

**PREVALÊNCIA DA APNÉIA DO SONO EM PACIENTES  
COM ACROMEGALIA E ANÁLISE DOS PARÂMETROS  
CEFALOMÉTRICOS À RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Flávia Regina Barbosa van Haute

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração em Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre em Endocrinologia.

Orientadora:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Mônica Roberto Gadelha

Rio de Janeiro

Outubro 2005

Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Centro de Ciências da Saúde  
Faculdade de Medicina  
Curso de Pós Graduação em Endocrinologia

**PREVALÊNCIA DA APNÉIA DO SONO EM PACIENTES  
COM ACROMEGALIA E ANÁLISE DOS PARÂMETROS  
CEFALOMÉTRICOS À RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Flávia Regina Barbosa van Haute

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mônica Roberto Gadelha

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Mário Vaisman (Presidente)

---

Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho

---

Prof Dr. Shiro Tomita

## Ficha Catalográfica

van Haute, Flávia Regina Barbosa

Prevalência da apnéia do sono em pacientes com acromegalia e análise dos parâmetros cefalométricos à ressonância magnética / Flávia Regina Barbosa van Haute. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2005.

xii, 129 f. : il. ; 31 cm.

Orientador: Mônica Roberto Gadelha

Dissertação (mestrado) – UFRJ, Faculdade de Medicina, Pós-graduação em Endocrinologia, 2005.

Referências bibliográficas: f. 73-90

1. Acromegalia – diagnóstico. 2. Acromegalia – complicações. 3. Apnéia do sono – complicações. 4. Fatores de risco. 5. Polissonografia. 6. Ressonância magnética. 7. Endocrinologia – Tese. I. Gadelha, Mônica Roberto. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. Pós-graduação em Endocrinologia. III. Título.

## **Dedicatória**

Ao meu avô Flávio (*in memorium*), meu exemplo de vida e resignação.

Aos meus pais, Sylvia e Sylvio, pela incansável dedicação e doação.

Meus amores esta conquista também é de vocês.

## Agradecimentos

- Ao meu marido, Adriano. Meu amor obrigada pela compreensão nos momentos mais difíceis e pelo precioso apoio oferecido ao longo deste estudo.
- Aos meus irmãos, Ana, Renata e Marcelo, pela força e carinho que sempre me transmitiram.
- À minha orientadora, Prof. Dra Mônica R Gadelha, pela dedicação e profissionalismo admiráveis, pelo cuidado e incentivo necessários à conclusão deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. Mário Vaisman, chefe do serviço de Endocrinologia do HUCFF/UFRJ, exemplo de amor pela medicina e pela ciência. Obrigada pelo apoio sempre.
- À amiga Giselle Taboada, pela ajuda na análise estatística, pela paciência, inestimável contribuição e disponibilidade para conclusão deste trabalho.
- Às amigas Lívia Côrrea e Giovanna Balarini, pela ajuda essencial na elaboração deste trabalho, pela presteza, pelas palavras de carinho nos momentos de angústia e pelo companheirismo.
- Aos queridos amigos Alessandra Casini, Inês Donangelo, Leonardo V. Neto e Evelyn Machado pela força incondicional, compartilhando objetivos e tarefas e pela sintonia no trabalho.
- À Rosangela Aparecida M. Noé, bioestatística da comissão de investigação científica-HUCFF/UFRJ, pela valiosa ajuda na análise estatística.
- À Dra. Rosita Fontes, Dra. Yolanda Schrank, Dra. Claudia Calixto e ao Dr. Márcio Goulard, médicos do laboratório Diagnósticos da América, pela parceria e colaboração na realização das dosagens séricas do IGF-I.

- Ao Dr. Michele Dominic, pela competência e apoio na realização de todas as polissonografias ao longo do estudo.
- A Dra. Anna Patricia Riello, pela dedicação e auxílio na realização das ressonâncias magnéticas de todos os pacientes.
- Ao Dr. Lucas Lemes, pela valiosa colaboração, compartilhando seu conhecimento sobre o tema do trabalho.
- Aos funcionários do LABS e Clínica Neurológica Professor Fernando Pompeu, pela seriedade e profissionalismo.
- À enfermeira Mariangélica de O. Silva e à técnica em enfermagem Françoise R.Lopes, pela presteza, competência e rigor na aplicação das medicações dos pacientes.
- À Fernanda Tovar Moll, amiga ímpar, pela cumplicidade, amizade e pela autorização para realização das ressonâncias no LABS.
- Á Nádia Queiroz, secretária do serviço de Endocrinologia, pela competência profissional e pelas palavras de conforto e amizade.
- Aos pacientes, que nos permitiram a realização deste trabalho.
- À Deus pela realização deste sonho.

## **Resumo**

As complicações respiratórias em pacientes com acromegalia, sendo a apnéia do sono (AS) a anormalidade mais típica, estão associadas com uma elevada taxa de mortalidade. Apesar de bastante caracterizada na população geral, a AS ainda permanece pouco esclarecida em pacientes com acromegalia.

**Objetivos:** Avaliar a prevalência da AS na acromegalia ativa e correlacioná-la com parâmetros clínicos, laboratoriais e cefalométricos à ressonância magnética (RM).

**Métodos:** Estudo transversal com 24 pacientes que foram submetidos à avaliação clínica, laboratorial (GH/IGF-I), polissonografia e RM de hipofaringe/cavum.

**Resultados:** Vinte e um pacientes apresentavam AS (87,5%); destes, 20 (95,3%) apresentavam o tipo predominantemente obstrutivo. A prevalência da síndrome da AS (SAS) foi 75%. A mediana da idade foi de 50 anos (23-75) e da duração de doença foi de 60 meses (12-300). A frequência de intolerância glicídica, diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial (HA) foi de 25%, 29,2% e 66,7%, respectivamente. Dez (41,7%) pacientes apresentavam hipertrofia ventricular esquerda (HVE), 9 (37,5%) bócio e 20 (83,3%) sobrepeso/obesidade. A mediana do GH foi 11,3 ng/mL (1,4 –198,0) e da %IGF-I (porcentagem de incremento acima do valor superior da normalidade do IGF-I) foi 185,2% (-31,6-571,2). O índice de apnéia-hipopnéia (IAH) se correlacionou significativamente com idade, circunferência abdominal, índice de massa corporal e inesperadamente com área de hipofaringe. O IAH foi significativamente maior entre pacientes com HAS, HVE e DM que no grupo sem estas condições.

**Conclusões:** A prevalência de AS e SAS na acromegalia foi similar a da literatura. Idade foi um fator de risco, enquanto HAS, HVE e diabetes foram complicações

significativamente associadas a AS. Obesidade esteve associada significativamente a AS, parecendo ser fator de risco e/ou complicação da mesma. A maioria dos parâmetros cefalométricos não se correlacionaram significativamente com AS.

**Descritores:** Acromegalia, complicações, apnéia do sono, polissonografia, ressonância magnética, parâmetros cefalométricos.

## Abstract

Respiratory complications in patients with acromegaly, of which sleep apnea (SA) is the most common, are associated with a high mortality. While SA has been well characterized in the general population, it remains poorly understood in patients with acromegaly.

**Objectives:** To determine SA prevalence in patients with acromegaly and correlate SA to clinical, laboratory and cephalometric parameters on magnetic resonance image (MRI).

**Methods:** Cross-sectional study of 24 patients with acromegaly submitted to clinical and laboratory (GH/IGF-I) evaluation, polysomnography and MRI of the hypopharynx. **Results:** Twenty-one patients had SA (87.5%), of which twenty patients (95.3%) had predominant obstructive type. The prevalence of SA syndrome (SAS) was 75%. Median age was 50 years (23-75) and median disease duration was 60 months (12-300). The frequency of impaired glucose tolerance, diabetes (DM) and hypertension (HA) was 25%, 29.2% e 66.7%, respectively. Left ventricular hypertrophy (LVH) was found in 10 patients (41.7%), goiter in 9 (37.5%), and obesity in 20 (83.3%). Median GH level was 11.3ng/mL (1.4-198) and median %IGF-I (percentage up to limit normality of IGF-I) was 185.2% (-31.6-571.2). Respiratory disturbance index (RDI) correlated significantly with age, abdominal circumference, body mass index and **unexpectedly with** hypopharynx area. RDI was significantly higher in patients with HA, LVH and DM **in comparison to patients without these conditions.**

**Conclusions:** The prevalence of SA and SAS in acromegaly was similar to previously described in literature. SA had age as a significant risk factor, and HA, LVH and DM as significantly associated complications. Obesity was also significantly related to SA, as a risk factor, a

complication or both. Overall, cephalometric parameters by MRI did not correlate with SA.

**Keywords:** Acromegaly, complications, sleep apnea, polysomnography, magnetic resonance, cephalometric parameters.

## Sumário

<b>1 – Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>2 – Revisão Bibliográfica.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 – Acromegalia.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.1 – Diagnóstico.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.2 – Tratamento.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.2.1 – Cirurgia.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.2.2 – Drogas.....</b>	<b>7</b>
A) Agonistas dopaminérgicos.....	8
B) Análogos da somatostatina.....	9
C) Antagonista do receptor de GH.....	12
D) Outras drogas.....	12
<b>2.1.2.3 – Radioterapia.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 – Apnéia do sono.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2.1 – Definição.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2.2 –Dados epidemiológicos.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.3 – Fisiopatogenia.....</b>	<b>17</b>
A) Apnéia do sono tipo obstrutiva.....	17
B) Apnéia do sono tipo central.....	20
<b>2.2.4 – Fatores de risco.....</b>	<b>23</b>
<b>2.2.5 – Quadro Clínico.....</b>	<b>27</b>
<b>2.2.6 – Diagnóstico.....</b>	<b>33</b>

A) Síndrome da apnéia do sono tipo obstrutiva.....	33
B) Síndrome da apnéia do sono tipo central.....	34
<b>2.2.7 – Tratamento.....</b>	<b>35</b>
<b>3 – Objetivos.....</b>	<b>38</b>
<b>3.1 – Objetivo Primário.....</b>	<b>38</b>
<b>3.2 – Objetivos Secundários.....</b>	<b>38</b>
<b>4 – Pacientes e Métodos.....</b>	<b>39</b>
<b>4.1 – Aspecto Ético.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2 – Critérios de Inclusão e Exclusão.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2.1 – Critérios de Inclusão.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2.2 – Critérios de Exclusão.....</b>	<b>40</b>
<b>4.3 – Pacientes.....</b>	<b>40</b>
<b>4.4 – Desenho do Estudo.....</b>	<b>43</b>
<b>4.5 – Variáveis analisadas.....</b>	<b>43</b>
<b>4.5.1– Variáveis clínicas.....</b>	<b>43</b>
<b>4.5.2 – Variáveis laboratoriais.....</b>	<b>45</b>
<b>4.5.2.1 –Dosagem de GH.....</b>	<b>45</b>
<b>4.5.2.2 – Dosagem de IGF-I .....</b>	<b>45</b>
<b>4.5.3 – Outras variáveis.....</b>	<b>46</b>
<b>4.6 – Polissonografia noturna.....</b>	<b>46</b>
<b>4.7 – Ressonância magnética de hipofaringe/cavum.....</b>	<b>47</b>
<b>4.8 – Análise Estatística.....</b>	<b>48</b>
<b>5 – Resultados.....</b>	<b>50</b>
<b>5.1 – Prevalência da apnéia do sono e da síndrome da apnéia do sono.....</b>	<b>50</b>

