi-luminiscência. A taxa de cura por estes critérios é portanto inferior à observada pelos antigos critérios. Outro problema com a interpretação de muitos destes estudos é a curta catamnese. Numa grande série, por exemplo, 60% dos doentes com microadenoma tinham níveis de ST inferiores a 5 ng/mL durante o 1º ano após a cirurgia⁸. Num estudo mais cuidadoso, 72% dos doentes com microadenomas tinham níveis de ST inferiores a 2 ng/mL no período pós-operatório imediato (81% tinham níveis ocasionais inferiores a 5 ng/mL), comparativamente com 50% dos doentes com macroadenomas⁹.

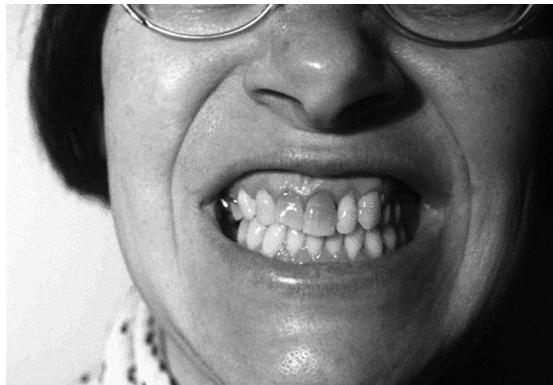
Na nossa experiência os doentes com microadenomas têm uma taxa de cura de 100%,

reduzindo-se esta eficácia à medida que aumentamos as classes de Hardy (Fig. 1)¹³.

Estudos mais recentes com períodos mais longos de catamnese apresentam resultados semelhantes. Num estudo de 99 doentes tratados por hipofisectomia subtotal foram seguidos por uma média de 5,4 anos. Obtiveram remissão bioquímica, definida como concentrações normais de IGF-1 e/ou concentrações de ST <2 ng/mL após uma PTGO, 61% dos doentes (88% dos microadenomas e 53% dos macroadenomas). Num segundo estudo, mais recente, 59 doentes acromegálicos submetidos a cirurgia transesfenoidal foram observados em média durante 16 anos¹⁵. Imediatamente após a cirurgia, 27 estavam em remissão (ST sérica <2,5 ng/mL), e destes, 22 (81%) estavam ainda em remissão no fim do período de observação. Num 3º estudo, em 57 doentes seguidos por um período de 12 meses após a cirurgia, a taxa de remissão cirúrgica era de 70,2, 66,7, e 61,1%, de acordo com o critério usado: IGF-1 sérico normal, concentração de ST <2,5 ng/mL, ou ST após PTGO <1 ng/mL¹⁶. Cerca de 3 a 10% dos doentes nos quais a operação foi inicialmente bem sucedida, quer por valores de ST ao acaso ou após PTGO, tem uma recidiva vários anos após a cirurgia^{14,17}, devido, provavelmente, à remoção incompleta do adenoma. A taxa de mortalidade da cirurgia é inferior a 1% dos doentes com grandes adenomas invasivos e praticamente nula nos doentes com pequenos.

Deficiência de uma ou mais hormonas hipofisárias tem sido descritas em 0 a 2%^{6,12}. Outras complicações da cirurgia ocorrem em 8% dos doentes (Fig. 2)⁶. Estas incluem diabetes insípida (2%), fístula de líquido cefalo-raquidiano, e meningite (2%). Estes números reflectem a experiência de neurocirurgiões com maior experiência. Cirurgiões menos experientes

FIGURA 2 – Lesão do pedículo vasculo-nervoso dentário no acesso sublabial para via transesfenoidal, condicionando escurecimento do dente.



podem ter maior taxa de complicações¹⁸. A cirurgia transesfenoidal tem sido recentemente realizada por via endoscópica. Esta via reduz significativamente o tempo de internamento e evita o desconforto do tamponamento nasal.

TERAPÊUTICA MÉDICA

A terapêutica médica pode ser dividida em medicamentos que inibem a secreção de ST e que actuam a nível do tumor e fármacos que inibem a sua acção. O tratamento farmacológico é, em geral, tido como uma segunda opção, quando a cirurgia não normaliza os níveis de ST e IGF-1, mas o seu papel como terapêutica primária não está definitivamente estabelecido. A terapêutica primária pode ser considerada em doentes cujo risco cirúrgico seja inaceitável, recusem cirurgia, ou tenham adenomas que sejam largamente inacessíveis cirurgicamente.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Os agonistas dopaminérgicos, especialmente a cagergolina, podem inibir a secreção de ST em doentes com acromegalia e têm a vantagem sobre as restantes terapêuticas de serem administrados por via oral. A bromocriptina foi o primeiro agonista dopaminérgico a ser usado por ser o mais antigo embora seja menos eficaz. A dose inicial de cabergolina deve ser 0,5 mg uma vez por semana ou 0,25 mg duas vezes por semana. A dose deve ser aumentada, se necessário, para 1,0 mg duas vezes por semana. Doses superiores não parecem melhorar a eficácia¹⁹. Numa

FIGURA 1 – Resultados da cirurgia de acordo com a classificação Neuro-radiológica de Hardy (n=número de doentes operados).