<b>5.2 – Perfil clínico e laboratorial dos pacientes.....</b>	<b>51</b>
<b>5.2.1 – Perfil da casuística geral.....</b>	<b>51</b>
<b>5.2.2 – Perfil da casuística segundo a presença ou não de apnéia do sono.....</b>	<b>53</b>
<b>5.3 – Parâmetros cefalométricos à ressonância magnética de hipofaringe/cavum.....</b>	<b>55</b>
<b>5.4 – Correlação entre o índice de apnéia-hipopnéia e as variáveis numéricas (clínicas, laboratoriais ou cefalométricas).....</b>	<b>56</b>
<b>5.5 – Comparação entre o índice de apnéia-hipopnéia e as variáveis qualitativas (clínicas).....</b>	<b>61</b>
<b>6 – Discussão.....</b>	<b>64</b>
<b>7 – Conclusões.....</b>	<b>72</b>
<b>8 – Referências .....</b>	<b>73</b>
<b>9 – Anexos.....</b>	<b>91</b>
<b>9.1 – Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....</b>	<b>91</b>
<b>9.2 – Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>92</b>
<b>9.3 – Anexo 3 – Ficha Clínica.....</b>	<b>94</b>
<b>9.4 – Anexo 4 – Questionário de sonolência diurna de <i>Epworth</i>.....</b>	<b>97</b>
<b>9.5 – Anexo 5 – Valores de Referência do IGF-I.....</b>	<b>98</b>
<b>9.6 – Anexo 6 – Características clínicas e polissonográficas dos pacientes.....</b>	<b>99</b>
<b>9.7 – Anexo 7 – Parâmetros cefalométricos à ressonância magnética de hipofaringe/cavum dos pacientes.....</b>	<b>100</b>
<b>9.8 – Anexo - Artigo aceito para publicação nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, 2005 – “Etiologic aspects and management of acromegaly”.....</b>	<b>101</b>

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Manifestações clínicas dos pacientes com acromegalia do HUCFF/UFRJ.....	5
<b>Tabela 2</b> - Prevalência da AS na acromegalia.....	17
<b>Tabela 3</b> - Efeito do sexo, menopausa e terapia de reposição hormonal na prevalência da apnéia do sono.....	26
<b>Tabela 4</b> - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes.....	41
<b>Tabela 5</b> - Análise descritiva das variáveis numéricas para o total da amostra.....	51
<b>Tabela 6</b> - Frequência e percentual das variáveis qualitativas para o total da amostra....	52
<b>Tabela 7</b> - Análise descritiva das variáveis numéricas para o grupo <u>com AS</u> .....	53
<b>Tabela 8</b> - Análise descritiva das variáveis numéricas para o grupo <u>sem AS</u> .....	54
<b>Tabela 9</b> - Frequência e percentual das variáveis qualitativas para os grupos <u>com</u> e <u>sem AS</u> .....	54
<b>Tabela 10</b> - Análise descritiva dos parâmetros cefalométricos para o total da amostra....	55
<b>Tabela 11</b> - Análise descritiva dos parâmetros cefalométricos para o grupo <u>com AS</u> .....	56
<b>Tabela 12</b> - Análise descritiva dos parâmetros cefalométricos para o grupo <u>sem AS</u> .....	56
<b>Tabela 13</b> - Correlação entre o IAH e as variáveis numéricas.....	57
<b>Tabela 14</b> - Análise estatística do IAH segundo as variáveis qualitativas.....	61

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Fácies acromegálica (A); mão acromegálica (B - à direita na foto); pé acromegálico (C - à esquerda na foto).....	4
<b>Figura 2</b> - Patogênese da síndrome da apnéia do sono obstrutiva na acromegalia.....	20
<b>Figura 3</b> - Patogênese da síndrome da apnéia do sono tipo central na acromegalia.....	22
<b>Figura 4</b> - Patogênese da hipertensão arterial na síndrome da apnéia do sono.....	33
<b>Figura 5</b> - Corte sagital de RM hipofaringe/cavum.....	49
<b>Figura 6</b> - Distribuição de AS na amostra de 24 pacientes com acromegalia.....	50
<b>Figura 7</b> - Gráfico de dispersão entre o IAH e a idade na amostra de 24 pacientes com acromegalia.....	59
<b>Figura 8</b> - Gráfico de dispersão entre o IAH e o IMC na amostra de 24 pacientes com acromegalia.....	59
<b>Figura 9</b> - Gráfico de dispersão entre o IAH e a CA na amostra de 24 pacientes com acromegalia.....	60
<b>Figura 10</b> - Gráfico de dispersão entre o IAH e a área de hipofaringe na amostra de 24 pacientes com acromegalia.....	60
<b>Figura 11</b> - IAH segundo a HAS na amostra de 24 pacientes com acromegalia.....	62
<b>Figura 12</b> - IAH segundo a HVE na amostra de 24 pacientes com acromegalia.....	63
<b>Figura 13</b> - IAH segundo diabetes mellitus na amostra de 24 pacientes com acromegalia.....	63

## Lista de Abreviaturas

%IGF-I – Porcentagem de incremento acima do valor superior da normalidade do IGF-I

AS – Apnéia do sono

ASO – Apnéia do sono obstrutiva

AVC – Acidente vascular cerebral

C – Cirurgia

CA – Circunferência abdominal

CO<sub>2</sub> – Dióxido de carbono

CPAP – *Continuous positive airway pressure* – Pressão positiva contínua de vias aéreas

dL – Decilitro (s)

DM – Diabetes mellitus

DPC – *Diagnostic Products Corporation*

DRS – Distúrbios respiratórios do sono

DSL – *Diagnostic Systems Laboratories*

g – Grama (s)

GH – *Growth hormone* - Hormônio do crescimento

GH-R – *Growth hormone receptor* – Receptor do hormônio do crescimento

GHRH – *Growth hormone releasing hormone* - Hormônio liberador do hormônio do crescimento

GHRH-R - *Growth hormone releasing hormone receptor* – Receptor do hormônio liberador do hormônio de crescimento

Gy – Gray

h – Hora

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HOMA- *Homeostatic model assessment*

HHA – Hipotálamo-hipófise-adrenal

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

HVE – Hipertrofia ventricular esquerda

IAH – Índice de apnéia-hiponéia

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IGF-I – *Insulin-like growth factor type 1* - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I

IM - Intramuscular

IMC - Índice de massa corporal

IOG – Intolerância à glicose

Kg/ m<sup>2</sup> – Quilograma por metro quadrado

LAR® - *Long acting repeatable*

m<sup>2</sup> - Metro (s) quadrado (s)

mg – Miligrama (s)

mL – Mililitro (s)

mm – Milímetro

mm<sup>2</sup> – Milímetro quadrado

mmHg – Milímetro de mercúrio

mUI – Miliunidades internacionais

ng – Nanograma (s)

NO – Óxido nítrico

NREM – *Non rapid eye-movement* – não-movimento rápido dos olhos

O2 – Oxigênio

PSG – Polissonografia

R – Radioterapia

RCS – Respiração de Cheyne-Stokes

RERAs – *Respiratory effort related arousal* - Despertares relacionados a eventos respiratórios

REM - *Rapid eye-movement* – movimento rápido dos olhos

RM – Ressonância magnética

SAS - Síndrome da apnéia do sono

SASO – Síndrome da apnéia do sono obstrutiva

SC – Subcutâneo

SERMs – *Selective estrogen receptor modulators* -Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio

SR – *Slow release*

SSTR – Receptor da somatostatina

TC – Tomografia computadorizada

TOTG – Teste oral de tolerância à glicose

TRH – Terapia de reposição hormonal

## 1- Introdução

A acromegalia é uma doença crônica que cursa com taxa de mortalidade aumentada 1,2 a 3,5 vezes em relação a população normal para mesma idade e sexo e com redução da expectativa de vida em 10 anos (1-7). As complicações respiratórias contribuem com 25% desta mortalidade, seguindo-se apenas às complicações cardiovasculares, sendo a apnéia do sono (AS) a complicação respiratória mais típica e relevante da acromegalia (2,8-14). Em diferentes séries, a taxa de mortalidade por complicações respiratórias foi estimada como 2 a 3 vezes maior quando comparada com a da população geral (2,7). Orme e colaboradores (7) demonstraram que a mortalidade respiratória foi 85% maior do que o esperado, independente da idade, sugerindo uma mortalidade prematura entre os pacientes acromegálicos.

A síndrome da apnéia do sono (SAS) é uma condição clínica, com sintomas conhecidos (principalmente sonolência diurna), que se deve à ocorrência de colapsos de vias aéreas superiores durante o sono, de caráter intermitente. A AS é um distúrbio respiratório do sono (DRS), e seu diagnóstico depende da realização de polissonografia (PSG). A maior disponibilidade desta técnica promoveu uma melhor capacidade de detecção da real prevalência da AS na acromegalia nos últimos anos, 60-70% ou mais, o que contrasta com a população geral, na qual a prevalência da AS é de 2-4% de acordo com estimativas mais recentes, sendo mais freqüente em indivíduos masculinos (2,9,15-17).

Há um aumento na incidência de eventos cardiovasculares nos pacientes que apresentam distúrbios respiratórios do sono, já tendo sido relatado uma íntima relação entre

AS e hipertensão arterial sistêmica (HAS), acidente vascular cerebral (AVC), aterosclerose, doença coronariana e arritmias cardíacas (18-21). Portanto, uma vez que HAS e outras doenças cardiovasculares são responsáveis por grande parte do excesso de mortalidade na acromegalia, e a AS é um fator agravante destas complicações cardiovasculares, é racional acreditar que a AS esteja envolvida na redução da sobrevida destes pacientes (2).

Com a finalidade de estudar a prevalência da AS e de SAS e seus principais fatores associados em uma população de acromegálicos, foram avaliados 24 pacientes através de PSG noturna completa e de ressonância magnética (RM) de hipofaringe/cavum.

## **2 - Revisão Bibliográfica**

### **2.1 - Acromegalia**

A acromegalia ocorre em função da excessiva produção do hormônio do crescimento (*growth-hormone* - GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (*insulin-like growth factor type I* - IGF-I). Em 98% dos casos, a doença é causada por adenomas hipofisários secretores de GH (somatotropinomas), em cerca de 2% dos casos pela hipersecreção eutópica ou ectópica do hormônio liberador do GH (*growth-hormone releasing hormone* - GHRH) e muito raramente pela secreção ectópica de GH (22-26).

Estudos epidemiológicos realizados na Europa revelaram que a acromegalia apresenta uma prevalência de 40 a 70 casos por milhão de habitantes e uma incidência anual de 3 a 4 casos por milhão de habitantes (27,28). Dessa forma, estima-se que no Brasil existam cerca de 700 novos casos de acromegalia diagnosticados anualmente. A doença acomete ambos os sexos, sendo mais comum entre os 30 e 50 anos de idade (29).

#### **2.1.1 - Diagnóstico**

A doença apresenta curso clínico insidioso com progressão gradual dos sinais e sintomas, o que acarreta um atraso no diagnóstico de aproximadamente 8 a 10 anos. Tal fato é extremamente relevante, pois pacientes com acromegalia não tratados apresentam taxa de mortalidade aumentada 1,2 a 3,5 vezes em relação a população normal para mesma idade e sexo, especialmente por doenças cardiovasculares e respiratórias (2-7).

O quadro clínico da acromegalia caracteriza-se por sinais e sintomas decorrentes do efeito compressivo do tumor sobre as estruturas vizinhas (cefaléia, distúrbios visuais, hipopituitarismo e hiperprolactinemia) e da ação do GH e/ou do IGF-I nos tecidos

periféricos. As manifestações clínicas secundárias à hipersecreção hormonal são: aumento de extremidades, alterações crânio-faciais, hiperidrose, síndrome do túnel do carpo, artralgias, hipertensão arterial sistêmica (HAS), alterações do metabolismo glicídico (intolerância à glicose e diabetes mellitus - DM), visceromegalias e papilomas cutâneos (*skin tags*), sendo estes últimos importantes marcadores da presença de pólipos colônicos (30-32) [Figura 1]. Cardiomiopatia, especialmente hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e AS representam complicações crônicas da doença (2,33). O aumento da frequência de neoplasias, especialmente adenocarcinomas intestinais, permanece controverso na literatura (7,34). Na Tabela 1 estão representadas as porcentagens das diferentes manifestações clínicas dos pacientes do ambulatório de pesquisa em acromegalia do Serviço de Endocrinologia do HUCFF/UFRJ.



Figura 1 – Fácies acromegálica – acentuação das linhas da face, frente proeminente, aumento do mento, lábios e nariz (A); mão acromegálica - à direita na foto (B); pé acromegálico - à esquerda na foto (C).

**Tabela 1: Manifestações clínicas dos pacientes com acromegalia do HUCFF/UFRJ**

Sinais/sintomas	n/total	Percentual (%)
-----------------	---------	----------------

Aumento de extremidades	88/89	99
Alterações crânio-faciais	71/88	81
Artralgia	50/85	59
Hiperidrose	64/86	74
Síndrome do túnel do carpo	21/73	29
<i>Skin tags</i> (papilomas cutâneos )	28/61	46
Pólipo intestinal	9/29	31
Adenocarcinoma intestinal	1/29	3,4
Diabetes mellitus/intolerância à glicose	42/79	53
Hipertensão arterial	50/86	58

Fonte: Gadelha M e cols. Neuroendocrinologia Básica e Aplicada (29)

A suspeita clínica da acromegalia é confirmada pela avaliação laboratorial com a demonstração de níveis séricos elevados de GH e de IGF-I. Conforme o consenso realizado em Cortina (Itália), a dosagem sérica de GH randômico < 0,4 ng/mL e valores séricos de IGF-I normais para idade e sexo, excluem o diagnóstico de acromegalia, na ausência de fatores que influenciem nestas dosagens. Naqueles pacientes em que o diagnóstico não pode ser afastado com as dosagens basais, está indicado o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com a administração de 75g de glicose e dosagens subseqüentes de GH e glicose a cada 30 minutos durante 2 horas. O GH deve diminuir para valores inferiores a 1 ng/mL em qualquer um dos tempos para que se exclua o diagnóstico (35). Nos raros casos de suspeita de acromegalia extra-hipofisária, está indicada a dosagem sérica de GHRH.

Após o diagnóstico clínico-laboratorial de acromegalia, realiza-se tomografia computadorizada (TC) ou RM de sela túrcica para identificação e caracterização do adenoma hipofisário. Cerca de 80% dos casos apresentam um macroadenoma (> 10 mm) no momento do diagnóstico (29).

### 2.1.2 – Tratamento

O principal objetivo do tratamento é reduzir a taxa de mortalidade dos pacientes acromegálicos, o que se consegue através de: a) normalização dos níveis séricos de IGF-I e redução dos níveis séricos de GH para valores considerados “seguros”, b) ablação ou controle da massa tumoral com preservação da função adeno-hipofisária, c) estabilização das complicações especialmente cardiovasculares, respiratórias e metabólicas, d) prevenção de recidivas.

Níveis séricos de GH considerados seguros são (35): níveis de GH < 1 ng/mL durante TOTG e níveis de GH randômico abaixo de 2,5 ng/mL, conforme sugerido por estudos epidemiológicos. Estes níveis “seguros” seriam capazes de normalizar a taxa de mortalidade para a esperada na população geral (3,5,6). Entretanto, estudos mais recentes demonstraram que a redução apenas dos níveis de GH para valores abaixo de 2 ng/mL e mais rigorosamente para valores abaixo de 1ng/mL associada a normalização do IGF-I, de acordo com idade e sexo, contribuiria com a diminuição da taxa de mortalidade para os níveis esperados na população geral (4,36). Todavia, concordante com resultados de trabalhos prévios, Kauppinen-Mäkelin e colaboradores (37), em um estudo recente, demonstraram que a diminuição dos níveis de GH para valores abaixo de 2,5 ng/mL pós-tratamento associava-se com sobrevida semelhante a da população geral, sem impacto na mortalidade dos níveis de IGF-I pós-tratamento.

As opções terapêuticas para o manejo da acromegalia incluem cirurgia, medicamentos e radioterapia.

### **2.1.2.1 - Cirurgia**

A cirurgia transesfenoidal permanece como tratamento primário de escolha para acromegalia. A abordagem transcraniana raramente se faz necessária (menos de 5% dos

casos). Uma resposta adequada ao tratamento cirúrgico depende da experiência do neurocirurgião, do tamanho tumoral e do nível pré-operatório de GH (38-42). Sheaves e colaboradores (41), ao avaliarem 100 pacientes acromegálicos submetidos à cirurgia transesfenoidal, demonstraram remissão em 23% nos pacientes com macroadenomas e em 61% nos pacientes com microadenomas. Entretanto, na casuística de Laws e colaboradores (43), houve normalização dos níveis circulantes de GH e IGF-I em 52% dos pacientes com macroadenomas e 67% daqueles com microadenomas.

As complicações graves da cirurgia transesfenoidal como alteração visual e meningite ocorrem em menos de 2% dos casos e mortalidade em menos de 1% (44). Fístula líquórica, diabetes insípida central permanente e sinusite ocorrem em torno de 5% dos casos (38). Diabetes insípida central transitório manifesta-se em até 30% dos pacientes. O hipopituitarismo pode se desenvolver em até 20% dos pacientes (29).

### **2.1.2.2 - Drogas**

Como cerca de 80% dos pacientes apresentam um macroadenoma hipofisário ao diagnóstico e as taxas de cura cirúrgica são baixas neste grupo, a terapia complementar faz-se necessária em um grande número de pacientes (29). O tratamento medicamentoso representa, na maioria dos casos, a segunda opção terapêutica na acromegalia. Atualmente estão disponíveis três classes de drogas: agonistas dopaminérgicos, análogos da somatostatina e antagonista do receptor de GH. Os estrogênios e os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs) também parecem ser úteis no tratamento adjuvante de pacientes acromegálicos com valores não muito elevados de IGF-I sérico (45-48).

#### **A) Agonistas dopaminérgicos**

Os agonistas dopaminérgicos comercialmente disponíveis são a bromocriptina e a cabergolina. Atuam via receptores dopaminérgicos D2, expressos em somatotrofos normais e em células tumorais. Os resultados em termos de controle laboratorial de doença com o seu uso são modestos, obtendo-se uma normalização dos níveis de IGF-I em 10% dos pacientes com o uso de bromocriptina (49). A cabergolina apresenta resultados mais eficazes e com menos efeitos colaterais do que a bromocriptina, observando-se níveis de GH menores do que 2 ng/mL em 44% dos pacientes com somatotropinomas puros e 56% dos pacientes com tumores secretores de GH e prolactina, enquanto a normalização do IGF-I foi observada em 35% e 50% dos pacientes, respectivamente (50). Devem ser preferencialmente utilizados nos pacientes com adenomas co-secretores de GH e prolactina e níveis moderados de GH ( $\text{GH} < 20\text{ng/mL}$ ) e de IGF-I ( $\text{IGF-I} < 750\text{ng/mL}$ ) ao diagnóstico (50,51).

Além disso, o uso da cabergolina também está indicado em casos de tratamento coadjuvante ao octreotide LAR®, naqueles pacientes resistentes a esta droga, independente dos níveis de prolactina antes do tratamento ou da positividade para este hormônio na análise imunohistoquímica dos tumores (52-54).

Os efeitos colaterais associados ao uso destas drogas são: náuseas, constipação intestinal, xerostomia, obstrução nasal e hipotensão postural.

## **B) Análogos da somatostatina**

Os análogos da somatostatina tiveram um grande impacto na terapia da acromegalia e representam o tratamento medicamentoso de escolha. A somatostatina age através de sua ligação a receptores específicos (SSTR), sendo que cinco subtipos já foram identificados

em humanos (SSTR 1, 2, 3, 4 e 5). Os subtipos 1, 2, 3, e 5 estão presentes no tecido hipofisário normal e tumoral, sendo os SSTR 2 e 5 os mais prevalentes nos adenomas secretores de GH (55,56). Os análogos da somatostatina disponíveis na prática clínica, o octreotide e o lanreotide, exercem a sua ação principalmente através da ligação aos subtipos SSTR 2 e 5 (57).

Os análogos da somatostatina existem em formulações de curta e longa duração de ação. O octreotide de formulação subcutânea (SC) de curta duração apresenta como inconveniente a necessidade de várias aplicações diárias, resultando em menor adesão ao tratamento, e portanto, seu uso atualmente está praticamente abolido. Os análogos da somatostatina de longa duração (octreotide LAR® - para aplicação intramuscular (IM) a cada 28 dias, lanreotide SR (*slow release*) - para aplicação IM a cada 7 a 14 dias e o lanreotide autogel – para aplicação SC profunda a cada 28 dias) apresentam melhor comodidade posológica para os pacientes.

Freda e colaboradores (58), em uma meta-análise que avaliou a eficácia terapêutica dos análogos da somatostatina na acromegalia, verificaram que a normalização do IGF-I ocorreu em 67% dos pacientes e a diminuição do GH para níveis seguros ( $\text{GH} < 2,5 \text{ ng/mL}$ ) em 57% dos pacientes tratados com octreotide LAR® versus 47% e 48% dos pacientes tratados com lanreotide SR, respectivamente. Além disso, foi evidenciado que os análogos da somatostatina apresentaram efeito na redução do volume tumoral. Este efeito de redução do volume tumoral (de pelo menos 10%) também foi maior entre os pacientes que usaram octreotide LAR® quando comparados aos que usaram lanreotide SR, especialmente no grupo de tratamento primário (grupo inicialmente tratados com estas drogas, sem tratamento adjuvante anterior), 50% dos pacientes com octreotide LAR® versus 30%

daqueles com lanreotide SR. Isto foi concordante com a compilação de diversos estudos, publicada recentemente por Bevan (59), que observou uma associação entre a terapia com análogo da somatostatina e redução tumoral em uma percentagem significativa de pacientes acromegálicos, especialmente naqueles em tratamento medicamentoso primário (52% dos pacientes com tratamento clínico primário versus 21% dos pacientes submetidos a tratamento adjuvante).