		Expansão Supratentorial			n	Curados %	
INCLUSOS			A	B	C		
Microadenoma I	< 10 mm					14	10
Adenoma II	> 10 mm					18	45
INVASIVOS							
Localizado III						14	28
Difuso IV						19	10
					65	44	

revisão de 31 estudos que incluíram 549 doentes tratados com bromocriptina, as concentrações de IGF-1 diminuíram para normal em apenas 10%. Num estudo de 64 doentes, a cabergolina reduziu as concentrações séricas de ST para valores inferiores a 2,0 ng/mL em 46% e o IGF-1 sérico para baixo de 300 ng/mL em 39%¹⁹. A redução do IGF-1 para valores inferiores a <300 ng/mL era mais provável nos adenomas simultaneamente secretores de prolactina (50%) e naqueles cujas concentrações de IGF-1 eram inferiores a <750 ng/mL (43%). Neste estudo, os efeitos sobre as dimensões do tumor não são referidos.

LIGANDOS DOS RECEPTORES DA SOMATOSTATINA

O octreotido, o lanreotido e o pasireotido são ligandos dos receptores da somatostatina (*growth hormone – inhibitory hormone*) que inibem a secreção de ST mais eficazmente do que a somatostatina nativa dada a sua maior potência e mais longa semi-vida plasmática (2 horas versus 2 minutos). Em grandes doses, também inibem a secreção da TSH, insulina, e glucagon²⁰. O tratamento com ligandos dos receptores da somatostatina é bastante eficaz na redução dos elevados níveis de ST na acromegalia.

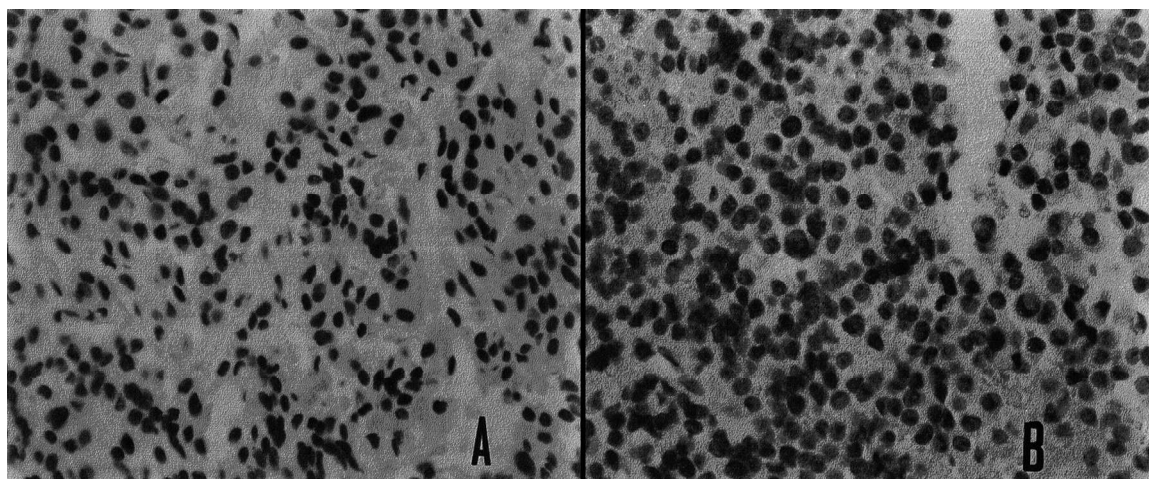
O octreotido inibe a secreção ST por ligação a receptores específicas para a somatostatina e seus análogos²¹. O efeito é maior quanto maior o número de receptores. Não há taquifilaxia com a administração repetida de octreotido^{20,22}.

O tratamento com ligandos dos receptores da somatostatina associou-se com melhoria das manifestações clínicas da acromegalia nomeadamente da tumescência dos tecidos moles, síndrome do canal cárpico e da roncopia^{20,22}. Uma maior percentagem de doentes demonstram melhoria dos sintomas do que normalização do IGF-1, provavelmente porque uma redução dos níveis de ST já se traduz numa melhoria clínica. A sensibilidade para a insulina aumenta, por isso em doentes diabéticos pode ser necessário reduzir a terapêutica antidiabética. A Apneia do Sono pode também melhorar rapidamente, durante 2 a 12 meses, a massa ventricular diminui e a função ventricular melhora concomitantemente com a redução dos níveis de ST e IGF-1²³⁻²⁵.

Um estudo aleatorizado de 32 doentes com macroadenomas somatotróficos ressecados demonstrou que o octreotido inibe significativamente o crescimento destes tumores independentemente do subtipo de tumor²⁶. A acção do octreotido parece resultar do seu efeito antiproliferativo (Figs. 3 e 4)²⁷. Outro estudo de 39 doentes confirmou que o octreotido tem um efeito antiproliferativo mas não afecta o índice apoptótico²⁸.

Estão disponíveis no mercado dois ligandos dos receptores da somatostatina: octreotido e lanreotido. O octreotido está disponível na forma de curta e longa duração; o lanreotido está disponível numa formulação de longa duração. A dose inicial da formulação de curta duração de octreotido é 100 µg subcutânea cada 8 horas. Se as concentrações séricas de IGF-1 não diminuem para normal em um mês ou dois, a dose pode ser

FIGURA 3 – Efeito antiproliferativo do Octreotido - 14 somatotrofinomas invasores: 7 tratados preoperatoriamente com octreotido. Taxa de proliferação foi avaliada pelo Ki-67 em cortes de parafina, com Anticorpo Mib-1. Imunohistoquímica realizada com a técnica avidina-biotina. Qualquer coloração foi considerada como imunoreactividade + e expressa em % (A com octreotido B sem octreotido pré-operatório).



aumentada gradualmente, até a um máximo de 500 µg cada 8 horas. O octreotido de longa duração é administrado por injeção intramuscular profunda uma vez por mês. O pessoal de saúde que vai administrar a injeção deve ser instruído na técnica de mistura da suspensão antes da administração. A dose inicial é de 20 mg uma vez por mês. Se a concentração de IGF-1 não normalizar em 2 meses, a dose pode ser aumentada para 30 mg e depois para 40 mg por mês. As doses mais elevadas, 40 mg cada 4 semanas foram usadas em 7 doentes e parecem aumentar a percentagem de doentes controlados. O lanreotido está disponível para administração subcutânea profunda, denominada Autogel, que é dada na dose de 120 mg cada 4 a 8 semanas.