Newman e colaboradores (60) demonstraram que a eficácia do octreotide foi similar entre os pacientes previamente não tratados (grupo do tratamento primário) e aqueles previamente tratados com cirurgia ou radioterapia (grupo de tratamento secundário). Essas observações levaram ao questionamento em relação às práticas habituais de ressecção cirúrgica de todos os adenomas secretores de GH em pacientes recém-diagnosticados, independente da chance de cura cirúrgica. Embora a cirurgia seja o tratamento de escolha para pacientes com adenomas passíveis de ressecção completa, naqueles pacientes com baixas possibilidades de cura cirúrgica, como nos tumores grandes ou invasivos, sem comprometimento neuro-oftalmológico por progressivo, a terapia primária com os análogos da somatostatina pode ser a modalidade terapêutica inicial.

Os análogos da somatostatina podem ainda ser utilizados no pré-operatório, por um período de três a seis meses, com a finalidade de reduzir a morbidade e melhorar as condições clínicas dos pacientes (61). Grunstein e colaboradores (8) demonstraram uma melhora da AS nos pacientes tratados com octreotide, mesmo naqueles com remissão bioquímica parcial da acromegalia, sugerindo um efeito direto da droga no controle respiratório e nas vias aéreas superiores, com redução do edema de partes moles. Esta melhora da gravidade da AS e conseqüente otimização da função cardiovascular e metabólica favoreceria um melhor prognóstico peri e pós-operatório dos pacientes com

acromegalia (61). Ainda permanece controverso se a diminuição do volume tumoral com o uso de análogos da somatostatina no pré-operatório contribui ou não com melhores índices de cura cirúrgica.

Por fim, os efeitos colaterais gastrointestinais dos análogos da somatostatina geralmente são leves e transitórios (flatulência, diarreia, náuseas, desconforto abdominal), ocorrendo em metade dos pacientes (62). Colelitíase assintomática ocorre em cerca de 15% dos pacientes em uso de análogos da somatostatina de longa duração. São também descritos alterações no metabolismo glicídico, dor no local da aplicação, queda transitória de pêlos, hipotireoidismo central e bradicardia sinusal assintomática (62,63).

### **C) Antagonista do receptor de GH**

O antagonista do receptor de GH, o pegvisomant, representa uma nova abordagem terapêutica na acromegalia, estando indicado nos pacientes com resistência ou intolerância aos análogos da somatostatina (64). Sua ação é independente das características moleculares, imunohistoquímicas e histopatológicas do tumor produtor de GH, encontrando-se disponível para aplicação SC uma vez ao dia (63). Atua inibindo a ação do GH nos seus receptores em todos os tecidos e confere uma redução de IGF-I mais previsível, apesar de não proporcionar nenhum efeito sobre o volume tumoral (65). Em um dos primeiros estudos que avaliaram o emprego do pegvisomant em acromegálicos, observou-se normalização do IGF-I em 54 a 89% dos pacientes, acompanhada de melhora dos sinais e sintomas de atividade da doença (66). Em um trabalho posterior coordenado por Van Der Lely (67) foram avaliados 152 pacientes acromegálicos tratados com pegvisomant nas doses tituladas de 10 a 40 mg por dia por até 18 meses. Nos pacientes tratados por, pelo menos, 12 meses, 97% alcançaram normalização dos níveis séricos de

IGF-I para idade e sexo, não havendo sinais de taquifilaxia com o uso prolongado. Durante o seguimento da terapia com pegvisomant recomenda-se a monitorização das transaminases hepáticas pelo risco de hepatotoxicidade, do volume tumoral e do IGF-I sérico, como parâmetro de atividade biológica da doença (64,65).

#### **D) Outras drogas**

Os estrogênios e SERMs, como raloxifeno e tamoxifeno, têm sido descritos como uma possibilidade no tratamento medicamentoso da acromegalia. Estudos demonstraram uma moderada eficácia destes na supressão do IGF-I, podendo ser úteis em pacientes acromegálicos, de ambos os sexos, com atividade de doença de leve a moderada intensidade (45-48). Em um estudo recente, o uso do raloxifeno por 6 meses conferiu uma normalização dos níveis séricos de IGF-I em 54% dos pacientes, especialmente naqueles com níveis de IGF-I inferiores a 600µg/L, sem alterar os níveis séricos de GH (46). Entretanto, estudos a longo prazo são necessários para determinar de forma mais precisa seus reais benefícios.

#### **2.1.2.3 - Radioterapia**

A radioterapia representa a terceira opção de tratamento, estando indicada nos casos de tumores nos quais não foram alcançados controle bioquímico adequado ou controle do tamanho tumoral com a cirurgia e drogas (68,69). Atualmente são disponíveis duas modalidades de radioterapia: convencional e estereotáxica. A radioterapia convencional normalmente é administrada em doses fracionadas, 4 a 5 vezes por semana, ao longo de 6 semanas, de maneira a totalizar uma dose de 50Gy (5000 rads) [29]. Níveis de GH menores que 5 ng/mL são alcançados em 75% dos pacientes após 15 anos (70,71). O percentual de

pacientes com normalização do IGF-I aumenta com o tempo após radioterapia (70-72). Apresenta como inconvenientes o fato de requerer longo período para obtenção dos resultados esperados, risco elevado para o desenvolvimento de hipopituitarismo, além de possível lesão do nervo óptico, isquemia cerebral e carcinogênese cerebral secundária (30).

A radioterapia estereotáxica em uma única sessão – radiocirurgia – permite a administração de uma dose elevada de radiação ionizante, com alta precisão, a uma pequena região, com mínimo efeito nocivo ao tecido normal circunjacente. As doses mínimas são de 20 a 30 Gy (29). Em casos de radiocirurgia, os resultados são mais modestos, provavelmente pelo baixo tempo de acompanhamento dos pacientes, já que se trata de uma modalidade terapêutica mais recente. No entanto, os efeitos da radiocirurgia parecem ser mais precoces do que os da radioterapia convencional. Em um estudo de 30 pacientes acompanhados por 4 anos, a normalização do IGF-I foi observada em 23% e níveis de GH menores que 2,5 ng/mL foram alcançados em 37% dos pacientes (73). Além disso, os efeitos da radiocirurgia parecem apresentar uma correlação com o grau de hipersecreção hormonal inicial. Castinetti e colaboradores (74) observaram que os níveis iniciais de GH e de IGF-I eram maiores no grupo de pacientes não curados do que no grupo em remissão da acromegalia após tratamento com radiocirurgia utilizando-se *gamma-knife*. Com o emprego da técnica correta, a chance de dano ao nervo óptico é pequena. Os riscos de neoplasias secundárias, disfunção neurocognitiva e radionecrose são teoricamente minimizados pela menor exposição do tecido cerebral adjacente à radiação (29).

## **2.2 - Apnéia do sono**

### 2.2.1 - Definição

Apnéia do sono é definida em adultos como a presença de 5 ou mais eventos respiratórios de apnéia ou hipopnéia, com duração de pelo menos 10 segundos por cada hora de sono (índice de apnéia-hipopnéia -IAH). A apnéia é arbitrariamente definida em adultos como uma pausa respiratória de 10 segundos e a hipopnéia como um evento de 10 segundos, no qual há permanência do processo de respiração, porém a ventilação durante o sono está reduzida em pelo menos 50% em relação ao basal (75). Na prática clínica rotineira não se julga necessário distinguir hipopnéia de apnéia porque ambos os tipos de eventos apresentam fisiopatologia e conseqüências similares. Por isso, segundo recomendações da força tarefa da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) [76], como critérios diagnósticos para estes eventos apnéia-hipopnéia, o indivíduo deve apresentar uma redução evidente na ventilação (maior que 50%) durante o sono em relação ao basal ou uma redução que não alcança o critério acima, mas que esteja associada a um grau de dessaturação de oxigênio (O<sub>2</sub>) maior que 3% ou a um despertar; além da presença de um evento que dure 10 segundos ou mais (76).

Existem dois tipos de AS: o tipo central, caracterizado por eventos apneicos ou hipopneicos não relacionados com esforço respiratório, indicando uma redução no estímulo (*drive*) respiratório central; e o tipo obstrutivo, forma mais prevalente, que se manifesta como uma redução ou cessação completa do fluxo aéreo secundária a obstrução repetitiva das vias aéreas superiores, apesar de esforços respiratórios mantidos. Ambos resultam em dessaturação de O<sub>2</sub> e despertares recorrentes. Sintomas diurnos como sonolência excessiva parecem estar relacionados com a interrupção do sono (despertares recorrentes) e possivelmente também com hipoxemia recorrente.

A SAS é caracterizada pela associação da AS com sonolência diurna excessiva. Se

na ausência deste sintoma clínico, o indivíduo apresentar um IAH > 15/ h, caracteriza-se a SAS do tipo obstrutiva (SASO) [77].

Alguns pacientes podem demonstrar ausência de esforço respiratório no início do evento apneico seguido por um aumento gradual deste esforço contra uma via aérea ocluída, ou o contrário. Tradicionalmente, estes eventos eram considerados apnéia do tipo mista. Entretanto, como fisiopatologicamente estes eventos estão relacionados com o tipo predominante da apnéia, atualmente prefere-se utilizar o termo predominantemente obstrutiva ou central (76).

### **2.2.2 – Dados epidemiológicos**

A complicação respiratória mais típica e provavelmente a mais relevante na acromegalia é a AS. Embora, a obstrução de vias aéreas superiores relacionada com o sono e conseqüente sonolência diurna tivessem sido descritas por Chapell e colaboradores (78) em pacientes com acromegalia há aproximadamente 100 anos, AS foi reconhecida como parte de um espectro clínico da acromegalia apenas nos últimos 20 anos (9,12,13,79,80). Com o refinamento de técnicas diagnósticas, ou seja, com o uso mais extensivo da PSG, um aumento da prevalência de AS tem sido relatado ao longo dos anos: de 20-45% para 60-70% ou mais, atualmente (2,81) [Tabela 2].

A prevalência da AS na população normal é de 2-4% de acordo com estimativas mais recentes, sendo mais elevada entre os indivíduos masculinos (2).