A eficácia deve ser avaliada pela normalização das concentrações séricas de ST e IGF-1, que pode eventualmente ser seguido por regressão dos sintomas da acromegalia nomeadamente tumescência dos tecidos moles e das dimensões do adenoma.

No que diz respeito ao IGF-1 sérico, o octreotido de curta duração reduziu a concentração de IGF-1 para normal em 53% dos 115 doentes, incluindo os naives e os tratados previamente, que receberam 100 µg de 8 em 8 horas durante 6 meses e em 68% dos que receberam 300 µg em cada administração³⁰. Resultados semelhantes foram obtidos em doentes seguidos durante 2 anos³¹. Doentes com valores mais elevados de ST têm uma menor probabilidade de normalização. Num estudo de 27 doentes que não tinham sido tratados previamente 100 ou 200 µg de octreotido subcutâneo diminuíram o IGF-1 para normal em 38%, que se manteve na mudança para a formulação de longa duração³². Numa revisão de vários estudos usando ligandos dos receptores da

somatostatina na acromegalia, o octreotido de longa duração reduziu o IGF-1 para normal em 66% (variando de 41 a 75%), mas na maioria dos estudos, os doentes foram seleccionados pela resposta à formulação de curta duração de acção³³. Com uma eficácia de 10 a 14 dias o lanreotido de libertação prolongada, não o Autogel, parece ser menos eficaz do que o octreotido LAR, mas os doentes não foram pré-seleccionados pela sua resposta à sua formulação de curta duração.

O pasireotido é um ligando dos receptores da somatostatina com afinidade para os receptores 1,2,3 e 5 da somatostatina³⁴. Embora estudos *in vitro* em 7 de 9 doentes evidenciando redução dos níveis de ST³⁵, a resposta clínica aguda ao pasireotido foi semelhante a 100 µg de octreotido em 8 doentes, melhor em 3 e pior num doente³⁶.

Uma revisão do efeito dos ligandos dos receptores da somatostatina nas dimensões dos tumores refere que 30% dos doentes têm uma diminuição das dimensões do tumor em 20 a 50%²⁴. Alguns doentes têm respostas espectaculares (Fig. 5)³⁷.

O octreotido e o lanreotido também inibem a secreção de GHRH por tumores carcinóides com diminuição concomitante da hipersecreção da ST^{38,39}.

Os ligandos dos receptores da somatostatina causam poucos efeitos colaterais. Cerca de um terço dos doentes têm náuseas, desconforto abdominal, enfartamento, fezes moles e mal-absorção das gorduras durante as primeiras semanas de tratamento, após os quais os sintomas desaparecem espontaneamente²⁰. Alterações da tolerância à glicose ocorrem por vezes devido à supressão da secreção de insulina. O octreotido reduz a contractilidade pós-prandial da vesícula e atrasa o seu esvaziamento, pelo que aproximadamente 25% dos doentes desenvolvem cálculos assintomáticos ou lama vesicular

FIGURA 4 – Efeito antiproliferativo do Octreotido – Quantificação.

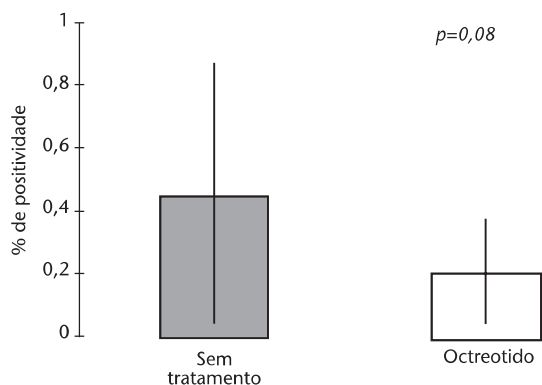
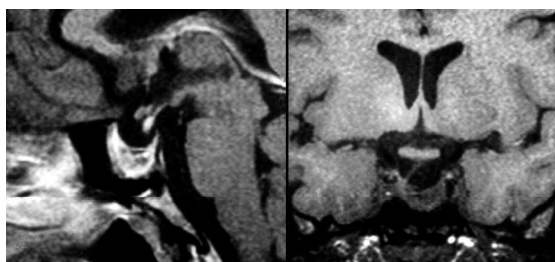


FIGURA 5 – Macroadenoma produtor de somatotrofina: com redução marcada após 3 meses de terapêutica com octreotido.



de colesterol durante os primeiros 18 meses de tratamento^{30,31}. A incidência de cálculos vesiculares é geograficamente variável, sendo as taxas mais elevadas na China. Outra desvantagem dos análogos é o seu elevado preço.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA SOMATOTROFINA

O pegvisomante é um antagonista dos receptores da ST porque se liga aos receptores impedindo a acção da ST. É um análogo da somatotrofina, ao qual se adicionaram polímeros de polietilenoglicol em vários locais, diferindo da ST endógena por 9 aminoácidos (aa): 8 aa no local 1 de ligação e um no local 2 que impede a sua ligação ao receptor⁴⁰. Por tal motivo, o pegvisomante bloqueia a ligação da ST nativa ao receptor mas não activa os mediadores intracelulares que medeiam a acção da ST. Os polímeros de polietilenoglicol prolongam a semi-vida da molécula.

O pegvisomante é administrado como uma injeção subcutânea diária. A dose inicial é de 10 mg. Os níveis séricos de IGF-1 devem ser avaliados de 4 em 4 ou de 6 em 6 semanas, e a dose titulada, em aumentos de 5 mg até ao máximo de 30 mg/dia, para manter os níveis séricos de IGF-1 dentro do normal. Dado que o pegvisomante não inibe a secreção de somatotrofina — na realidade, as concentrações de somatotrofina aumentam durante o tratamento — a somatotrofina não pode ser usada para monitorizar a eficácia do tratamento.

Num estudo de 112 doentes tratados durante 12 semanas, e que tinham recebido anteriormente diversos tratamentos, doses de 10, 15 e 20 mg resultaram numa diminuição dose dependente nas concentrações séricas de IGF-1, bem como na fadiga, tumescência dos tecidos moles, sudação, perímetro anelar, comparado com ausência de variação no grupo placebo⁴¹. Num estudo de 160 doentes, a maioria tendo participado no estudo anterior, tratados até uma dose de 40 mg/dia por um período médio de 425 dias, 97% dos tratados durante 12 meses ou mais normalizaram os níveis de IGF-1. As concentrações de ST aumentaram para $12,5 \pm 3,0$ $\mu\text{g/L}$ ⁴². Esta é a maior resposta terapêutica observada até hoje por qualquer tratamento.

Nos 2 ensaios clínicos descritos, 2 doentes de-

envolveram marcada elevação dos níveis séricos de aminotransferase, que voltaram ao normal após a paragem do tratamento⁴². Neste momento e até haver mais experiência, o pegvisomante não deve ser prescrito em doentes que já tenham alterações da função hepática, e os doentes em tratamento devem ter a função hepática monitorizada mensalmente nos primeiros 6 meses de tratamento. Dado que o pegvisomante não inibe a secreção de somatotrofina e o seu uso se associa a aumento dos níveis de somatotrofina, o adenoma presumivelmente continuará a crescer à taxa anterior ou possivelmente mais, durante o seu uso.

Num doente acromegálico tratado com pegvisomante (10 a 40 mg/dia durante 2 anos observou-se crescimento do adenoma e o aparecimento defeitos visuais de novo⁴³ e num segundo doente tratado durante 3 meses. A recomendação actual é de monitorização das dimensões do adenoma por RM pelo menos uma vez por ano.

Num estudo de nove doentes acromegálicos portugueses, dos quais cinco eram mulheres, com uma média de idades de $50,5 \pm 8,3$ anos, variando entre 34 e 71 anos, todos macroadenomas, avaliamos a eficácia e segurança do pegvisomante⁴⁴. A avaliação da eficácia foi feita pelos níveis de IGF-I e de segurança pelos sintomas, função hepática e dimensões tumorais. O pegvisomante foi administrado na dose de 10-20 mg subcutâneas diárias. A titulação da dose de pegvisomante foi realizada mensalmente até se atingir os níveis normais de IGF-1. Após um seguimento médio de $8,1 \pm 5,9$ meses, o IGF-I foi normalizado em 7 doentes (Antes do pegvisomante 676 ± 504 ng/mL; Depois do tratamento 294 ± 95 ng/mL; os níveis diminuíram $48,3 \pm 22,7\%$) (Fig. 6).

O único doente que pareceu resistente ao tratamento demonstrou um decréscimo do IGF-1 em 5,9%, mas foi tratado apenas com 10 mg subcutâneos. A ST aumentou em média $202 \pm 349\%$ (Fig. 7).

O volume tumoral permaneceu estável durante o estudo, apenas um doente parece ter tido um ligeiro aumento (Fig. 8). O pegvisomante foi bem tolerado por todos os doentes.

Um doente evidenciou uma elevação ligeira acima do limite superior do normal dos níveis de gamaglutamil transpeptidase. Um doente demonstrou um aumento marcado das cefaleias após suspensão do octreotido não controladas por clonixinato de L-Lysina, amitriptilina, gaba-

FIGURA 6 – Variação dos níveis de IGF-1 após a ministration de Pegvisomante num grupo de doentes resistentes à terapêutica com ligandos dos receptores da somatostatina.

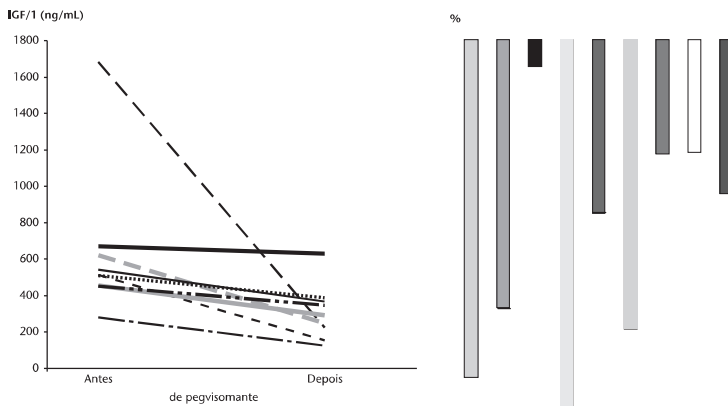


FIGURA 7 – Variação dos níveis de Somatotrofina: antes e após administração do pegvisomante.