**Tabela 2. Prevalência da AS na acromegalia.**

Autores	Ano	Total de pacientes	Pacientes com AS (%)
Perks e cols.(12)	1980	11	5 (45)
Hart e cols.(13)	1985	21	4 (19)
Pekkarinen e cols.(80)	1987	11	5 (45)
Grunstein e cols.(9)	1991	20	12 (60)
Ezzat e cols.(81)	1994	500	160 (32)
Rosenow e cols.(14)	1996	54	21 (39)
Hochban e cols.(88)	1999	19	12 (63)
Sonka e cols.(138)	1999	56	43 (76)
Saeki e cols.(139)	1999	10	6 (60)
Weiss e cols.(16)	2000	55	41 (75)
Dostalova e cols.(90)	2001	26	20 (77)
Ip e cols.(15)	2001	14	8 (60)
Perez e cols.(140)	2004	17	10 (59)

LEGENDA: AS= apnéia do sono

### **2.2.3 – Fisiopatogenia**

#### **A) Apnéia do sono tipo obstrutiva (ASO)**

A ASO ocorre devido à obstrução intermitente das vias aéreas superiores com atividade preservada do centro respiratório, confirmada pela presença de esforços abdominais e torácicos. Alterações ósseas, em tecidos cartilagosos e em partes moles ao nível de estruturas crânio-faciais, faringeanas e laríngeas levam ao estreitamento das vias aéreas superiores com conseqüente obstrução do fluxo aéreo. Este estreitamento das vias

aéreas pode ser uma possível causa de dificuldade na intubação traqueal durante a indução anestésica (82).

Na população geral, Lyberg e colaboradores (83) observaram que pacientes com ASO, quando comparados com pacientes sem ASO, apresentavam aumento da área e do comprimento do palato mole e língua; queda de língua, fazendo com que maior parte do tecido da língua ocupasse a região da hipofaringe; além de redução significativa das dimensões ântero-posterior do espaço aéreo faringeano, ao nível de nasofaringe, orofaringe e hipofaringe. Outros fatores como hipertrofia das adenóides e tonsilas palatinas, e obstrução nasal (por hipertrofia da mucosa nasal) também foram descritos (84). Um estudo recente correlacionou estas medidas anatômicas com a gravidade da doença de acordo com o sexo. Nos indivíduos saudáveis, as dimensões de várias estruturas anatômicas mostraram-se maiores nos homens do que nas mulheres. Em contraste, as dimensões da coluna aérea foram semelhantes. Nos pacientes com ASO as diferenças das vias aéreas superiores de homens e mulheres se acentuaram, porém as dimensões da coluna aérea permaneceram semelhantes, sugerindo que as dimensões das vias aéreas superiores teriam maior correlação com a gravidade da SASO em homens do que em mulheres (85).

A obesidade ocorre na maioria destes pacientes, sendo considerada um fator de risco adicional para o desenvolvimento da SAS. As correlações entre obesidade e ASO parecem ser secundárias a variações na circunferência do pescoço relacionadas com o grau de deposição de gordura no pescoço ou ao próprio aumento das estruturas de partes moles das vias aéreas superiores paralelamente ao ganho de peso (86,87).

Na acromegalia, alguns autores sugerem que a ASO seja secundária às alterações crânio-faciais, predominantemente na mandíbula, com conseqüente estreitamento do

espaço aéreo posterior e deslocamento caudal do osso hióide (88-90). Estes pacientes, quando comparados com pacientes não acromegálicos, apresentaram alargamento de quase todas as dimensões lineares no esqueleto orofacial: aumento do comprimento facial; alongamento do ramo ascendente da mandíbula com protrusão mandibular; maior distância base-supramentoniana; alargamento do ângulo de inclinação da maxila; além de diversas alterações no neurocrânio como: alargamento da sela túrcica e do seio frontal e protrusão das pontes supra-orbitárias. Entretanto, outros estudos demonstraram que o estreitamento das vias aéreas superiores devido a alterações em tecidos moles faríngeos apresentam um papel mais relevante no desenvolvimento de ASO em homens acromegálicos do que as alterações esqueléticas (15,91,92). A macroglossia e o colapso inspiratório das paredes lateral e posterior da hipofaringe, com seu conseqüente deslocamento para o vestíbulo laríngeo, parecem ser as alterações mais relevantes na ASO nestes pacientes (91,93). Além disso, em indivíduos com acromegalia em atividade demonstrou-se uma tendência do espaço aéreo posterior ser mais estreito do que naqueles com doença controlada (92). O bócio multinodular, mais prevalente na acromegalia do que na população geral, também parece estar envolvido na patogênese da ASO (2). Já a obesidade, devido ao efeito lipolítico do GH no tecido adiposo, não é comum na acromegalia, exceto se relacionada com a síndrome metabólica (Figura 2).

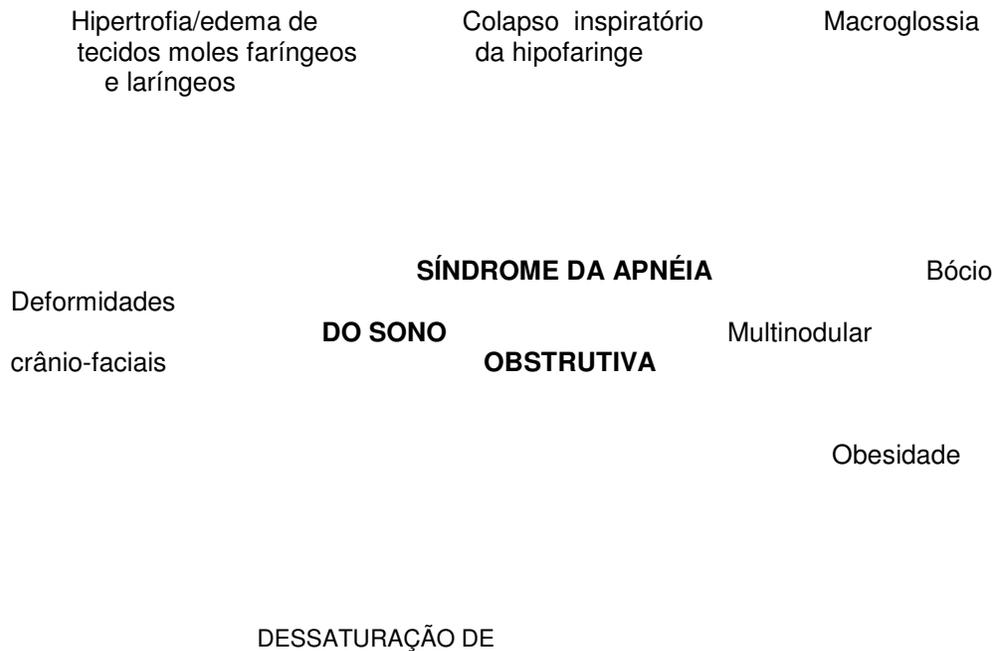


Figura 2 - Patogênese da síndrome da apnéia do sono obstrutiva na acromegalia. Adaptado de Fatti e colaboradores (2).

## **B) Apnéia do sono tipo central**

A patogênese da AS do tipo central é mais complexa, podendo ocorrer a partir de estímulos de diferentes níveis de pressão arterial de CO<sub>2</sub> (elevados, normais ou baixos). Dentre as formas centrais da AS, destacam-se a AS do tipo idiopática e aquela relacionada com a respiração central de Cheyne-Stokes (RCS). A AS central idiopática está associada a uma resposta exacerbada dos quimiorreceptores centrais e periféricos às variações da pressão de CO<sub>2</sub>. Ocorre uma hiperventilação com conseqüente redução da pressão de CO<sub>2</sub> abaixo do limiar de apnéia, deflagrando assim um episódio de apnéia central.

A AS central associada a RCS é uma alteração da respiração caracterizada por episódios de apnéia central alternados com variações no volume corrente. Este tipo está

associado com a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e sua fisiopatologia ainda não está bem compreendida. Parece que outros mecanismos responsáveis pela hiperventilação crônica além da hipersensibilidade dos quimiorreceptores estejam envolvidos, como estimulação vagal das fibras pulmonares secundária a congestão venosa e edema intersticial, e ativação adrenérgica (94,95).

Na acromegalia, a fisiopatologia deste tipo de AS ainda encontra-se pouco esclarecida. O estreitamento das vias aéreas superiores parece induzir uma inibição reflexa do centro respiratório. Além disso, níveis elevados de GH e, possivelmente, desregulação nas vias somatostatinérgicas (tônus aumentado em resposta aos níveis elevados de GH) podem ser responsáveis pela hipersensibilidade do quimiorreceptor, com conseqüente resposta hiperventilatória do centro respiratório ao CO<sub>2</sub>. O desencadeamento do evento apneico pode acarretar inclusive uma parada respiratória (2,8) [Figura3].

Durante o estágio do sono, especificamente no sono de movimento rápido dos olhos (*rapid-eye-movement* – REM) ou no de não-movimento rápido dos olhos (*non-rapid-eye-movement* - NREM), o indivíduo tem seu controle neurológico da ventilação por centros superiores abolido, fazendo com que sua respiração se torne criticamente dependente das influências químicas, especialmente da pressão de CO<sub>2</sub>. Apnéia do sono do tipo central tende a ocorrer se episódios prolongados de hiperventilação reduzirem suficientemente a pressão arterial de CO<sub>2</sub> para um nível abaixo de um limite de pressão CO<sub>2</sub> altamente sensível considerado como “limiar apneico” induzido pelo sono (76).

Figura 3. Patogênese da síndrome da apnéia do sono tipo central na acromegalia.  
LEGENDA: GH = hormônio do crescimento; IGF-I= fator de crescimento semelhante à insulina tipo I; VAS = vias aéreas superiores; O<sub>2</sub>= oxigênio.  
Adaptado de Fatti e colaboradores (2).

Grunstein e colaboradores (9) observaram uma incidência de 60% de AS entre acromegálicos recém-diagnosticados, sendo que em um terço dos pacientes a AS central era a forma predominante. Estes pacientes apresentavam níveis significativamente mais elevados de GH e IGF-I do que os com predominância da forma obstrutiva. Desta forma, os autores especularam que níveis elevados de somatostatina no cérebro pudessem ser os responsáveis pela geração de episódios apneicos centrais.

#### **2.2.4 – Fatores de risco**

A presença de um ou mais destes fatores predisponentes aumenta a probabilidade do desenvolvimento da AS:

- 1 Idade avançada;
- 2 Mulher pós-menopausa;
- 3 Sexo masculino;
- 4 Ingestão abusiva de álcool e sedativos;
- 5 Gravidez;
- 6 Obesidade;
- 7 Doenças endócrinas, como:
  - Diabetes Mellitus tipo 2;
  - Síndrome do ovário policístico;
  - Acromegalia;
  - Hipotireoidismo;
- 8 Deformidades crânio-faciais;
- 9 Hipertrofia de tonsilas palatinas e adenóides;
- 10 Doenças respiratórias crônicas, como:
  - Asma;
  - Alergias;
  - Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC);

## 11 Doenças neurológicas, como:

- Poliomielite bulbar;
- Encefalites;
- Doenças neurodegenerativas;
- Distrofias musculares;
- Lesões de medula espinhal;

## 6 Cardiopatias.

O efeito da idade na maior prevalência da AS parece estar relacionado com a maior propensão de ganho de peso com o avançar da idade, além de uma maior hipotonia da musculatura das vias aéreas superiores (17).