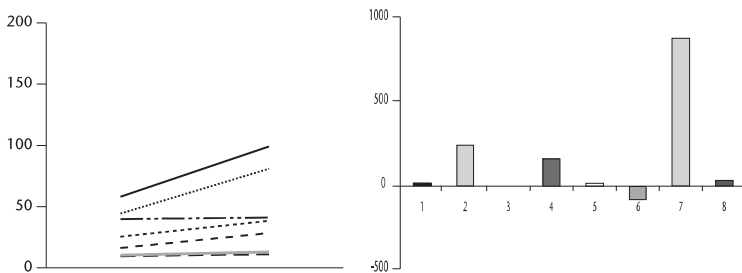
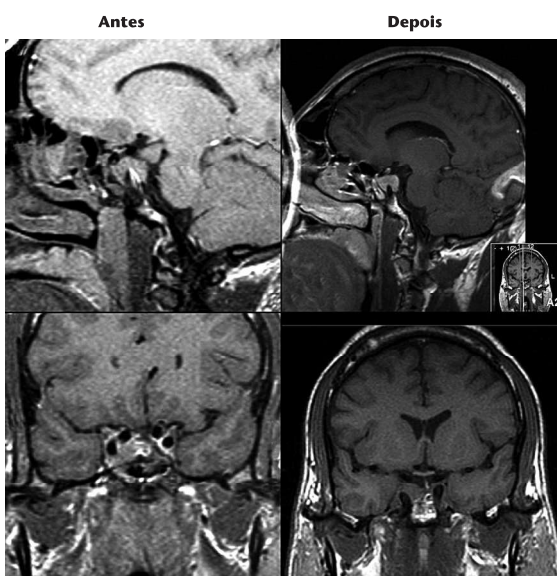


FIGURA 8 – Ausência de variação das dimensões de um adenoma sob terapêutica com Pegvisomante.



pentina e paracetamol. Apenas o uso de octreotido 100 µg s.c. t.i.d. melhorou as cefaleias, e o doente efectua agora terapêutica combinada.

TERAPÊUTICA MÉDICA COMBINADA

A terapêutica combinando diversas opções terapêuticas que actuam por diversos mecanismos é hoje em dia um axioma no tratamento da hipertensão, da diabetes e mais recentemente da dislipidemia. O último consenso sobre acromegalia já previa a utilização de agonistas dopaminérgicos associados a ligandos dos receptores da somatostatina particularmente em doentes com tumores mistos produtores de Prolactina e ST. No entanto, a terapêutica combinada mais recentemente descrita é a associação de fármacos que actuam a nível tumoral impedindo a libertação de ST, como os ligandos dos receptores da somatostatina, com fármacos que impeçam acção da somatotrofina, como o pegvisomante. A associação foi pela primeira vez descrita num doente inicialmente tratado

com pegvisomante^{35,45}. A terapêutica combinada Octreotido LAR+Pegvisomante diário em estudo cruzado, comparativo com o octreotido LAR e o pegvisomante isolados associava-se a níveis mais baixos de IGF-1⁴⁶. A grande limitação desta terapêutica é o preço elevadíssimo. Num ensaio de terapêutica combinada Octreotido Lar + Pegvisomante, em 26 doentes, durante 42 semanas foi possível normalizar os níveis de IGF-1 em 95% dos doentes usando uma dose única subcutânea semanal média de 60 mg de pegvisomante⁴⁷. Para além da comodidade posológica poderá haver economia. Estão a decorrer ensaios para comprovar este conceito.

RADIOTERAPIA

A radioterapia externa pode ser usada em doentes cuja doença não seja controlada pela cirurgia ou terapêutica médica⁴⁸. A dose habitual de radiação é 4500 a 5000 rads (45 a 50 Gy) administrado durante 5 semanas não devendo as doses diárias

exceder os 180 rads (1,8 Gy), geradas por fontes de cobalto 60 ou aceleradores lineares⁴⁹. Irradiação máxima do tumor e lesão mínima para os tecidos circundantes têm sido obtidos pelo planeamento da radioterapia por RM, direcção dos feixes, e simulação dos campos do feixe, imobilização da cabeça e técnicas rotacionais isocêntricas.

A terapêutica com feixes de protões diminuem a secreção de ST para o normal mais rapidamente do que a radioterapia convencional, mas está disponível num número limitado de centros. A frequência de lesões neurológicas pode ser maior e está contra-indicada em doentes com extensão suprassellar, porque os feixes ópticos podem ficar no campo de radiação. A radioterapia estereotáxica por radiocirurgia por bisturi-gama é uma nova técnica existente num número limitado de centros especializados, e cujos resultados publicados são escassos⁵⁰. Esta técnica não pode ser usada para adenomas com extensão suprassellar dado o risco de lesão potencial para o quiasma e os nervos ópticos.

O crescimento do adenoma é invariavelmente interrompido, mas o declínio da secreção de ST – e melhoria clínica – é lenta, factores que reduzem seriamente o interesse da radioterapia. As concentrações de ST e IGF-1 diminuem em média cerca de 20%/ano, de tal forma que as concentrações de ST só atingem os níveis de 5 a 10 ng/mL ao fim de 5 ou 10 anos ou mais, particularmente se os valores iniciais forem muito altos⁴⁹. Aos 20 anos, 90% dos doentes tem concentrações séricas inferiores a 5 ng/mL. Contudo, poucos doentes atingem o objectivo terapêutico, ie, uma secreção de ST inferior a 2 ng/mL. Numa série apenas 5 de 30 doentes seguidos durante 10 ou mais anos atingiram este objectivo⁵¹. A taxa de normalização dos IGF-1 é de cerca de 50% aos 10 anos, mas os resultados são variáveis⁵²⁻⁵⁵.

Aos 10 anos, cerca de 50% dos doentes tratados com radioterapia desenvolvem carência de uma ou mais hormonas⁵¹⁻⁵⁴ e a incidência continua a aumentar depois. A carência de gonadotrofinas é a mais comum, seguida pela carência de ACTH e depois TSH. Outras complicações são as paralisias dos nervos cranianos, perda de visão, e perturbações da memória. Todas são raras e geralmente ocorrem apenas para altas doses⁵⁴. Os tumores secundários intracranianos tem sido descritos em 1,7% dos doentes nos primeiros 10 anos após a terapêutica de radiação, uma frequência significativamente maior do que na po-

FIGURA 9 – Meningeoma no campo de radiação de macroadenoma da hipófise produtor de ST.



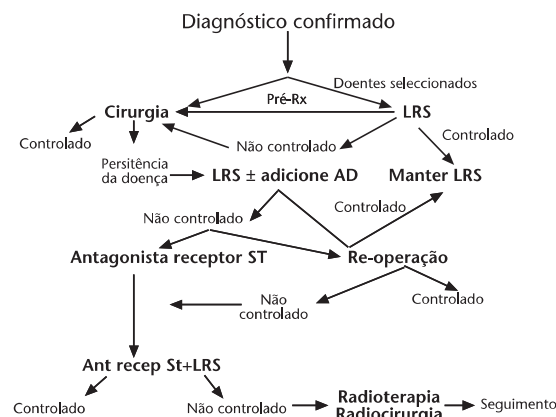
A – TAC; B e C – Ressonância Magnética; D – Angiografia.

pulação em geral (risco relativo de 16) (Fig. 9)^{56,57}. Os tumores descritos podem ser astrocitomas, glioblastomas, meningiomas⁵⁸, e sarcomas⁵⁹. A publicação recente de um estudo que sugere que a radioterapia em doentes com acromegalia se associa a maior mortalidade (RR 1,67, p=0,018), nomeadamente por doença cerebrovascular, embora carecendo de confirmação por outros estudos, fez com que a radioterapia passasse a ter uma utilização menos frequente⁶⁰.

ALGORITMO DO TRATAMENTO

A estratégia para o tratamento dos doentes com acromegalia está descrita na Figura 10.

FIGURA 10 – Algoritmo do tratamento da Acromegalia.



Adaptado de Melmed S. Consensus J Clin Endocrinol Metab 2004; LRS – ligando dos receptores da somatotrofinas.

Após a confirmação do diagnóstico e se ter identificado uma lesão selar, o médico deve rever as opções do tratamento com o doente⁶¹.

A cirurgia transesfenoidal por um neurocirurgião experiente é o tratamento de escolha para doentes com microadenomas, ou um macroadenoma que pareça ser susceptível de ser removido, ou um macroadenoma que cause alterações dos campos visuais. A cirurgia pode ser considerada em doentes com macroadenomas não inteiramente ressecáveis com o objectivo de facilitar a terapêutica posterior. Estes doentes podem requerer tratamento médico perioperatório⁶². A cabergolina ou os análogos da somatostatina podem ser considerados como terapêutica inicial para um doente cujo adenoma não seja completamente ressecável, bem como para doentes cujo risco de cirurgia seja grande ou que optem por não ser operados²⁰. Se o doente é operado e os níveis de ST e IGF-1 normalizam, não é necessária outra terapêutica. Em caso contrário,

os agonistas dopaminérgicos, em particular a cabergolina devem ser iniciados. Qualquer que seja o tratamento inicial, a outra opção pode ser ensaiada se a primeira for ineficaz. A terapêutica combinada de agonistas dopaminérgicos com ligandos dos receptores da somatostatina pode ser eficaz quando cada um por si só não é eficaz⁶³. Se isoladamente ou em combinação não são eficazes, o pegvisomante deve ser usado e com grande probabilidade controlará os níveis de IGF-1. A radioterapia fica reservada para as situações em que a cirurgia e a terapêutica médica com agonistas dopaminérgicos e ligandos dos receptores seja ineficaz e o pegvisomante controlo o IGF-1 mas as dimensões do tumor estejam a aumentar. O tratamento a longo prazo da acromegalia inclui vários passos. Após o tratamento inicial, os doentes devem ser avaliados de 3 em 3 meses ou 4 em 4 meses quer clinicamente quer pelo doseamento de IGF-1 e ST após uma PTGO, excepto se estiver a fazer pegvisomante. Doentes tratados medicamente podem necessitar de um ajuste da dose de terapêutica. Se não se alcançarem os objectivos terapêuticos, deve-se considerar uma

alternativa. Avaliação das outras hormonas deve ser efectuada anualmente. A avaliação das dimensões do tumor deve ser efectuada por RM repetida anualmente nos primeiros anos e mais tarde com menor frequência. A avaliação dos campos visuais está indicada em doentes em que o adenoma esteja muito próximo do quiasma óptico. A colonoscopia deve ser realizada a intervalos de 3 a 4 anos em doentes com mais de 50 anos e nos com mais de 3 fibromas cutâneos e com a presença de pólipos cólicos pré-malignos. A avaliação cardiovascular deve ser realizada regularmente e factores de risco como diabetes, dislipidemia e hipertensão devem ser tratados agressivamente. A insuficiência cardíaca deve ser avaliada e tratada com igual atenção e agressividade.