Eventos apneicos foram mais prevalentes entre mulheres com mais de 55 anos de idade e entre aquelas que alcançaram a menopausa (96). A progesterona apresenta um efeito estimulante na respiração por aumentar o *drive* ventilatório, melhorando a função das vias aéreas superiores (97). O estradiol é necessário para *up-regulation* dos receptores de progesterona, e por isso parece mediar os efeitos deste hormônio (97). Após a menopausa, as mulheres parecem não apresentar mais proteção contra doenças relacionadas ao sono, embora alguns estudos não tenham encontrado nenhum impacto da menopausa *per se* (98,99). Block e colaboradores (100) observaram significativamente mais eventos apneicos e dessaturação de O<sub>2</sub> nas mulheres pós-menopausa do que nas pré-menopausa. Nas mulheres pós-menopausa a AS parece estar relacionada com a redução do estímulo ventilatório devido a produção diminuída dos hormônios sexuais femininos, enquanto nas mulheres pré-menopausa anormalidades estruturais parecem predominar como fatores

etiológicos. A prevalência da AS é menor em mulheres pós-menopausa em terapia de reposição hormonal (TRH), usuárias de estrogênios como monoterapia ou combinado com progesterona, do que naquelas sem TRH (1,1% versus 5,5%).

Em homens, a prevalência da AS aumenta progressivamente com a idade (101), enquanto em mulheres isto se torna mais aparente a partir dos 50 anos de idade (98,100). Androgênios fazem *down-regulation* dos receptores de estrogênio e progesterona, e dessa forma enfraquecem o efeito estimulante ventilatório da progesterona no homem (97) [Tabela 3].

**Tabela 3 - Efeito do sexo, menopausa e terapia de reposição hormonal na prevalência da apnéia do sono**

Grupos		n	IAH $\geq$ 10/h e sintomas	IAH $\geq$ 15/h
Sexo	Masculino	741	3.9	7.2
	Feminino	1000	1.2	2.2
Faixa etária	20-44	455	0.7	0.6
	45-64	376	1.1	2.0
	65-100	169	3.1	7.0
Pré-menopausa		503	0.6	0.6
Pos-menopausa		497	1.9	3.9
Sem TRH		314	2.7	5.5
Com TRH ♦		183	0.5	1.1

Adaptado do Saaresranta e colaboradores (97)

♦ Não houve diferença significativa entre os vários tipos de TRH.

LEGENDA: IAH= índice apnéia – hipopnéia; TRH= terapia de reposição hormonal; AS= apnéia do sono; n= tamanho da amostra.

A ingestão abusiva de sedativos e álcool pode acarretar depressão respiratória.

A gestação, devido ao aumento do volume abdominal e elevação da musculatura diafragmática, pode acarretar uma redução na ventilação.

A síndrome do ovário policístico, que cursa com hiperandrogenismo, e o DM, ambos relacionados com resistência insulínica e síndrome metabólica, e conseqüente obesidade, favorecem a deposição de gordura no pescoço e em partes moles das vias aéreas superiores, agravando a ASO (86,87).

Alterações crânio-faciais e hipertrofia de tonsilas palatinas e adenóides, presentes na acromegalia, além da macroglossia, que também ocorre no hipotireoidismo acarretam redução do calibre das vias aéreas superiores. Outros fatores envolvidos na gênese da AS na acromegalia estão descritos no item 2.2.3- A.

Tabagismo relacionado com doenças respiratórias crônicas, como a asma, rinite alérgica crônica e DPOC podem precipitar a obstrução das vias aéreas superiores.

Doenças neurológicas e cardiopatias graves podem comprometer o controle central da ventilação, precipitando a AS tipo central.

### **2.2.5 -Quadro clínico**

As principais características clínicas da SAS são:

- Sonolência diurna excessiva;
- Roncos noturnos;
- Enurese noturna;
- Refluxo gastro-esofágico;
- Fadiga diurna excessiva;
- Perda progressiva da memória e dificuldade de concentração;
- Sudorese noturna;
- Diminuição da libido/ impotência sexual;

- Cefaléia matutina;
- Depressão;
- Irritabilidade;

A dessaturação de O<sub>2</sub> concomitante com episódios de apnéia contribuem com o despertar noturno freqüente, sono interrompido, roncos excessivos, engasgos e sonolência diurna (18). A sonolência diurna às vezes pode ser difícil de ser identificada, a começar pela negação do próprio paciente, e sua gravidade pode ser classificada como leve, moderada ou grave. Considera-se a sonolência diurna como leve quando ocorre durante atividades que requeiram pouca atenção, como sonolência ao assistir televisão, ler ou viajar como passageiro em veículos, acarretando pouco prejuízo da função ocupacional ou social. Caracteriza-se a sonolência como moderada, a presença de episódios de sonolência involuntária durante atividades que requeiram alguma atenção, como assistir a concertos, participar de encontros, contribuindo com um prejuízo moderado no trabalho e na vida social. Já o nível grave é definido por episódios incontroláveis de sonolência que ocorrem durante atividades que requeiram mais atenção, como o ato de comer, conversar, andar ou dirigir, acarretando prejuízo significativo na função social e ocupacional (76). Pacientes com este grau de sonolência apresentam um risco para si próprios e para os outros, principalmente devido ao grande risco de acidentes de trânsito (102-104).

O aparecimento da sonolência excessiva em qualquer grau está diretamente relacionado com a desorganização do sono em consequência das apnéias. Os eventos apneicos são seguidos de um despertar transitório, que permite a abertura da via aérea superior em casos de SASO, ou recuperação dos níveis normais de CO<sub>2</sub> em casos de SAS central, levando portanto à recuperação da saturação de O<sub>2</sub> que havia diminuído

secundariamente aos eventos apneicos. Os repetidos episódios de despertares ocasionam uma fragmentação do sono além de impedir que o sono progrida para as fases profundas (fases 3 e 4) e para fase REM, convertendo-se em um sono não reparador. Provavelmente existem outros fatores que influem sobre a hipersônia, como a própria hipoxemia (18).

O ronco consiste na emissão de um ruído produzido pela passagem de ar de forma turbulenta através da orofaringe reduzida de calibre, causando vibração do tecido não cartilaginoso e com freqüência é o motivo da consulta médica (105). Outros fatores anatômicos podem influenciar, tais como: obstrução nasal por hipertrofia de cornetos e desvio de septo, hipertrofia de tonsilas palatinas e adenóides. A ingestão de bebidas alcólicas ocasiona relaxamento muscular aumentando o nível do ruído. Igualmente, a postura durante o sono (decúbito dorsal) incrementa o nível do ronco.

A enurese noturna é pouco freqüente em adultos com SASO e parece ser decorrente do aumento da pressão intra-abdominal secundária aos esforços respiratórios reconhecidos, além do incremento da excreção de água e sal durante a noite relacionado com a elevação do fator natriurético. Esta elevação do fator natriurético parece ser secundária a episódios de hipoxemia e aumento da pressão intra-esofágica nos indivíduos com SASO (18).

O refluxo gastro-esofágico também é decorrente da modificação da pressão abdominal e torácica secundária à obstrução da via aérea, que modifica funcionalmente o esfíncter esofágico inferior (cárdia) [18].

A sudorese noturna é secundária aos episódios de hipoxemia e hipercapnia recorrentes, com conseqüente vasodilatação e sudorese, além da ativação do sistema nervoso simpático (18).

Aproximadamente 25% dos pacientes com SAS referem impotência sexual ou redução da libido. Habitualmente trata-se de uma impotência funcional, relacionada com a

redução do óxido nítrico (NO) secundária a hipoxemia (18).

Outras manifestações clínicas características de ambas as doenças, acromegalia e SAS, podem também ser explicadas por anormalidades do sono: fadiga e redução da capacidade de concentração, além de prejuízo na memória, irritabilidade e transtorno de depressão-ansiedade (106).

A cefaléia geralmente é matutina e tem sua etiologia atribuída a um efeito vasodilatador da hipercapnia que pode ocorrer durante o sono, além da contribuição da HAS (18).

Existem cada vez mais evidências de que pacientes com SAS apresentam risco elevado para desenvolvimento de complicações cardiovasculares como arritmias cardíacas, hipertensão pulmonar, HAS, infarto do miocárdio e AVC (20,21,107).

As arritmias cardíacas comumente ocorrem durante o sono em pacientes com SAS, e variam desde arritmia sinusal a extrassístoles ventriculares, bloqueio atrioventricular e parada sinusal. A braditaquicardia está mais freqüentemente associada com episódios apneicos. A bradicardia ocorre durante a fase apneica e se alterna com a taquicardia ao fim da obstrução respiratória, no momento em que a ventilação é restabelecida. As taquiarritmias podem aumentar o risco de morte súbita durante o sono (77). Em um estudo recente, foi demonstrado que o IAH se correlacionou diretamente com o risco relativo de morte súbita por causas cardíacas durante as horas de sono (de 0:00 às 06:00 AM) em pacientes com ASO, o que contrastou com o nadir habitual de morte súbita de origem cardiovascular neste mesmo período em pessoas sem ASO (108).

A hipertensão pulmonar ocorre principalmente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou hipoventilação alveolar, que apresentam valores de saturação de O<sub>2</sub> continuamente baixos e portanto são mais predispostos a desenvolver além

de hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca direita, com congestão hepática e edema de membros inferiores (cor pulmonale) [77].

Existe uma íntima correlação epidemiológica entre SAS e HAS: 30% dos pacientes hipertensos têm SAS (109), e quase 80% dos pacientes com SAS são hipertensos e podem tornar-se normotensos com a técnica de pressão positiva contínua das vias aéreas (*continuous positive airway pressure* - CPAP) (10,110). A privação do sono relacionada a SAS parece *per se* favorecer o aparecimento de HAS, por provável ativação do sistema nervoso simpático. Além disso, a hipoxemia secundária a episódios apneicos induz elevações prolongadas da pressão arterial, também mediadas por estímulo do sistema nervoso simpático e conseqüente redução da produção de NO por disfunção endotelial. A resistência insulínica, presente nos pacientes com acromegalia e com ASO, também parece estar relacionada com o aumento da atividade adrenérgica simpática, disfunção endotelial e prejuízo da vasodilatação periférica, contribuindo assim com o desenvolvimento da HAS (111). A leptina exerce importantes efeitos no sistema cardiovascular. A resposta cardiovascular predominante à hiperleptinemia crônica, identificada nos pacientes com ASO (112), é o efeito pressórico (111). Portanto, uma vez que HAS e outras doenças cardiovasculares são responsáveis por grande parte do excesso de mortalidade na acromegalia, é racional acreditar que a SAS esteja envolvida na redução da sobrevida destes pacientes (2) [Figura 4].

Pacientes com SAS apresentam um risco aumentado de doença coronariana e de doenças cerebrovasculares. Diversas séries sugerem que um estado de hipercoagulabilidade esteja associado aos eventos aterotrombóticos. Um estudo recente demonstrou que pacientes com ASO, quando comparados com aqueles sem ASO, apresentavam níveis

plasmáticos elevados de fibrinogênio, atividade plaquetária exacerbada e redução da capacidade fibrinolítica, configurando um estado de hipercoagulabilidade. A gravidade da ASO (IAH) foi um fator preditor para agregação plaquetária, enquanto a média da saturação mínima de O<sub>2</sub> foi um preditor independente para o fibrinogênio. Acredita-se que o estado de hipercoagulabilidade relacionado com a ASO, além do estresse oxidativo elevado e inflamação, possam explicar a elevada prevalência das doenças vasculares (113). Mohsenin (21) observou que os DRS estavam intimamente associados a um risco aumentado de AVC independente dos fatores de risco já conhecidos. Os mecanismos subjacentes pareciam ser multifatoriais, incluindo uma redução no fluxo sanguíneo cerebral, uma auto-regulação cerebral alterada, além da elevação da agregação plaquetária e dos níveis plasmáticos de fibrinogênio. Sendo assim, sugeriu a investigação dos DRS nos pacientes com AVC ou ataque isquêmico transitório, uma vez que estas condições são tratáveis.

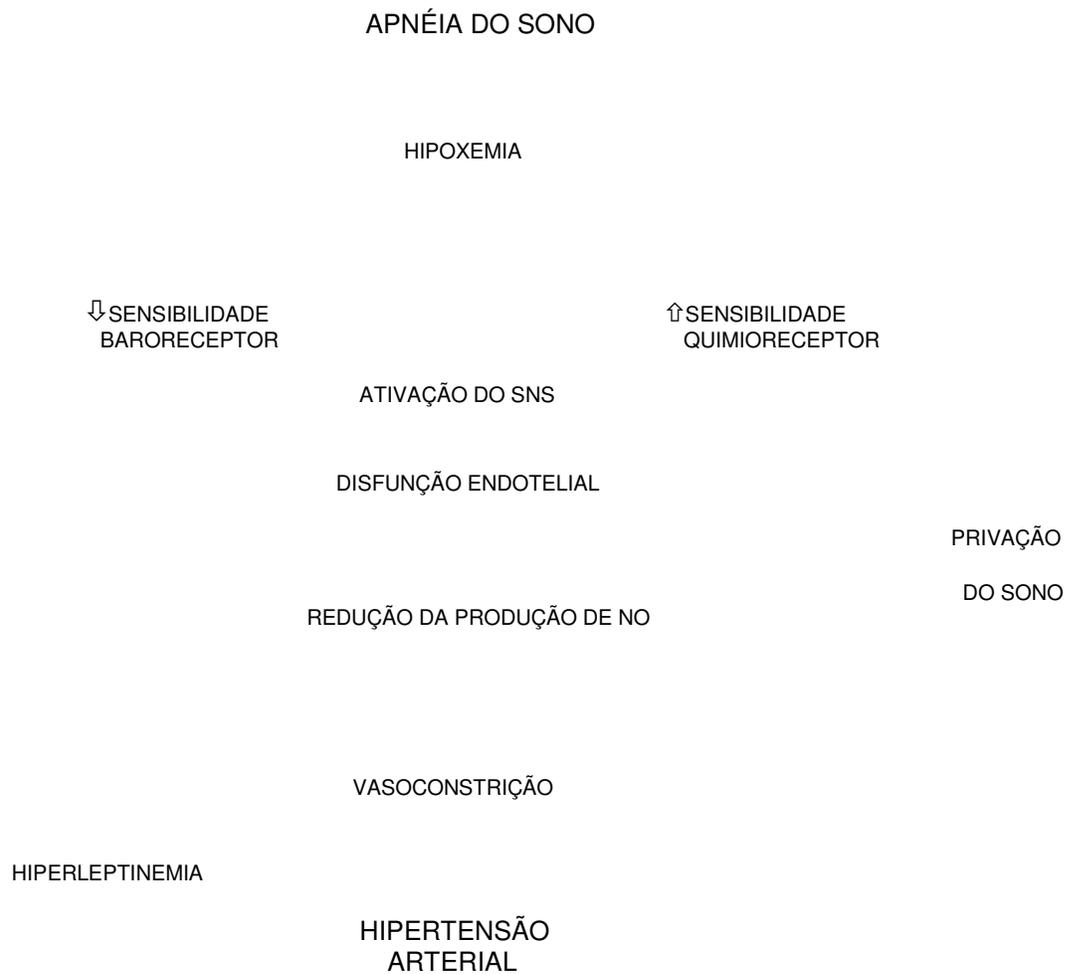


Figura 4 - Patogênese da hipertensão arterial na síndrome da apnéia do sono.  
 LEGENDA: SNS= sistema nervoso simpático; NO= óxido nítrico.  
 Adaptado de Fatti e colaboradores (2).

## 2.2.6 -Diagnóstico

### A) Síndrome da apnéia do sono tipo obstrutiva (SASO)

Como critério diagnóstico para SASO, o indivíduo deve apresentar associação dos critérios A, B e D, ou somente C e D, descritos a seguir (77):

- A. O paciente deve encontrar-se em uma das seguintes situações:
  - I. Paciente se queixa de sonolência diurna excessiva, sono não reparador, fadiga, ou insônia.
  - II. Paciente apresenta engasgos durante o sono; despertares recorrentes.
  - III. O parceiro relata roncos, interrupções da respiração, ou ambos durante o sono do paciente.
- B. Achados polissonográficos evidenciando a associação dos dois itens abaixo:
  - I. Cinco ou mais eventos respiratórios (isto é, apnéia, hipopnéia ou despertares relacionados a eventos respiratórios - RERAs) por hora de sono.
  - II. Evidência de esforço respiratório durante uma parte ou durante todo o evento respiratório.
- C. Achados polissonográficos evidenciando a associação destes dois itens abaixo:
  - I. Quinze ou mais eventos respiratórios (isto é, apnéia, hipopnéia ou RERAs) por hora de sono.
  - II. Evidência de esforço respiratório durante uma parte ou todo o evento respiratório.
- D. A doença não é melhor explicada por nenhuma outra doença do sono, clínica ou neurológica concorrente, uso de medicação, ou abuso de drogas.

## **B) Síndrome da apnéia do sono tipo central**

Para diagnóstico de SAS do tipo central, o paciente deve apresentar a associação dos seguintes critérios (77):

- A. Pelo menos uma das situações:
  - I. Sonolência diurna excessiva.

II. Despertares freqüentes durante o sono ou queixas de insônia.

III. Falta de ar que o desperte.

B. Achados polissonográficos evidenciando cinco ou mais eventos respiratórios centrais por hora de sono.

C. A doença não é melhor explicada por nenhuma outra doença do sono, clínica ou neurológica concorrente, uso de medicação, ou abuso de drogas.

A gravidade da SAS baseia-se em dois componentes: a gravidade da sonolência diurna, já citada anteriormente, e os eventos respiratórios relacionados com o sono. O nível de gravidade deve ser especificado para ambos componentes. A gravidade da SAS deve ser baseada no componente mais grave.

Os eventos respiratórios relacionados com o sono são considerados: leve, na presença de um IAH entre 5 e 15/h; moderado se IAH entre 15 a 30/h; e grave, se IAH > 30/h (76).

### **2.2.7 -Tratamento**

O tratamento fundamenta-se no controle da acromegalia em si, da SAS e das comorbidades associadas.

As diversas opções terapêuticas disponíveis atualmente devem ser empregadas de maneira rigorosa visando o controle da acromegalia, através de um tratamento efetivo que acarrete supressão nos níveis de GH e de IGF-I. Este controle pode resultar em melhora ou até reversão da morbidade, sobretudo respiratória, e da mortalidade na acromegalia (15,84,114-116).

A relação entre SAS e atividade bioquímica na acromegalia ainda é pouco esclarecida e resultados de estudos pré-existentes são contraditórios, provavelmente como consequência

de um número pequeno de pacientes estudados em cada série. Alguns autores relataram a persistência de SAS em pacientes acromegálicos, mesmo após redução ou normalização dos níveis de GH com tratamento cirúrgico ou clínico (8,115-118), enquanto outros demonstraram uma melhora significativa da SAS após tratamento com ambos os análogos de somatostatina de curta ou longa duração, mesmo naqueles acromegálicos não adequadamente controlados (8,11,15,115), sugerindo que estas drogas possam exercer efeitos diretos no controle respiratório (119) ou nas vias aéreas superiores (reduzindo o edema de partes moles) (11,15,106,116). Esta ação parece não estar relacionada com o efeito dos análogos da somatostatina em reduzir a secreção hipofisária de GH (119).

Buyse e colaboradores (119) descreveram que um grau irreversível de ASO poderia ser causado por fibrose e hipertrofia fixa da mucosa faríngea e até deformidade da mandíbula.

Existem diversas modalidades terapêuticas cirúrgicas para o tratamento da apnéia do sono, entretanto o CPAP é o tratamento considerado padrão-ouro.

O CPAP é um dispositivo composto por uma máscara nasal e um compressor de ar, que mantém permeável a via aérea superior, impedindo seu colapso especialmente na fase inspiratória. Recomenda-se o uso imediato de CPAP em casos de SAS grave, e nos casos de SAS leve e moderada, na presença de sintomas (sonolência) e/ou fatores de risco cardiovasculares, incluindo HAS. Se mesmo em vigência de um bom controle bioquímico da acromegalia, houver persistência de SAS leve e moderada sem os fatores de risco, o uso posteriormente de CPAP também está recomendado.

O tratamento específico de co-morbidades tais como HAS, DM, hipotireoidismo, além da instituição de dieta hipocalórica nos casos de obesidade, abandono de ingestão de bebidas alcoólicas, de sedativos, em especial antes de dormir, tornam-se imprescindíveis

para um bom prognóstico da doença (75).

### **3 – Objetivos**

#### **3.1- Objetivo primário:**

- Avaliar a prevalência de AS e SAS em pacientes com acromegalia em atividade.

#### **3.2- Objetivos secundários:**

- Descrever o perfil clínico e laboratorial da casuística geral e comparar segundo a presença ou não de AS;
- Descrever os parâmetros cefalométricos à RM de hipofaringe/cavum da casuística geral e comparar segundo a presença ou não de AS;
- Correlacionar o perfil clínico e laboratorial e as alterações em parâmetros cefalométricos à RM de hipofaringe/cavum com o IAH nestes pacientes.

## **4 - Pacientes e Métodos**

### **4.1 - Aspecto Ético**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ) [anexo 1].

Todos os pacientes foram esclarecidos em relação aos objetivos do trabalho e dos procedimentos a que seriam submetidos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2).

### **4.2 - Critérios de Inclusão e Exclusão**

#### **4.2.1 – Critérios de Inclusão**

- Indivíduos de ambos os sexos maiores de 18 anos;
- Diagnóstico prévio de acromegalia estabelecido por níveis séricos elevados de GH, ausência de supressão adequada dos seus níveis para menor que 1 ng/mL após 75 gramas de glicose e níveis séricos elevados de IGF-I para idade e sexo. A identificação do adenoma foi realizada por exames de imagem (TC ou RM de sela túrcica). Nos casos de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, o diagnóstico de acromegalia também se baseou no exame imunohistoquímico com imunopositividade para GH;
- Acromegalia em atividade no momento deste estudo;
- Obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido por escrito.

#### **4.2.2 – Critérios de Exclusão**

- Indivíduos acromegálicos com controle da doença;
- Indivíduos com outras co-morbidades ou endocrinopatias não controladas que influenciem na presença da AS, como distrofias musculares, doença de Parkinson, hipotireoidismo;
- Indivíduos com história de não adesão a protocolos médicos;
- Não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido;
- Gestantes;
- Indivíduos com contra-indicações para realização de RM, como aqueles que apresentam marca-passo definitivo, cliques metálicos ou desfibriladores implantáveis.