Na fig. 11 revemos os resultados que podem ser obtidos pelas diferentes modalidades terapêuticas, respectivas desvantagens e complicações.

FIGURA 11 – Modalidades terapêuticas vantagens, desvantagens e complicações

	C. Transesfenoidal		Radioterapia	Ligandos	Dopaminérgicos	Ant R ST
	Micro	Macro		R SS		
ST<5ng/mL	80%	50-60	77% (15a.)	65%	20%	NA
ST<2ng/mL	70%	40%		40%		NA
IGF-1 N	cerca 50%			50%	10%	95%
Regressão T	>95%		95%	50%	10%	0%
Desvantagens						
Recorrência	5-10%		Resp. tardia	Injectável preço	Baixa eficácia	Preço Inj. diária
Persistência	40%					
Complicações						
Hipopituitarismo	15%		>50	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Outros	Diabetes Insípida		Def. Neurol.	Náuseas Litíase Ves.	Náuseas Hipot. postural	Alt.função hepática
	2%	5%				

QUALIDADE DE VIDA

A terapêutica da acromegalia recebeu nos últimos 20 anos significativos progressos que se traduziram na normalização da esperança de vida se, após o tratamento, se obtiverem valores de ST/IGF-1 normais. As diferentes modalidades terapêuticas têm vantagens e inconvenientes. Por tal motivo recentemente tem-se valorizado a qualidade de vida associada à doença e os benefícios das diferentes opções. A qualidade de vida (QV) refere-se a um julgamento individual ou colectivo, nas diversas dimensões ou experiências de comunidades, grupos ou indivíduos⁶⁴. O valor atribuído à esperança de vida, modificada por perturbações, estados funcionais, percepções, e oportunidades sociais, todas influenciadas pela doença, lesão, tratamentos ou políticas de saúde dizem respeito à

Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde. A capacidade de adaptação do doente à sua situação, em particularmente face ao desfiguramento que a doença causa, é um aspecto importante a ter em conta. Recentemente foi desenvolvido um instrumento para avaliação da qualidade de vida em doentes acromegálicos conhecido como AcroQol. O questionário correlaciona-se significativamente com outros instrumentos genéricos de avaliação QV nomeadamente com o SF-36 ($r=0,71$) e negativamente com instrumentos psicométricos de avaliação da depressão, como o BDI ($r=-0,76$). Os acromegálicos curados parecem ter melhor qualidade de vida que os com doença activa reforçando a importância de um controlo rápido e eficaz da doença^{67,68}. A avaliação da qualidade de vida é seguramente um parâmetro importante na orientação terapêutica em geral e poderá exigir apoio especial em doentes particulares.

BIBLIOGRAFIA

1. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3808-16.
2. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R et al. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3537-42.
3. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 667-674.
4. Ayuk J, Sheppard MC, Clayton RN, Bates AS, Stewart PM. Evidence for the use of IGF-1 as a predictor of mortality in acromegaly is lacking. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5867-68.
5. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3419-26.
6. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3411-8.
7. Melmed S, Ho K, Klibanski A et al. Clinical Review 75: Recent advances in pathogenesis, diagnosis and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3395-402.
8. Ross DA, Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 1988; 68: 854-67.
9. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 669-92.
10. Colao A, Attanasio R, Pivonello R et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 85-92.
11. Jenkins D, O'Brien I, Johnson A et al. The Birmingham pituitary database: Auditing the outcome of the treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 517-22.
12. Colao A, Marzullo P, Vallone G et al. Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: An ultrasonography study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2121-5.
13. Carvalho D, Abreu F, Vinha E, Baldaque-Faria A, Medina JL. Tratamento da acromegalia: resultados em 62 doentes. Livro de Resumos da Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia 1992; 14.
14. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 1998; 89: 353-8.
15. Biermasz NR, Van Dulken H, Roelfsema F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4596-602.
16. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4072-7.
17. Colao A, Merola B, Ferone D et al. Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2777-81.
18. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40: 225-36.
19. Abs R, Verhelst J, Maiter D et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: A study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 374-8.
20. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334: 246-54.
21. Shimon I, Taylor JE, Dong JZ et al. Somatostatin

- receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures. *J Clin Invest* 1997; 99: 789-98.
22. Reubi JC, Landolt AM. The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 844-50.
 23. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 1994; 121: 478-83.
 24. Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ. Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Ann Intern Med* 1992; 117: 719-26.
 25. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P et al. Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 17-23.
 26. Thapar K, Kovacs K, Stefanescu L et al. Antiproliferative effect of the somatostatin analogue octreotide on growth hormone-producing pituitary tumors: Results of a multicenter randomized trial. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 893-90.
 27. Pina R, Carvalho D, Machado-Carvalho A, Rodrigues E, Cruz C, Medina JL. Octreotide seems to have an anti-proliferative effect on somatotrophinomas evaluated by Ki-67. Preliminary results. *J Endocrinol Invest* 1997; 20 (S7): 76.
 28. Losa M, Ciccarelli E, Mortini P et al. Effects of octreotide treatment on the proliferation and apoptotic index of GH-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5194-200.
 29. Coalo A, Feron D, Marzullo P et al. Long term effects of depot long acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2779-86.
 30. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF et al. Octreotide treatment of acromegaly: A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 711-8.
 31. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ et al. Safety and efficacy of long term octreotide therapy of acromegaly: Results of a multicenter trial in 103 patients a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2768-75.
 32. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4554-6.
 33. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3013-8.
 34. Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, and Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 707-716.
 35. Hofland L, van der Woek J, van Koetsveld P et al. The novel somatostatin analog SOM230 is a potent inhibitor of hormone release by growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1577-85.
 36. Van der Woek J, de Herder W, Felders R et al. A single dose comparison of the acute effects of between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 638-645.
 37. Carvalho D, Baldaque-Faria A, Cruz J, Machado-Carvalho A, Cruz C, Medina J. Cura de adenoma produtor de somatotrofina pelo octreotido. *Oncologia* 1997; 50.
 38. von Werder K, Losa M, Muller OA et al. Treatment of metastasizing GRH-producing tumor with a long-acting somatostatin analogue. *Lancet* 1984; 2: 282-3.
 39. Drange M, Melmed S. Long-acting lanreotide induces clinical and biochemical remission of acromegaly caused by disseminated growth hormone-releasing hormone-secreting carcinoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3104-9.
 40. Pradhananga S, Wilkinson I, Ross RJ. Pegvisomant: structure and function. *J Mol Endocrinol* 2002; 29: 11-4.
 41. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342: 1171-7.
 42. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358: 1754-9.
 43. van der Lely AJ, Muller AF, Janssen JA et al. Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist Pegvisomant in an acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 478-81.
 44. Carvalho D, Anselmo J, Barreiros L et al. Efficacy and safety of pegvisomant in the treatment of acromegaly: Portuguese experience. Abstract

- Book of the 38th International Symposium GH and Growth factors in Endocrinology and Metabolism. 2006; 53.
45. Muller AF, Kopchick JJ, Flyvbjerg A, Van der Lely AJ. Growth hormone receptor antagonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1503-11.
 46. Jorgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J et al. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analogue and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5627-31.
 47. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005; 365: 1644-6.
 48. Grupo de Estudo de Tumores da Hipófise – Carvalho D, Paiva I, Barreiros E. Radioterapia dos tumores hipofisários: conferência de consenso. *Endoc Met Nut* 1999; 8: 31-54.
 49. Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, Roth J. Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 693-712.
 50. Carvalho D, Barbosa AP, Vinha E, Pereira J, Ayres-Basto M, Monteiro M, Medina JL. Radiocirurgia por bisturi _ de recidiva intracavernosa de adenoma somatotrófico: seguimento de 2 anos. *End Met Nut* 1999; 8: 13 (CO5).
 51. Thalassinou NC, Tsagarakis S, Ioannides G et al. Megavoltage pituitary irradiation lowers but seldom leads to safe GH levels in acromegaly: A long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 160-3.
 52. Powell JS, Wardlaw SL, Post KD, Freda PU. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2068-71.
 53. Cozzi R, Barausse M, Asnaghi D et al. Failure of radiotherapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 717-26.
 54. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3779-85.
 55. Epaminonda P, Porretti S, Cappiello V et al. Efficacy of radiotherapy in normalizing serum IGF-I, acid-labile subunit (ALS) and IGFBP-3 levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 183-9.
 56. Brada M, Ford D, Ashley S et al. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ* 1992; 304: 1343-6.
 57. Tsang RW, Laperriere NJ, Simpson WJ et al. Glioma arising after radiation therapy for pituitary adenoma. *Cancer* 1993; 72: 2227-33.
 58. Carvalho D, Lima-Reis JP, Freitas P, Barbosa AP, Pereira J, Cruz J, Cruz C, Medina J. Meningeoma pós-radioterapia convencional de adenoma somatotrófico. *End Met Nut* 1998; 7: 17(O14).
 59. Ahmed M, Kanaan I, Rifai A et al. An unusual treatment-related complication in a patient with growth hormone-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2816-20.
 60. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1613-7.
 61. Melmed S et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4054-8.
 62. Ben-Shlomo A, Melmed S. Clinical review 154: The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 963-8.
 63. Lamberts SWJ, Zweens M, Verschoor L, del Pozo E. A comparison among the growth hormone-lowering effects in acromegaly of the somatostatin analog SMS 201-995, bromocriptine, and the combination of both drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 16-9.
 64. Patrick DL, Erickson P. Health status and health policy. Allocating resources to health care.
 65. Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly quality of life questionnaire. Health and quality of life outcomes 2004; 2: 13-19.
 66. Abreu M, Carvalho D, Viha E, Webb S and Medina JL. Positive correlation between AcroQoL and SF-36 and negative with BDI in sample of 60 acromegalics. *Endoc Abst* 2006; 11: P612.
 67. Badia X, Webb S, Caron P, Colao A, Carvalho D, Kadioglu P, Reincke M, Pokrajac-Simeunovic A, Tsagarakis S, Johnson I, Caglio S, Vincenzi B. A prospective real-life study of quality of life in patients with acromegaly. Abstract Book of the ISPOR 8th Annual European Congress 2005.
 68. Biermasz NR, Van Thiel SW, Pereira AM et al. Decreased Quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5369-76.