#### **4.3 - Pacientes**

Foram selecionados, ao longo de 12 meses, 24 pacientes provenientes do ambulatório de pesquisa em acromegalia do Serviço de Endocrinologia do HUCFF/UFRJ, sendo 14 (58,3%) do sexo feminino. Em 79,1% dos pacientes (19/24) o tumor era um macroadenoma, 8,4% (2/24) microadenoma e 12,5% (3/24) apresentavam sela vazia à época da inclusão do estudo. Onze (45,8%) pacientes nunca tinham recebido tratamento para acromegalia, 9 (37,5%) já haviam sido submetidos a tratamento cirúrgico, e 2 (8,4%) haviam recebido tratamento radioterápico adjuvante à cirurgia. Dois (8,4%) pacientes haviam tratado primariamente apenas com agonistas dopaminérgicos e outros 5 (20,8%) pacientes haviam usado drogas coadjuvante à cirurgia e/ou radioterapia. Apesar do

tratamento prévio, todos os pacientes apresentavam evidências de atividade da doença. Dos 24 pacientes analisados, 11(45,8%) pacientes não apresentavam déficit de trofinas associado, 6 (25%) apresentavam deficiência do setor tireotrófico, 6 (25%) do setor corticotrófico e 10 (41,7%) eram hipogonádicos. Destes últimos, 3 mulheres (# 6, 7, 22) apresentaram menopausa natural, porém não faziam reposição hormonal e a paciente # 3 evoluiu com deficiência do setor gonadotrófico após RT, porém também sem reposição dos hormônios sexuais. Entre os pacientes do sexo masculino com hipogonadismo central, 4 pacientes (# 4, 9, 14, 20) não faziam reposição de testosterona, e 2 pacientes o faziam (# 8, 11). Dentre os pacientes com déficit de hormônios tireoidianos e de cortisol, todos faziam reposição com levotiroxina e prednisona, respectivamente, apresentando-se controlados à época da avaliação.

Todos os pacientes foram submetidos a exames de PSG noturna e RM de hipofaringe/cavum à mesma época da realização dos exames laboratoriais. Em ambos os grupos foi utilizada %IGF-I (porcentagem de incremento acima do valor superior da normalidade do IGF-I) para análise, já que o IGF-I apresenta distintos valores nas diferentes décadas de vida.

As características clínicas e laboratoriais dos 24 pacientes são mostradas na Tabela 4.

Sexo	Idade (anos)	Δt de doença* (meses)	C e/ou R	Tto com drogas	GH (ng/ml)	IGF-I (%) ♦	Tamanho tumor (cm)•	Déficit trofinas	HAS	IOG/DM	HVE	Bócio tireóide	IMC
M	55	300	N	N	36,2	243	1,4X1,0	N	S	N	S	N	28,6
F	35	60	N	N	16,5	219	1,3X0,5	N	N	N	N	S	23,9
F	55	144	C+ R	B/O	5,6	233	Sela vazia	LT4/cort/E	S	S	N	S	29,3
M	46	204	C+R	B/O	3,8	-12	Sela vazia	LT4/cort/T	N	IOG	N	N	27,9
F	41	36	C	N	10,1	106	1,8X1,2	N	S	N	N	N	27,6
F	67	108	N	B	65	381	1,5X1,2	LT4/E	S	S	N	S	25,7
F	73	36	N	N	2,3	110	1,9X1,0	E	S	S	S	S	31,4
M	33	36	C	N	17	277	2,6X3,0	T	N	N	N	N	24,2
M	34	60	C	B	197	138	5,1X4,0	LT4/cort/T	S	N	S	S	34,7
F	59	12	N	N	7,1	336	0,7X0,4	N	S	N	N	N	29,7
M	44	54	N	N	30,2	512	1,2X1,2	T	N	IOG	N	N	30,9

F	56	60	N	N	1,4	145	3,2X3,3	LT4	N	IOG	S	N	50,8
F	43	120	C	N	5,9	281	1,2X1,3	N	N	IOG	N	N	22,6
M	23	24	C	N	47	295	1,5X1,0	T	N	IOG	S	S	29,6
M	56	120	N	N	2,1	190	2,0X1,8	N	S	N	S	N	28,8
F	34	48	C	N	43,3	38	2,5X2,6	LT4/cort	S	S	S	S	40,8
M	31	84	C	Cab	2,77	-32	4,1X3,8	cort	N	N	S	S	26,1
F	40	24	N	B/Cab	14	132	1,0X0,8	N	S	N	N	N	29,1
F	54	60	N	N	14,9	181	1,4X1,5	N	S	S	N	N	26,9
M	74	120	C	B/Cab	3,56	91	Sela vazia	T	N	S	S	S	42,4
F	72	48	C	N	3,3	-10	1,1X1,0	N	S	IOG	N	N	34,6
F	75	120	N	N	198	90	3,9X2,3	cort/E	S	S	S	N	-
F	36	36	N	N	12,6	571	2,7X3,2	N	S	N	N	N	32,4
M	55	50	N	N	24	191	0,8X0,9	N	S	N	N	N	31,1

Legenda: (-) - Sem informação; (\*) - Duração presumida de doença; (♦) - Porcentagem de incremento acima do valor superior da normalidade do IGF-I; (●) – tamanho do tumor na época da inclusão no estudo; GH - Hormônio do crescimento; Tto – tratamento; HAS - Hipertensão arterial sistêmica; IOG. - Intolerância à glicose; DM – Diabetes mellitus; S - Sim; N - Não; C - Cirurgia; R - Radioterapia; B - Bromocriptina; Cab - Cabergolina; O - Octreotide SC; LT4 - levotiroxina; cort - corticóide; T - Testosterona; E – Estrogênio; cm - centímetros; HVE - Hipertrofia ventricular esquerda; IMC - Índice de massa corporal.

#### 4.4 – Desenho do Estudo

Este foi um estudo transversal e prospectivo onde todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram submetidos à realização de PSG noturna completa e RM de hipofaringe/cavum, cada exame feito por um único examinador neurologista, Dr. Michele Dominic, e radiologista, Dra. Anna Patricia Riello, respectivamente. Foram analisadas variáveis clínicas e hormonais que serão descritas a seguir.

#### 4.5 – Variáveis analisadas

#### 4.5.1 – Variáveis clínicas

As variáveis clínicas analisadas estão descritas a seguir e os dados foram colhidos a partir da ficha clínica preenchida rotineiramente no ambulatório de pesquisa em acromegalia (anexo 3):

- Idade;
- Sexo;
- Duração presumida da doença – definida pelo intervalo entre o início do crescimento de extremidades e/ou desfiguração facial estimada por fotos e anamnese até a época de inclusão no estudo;
- Sonolência diurna - avaliada através da escala de *Epworth* (anexo 4) e definida quando *score* maior que 10 (120);
- DM – definido como glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL em duas ocasiões ou  $\geq 200$  mg/dL no TOTG (121);
- Intolerância à glicose – definida pela glicemia de 2 horas no TOTG  $\geq 140$  mg/dL e  $< 200$  mg/dL (121);
- Resistência insulínica – identificada através do modelo de avaliação homeostática (*homeostatic model assessment- insulin resistance - HOMA-IR*);
- HAS - definida pela pressão sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão diastólica  $\geq 90$  mmHg (122);
- Bócio – definido como um aumento do volume da glândula de pelo menos meia vez à palpação e/ou ultra-sonografia de tireóide;
- Índice de massa corporal (IMC) - avaliado através das medidas de peso (Kg) e

altura (m) e definido como peso sobre a altura ao quadrado;

- Circunferência abdominal (CA) – medida (cm) por um único examinador (Dra. Lívia Lugarinho Côrrea, endocrinologista) na metade da distância entre a espinha ilíaca ântero-superior e a borda inferior do último arco costal.

#### **4.5.2 – Variáveis laboratoriais**

##### **4.5.2.1 - Dosagem de GH**

As amostras foram coletadas pela manhã, estando o paciente em jejum de 8 horas e realizadas no laboratório de hormônios e rotina do HUCFF/UFRJ. O método utilizado foi quimioluminescência (kit comercial da DPC- *Diagnostic Products Corporation*, Los Angeles, CA, com o analisador IMMULITE 1000), direcionado especificamente para detecção da isoforma de GH com peso molecular de 22KDa. A sensibilidade do método é de 0,01 ng/mL (0,026 mU/L). Os coeficientes de variação inter e intra-ensaio são de 6,2% e 6,5%, respectivamente.

##### **4.5.2.2 - Dosagem de IGF-I**

As amostras foram coletadas pela manhã, estando o paciente em jejum de 8 horas e realizadas no laboratório Diagnósticos da América. O método utilizado foi

imunorradiométrico com extração prévia das proteínas carreadoras com etanol (kit comercial da DSL- *Diagnostic Systems Laboratories, Inc.*, Webster, TX). A sensibilidade do método é de 0,80 ng/mL. O coeficiente de variação inter-ensaio é de 8,2%, 1,5% e 3,7% para baixo, médio e alto ponto da curva padrão, respectivamente. O coeficiente de variação intra-ensaio é de 3,4%, 3,0% e 1,5% para baixo, médio e alto ponto da curva padrão, respectivamente.

Os valores de referência são mostrados no anexo 5.

#### **4.5.3 – Outras variáveis**

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE), avaliada através do ecocardiograma bidimensional, também foi uma variável analisada.

#### **4.6 – Polissonografia noturna**

A PSG respiratória e neurológica noturna foi realizada, entre o período de 21 horas e 6 horas do dia seguinte, no Laboratório do Sono, na clínica neurológica Professor Fernando Pompeu, com equipamento MEDITRON. Os laudos dos exames foram fornecidos por um único examinador (Dr. Michele Dominic). Foram analisados os seguintes parâmetros:

- Eletroencefalograma: nas posições C3 e C4 (central), O1 e O2 (occipital), e A1 e A2 (auricular);
- Eletro-oculografia;
- Eletromiografia submentoniana;

- Sensor de roncos;
- Sensor de fluxo aéreo nasal e oral (termistor);
- Cintas torácica e abdominal (avaliam esforço respiratório);
- Saturação arterial de O<sub>2</sub> (oxímetro de pulso);
- Eletrocardiograma com uma derivação;
- Sensor de posição;
- Eletromiografia de musculatura tibial anterior.

Foram utilizados critérios para estadiamento do sono segundo Rechtschaffen (122) e as análises dos eventos respiratórios seguiram as recomendações da AASM (76).

#### **4.7 – Ressonância magnética de hipofaringe/cavum**

A RM de hipofaringe/cavum foi realizada no LABS, no aparelho Phillips 1,5T Gyroscan (Phillips Medical Systems, Best, Holanda). Pacientes claustrofóbicos (n= 4) foram avaliados em RM aberta Siemens 0.2T Magnetom Open Viva (Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemanha). Todas as imagens foram processadas em única *workstation* (Phillips EasyVision 4.4 *Workstation* -Phillips Medical Systems) por um único examinador (Dra. Anna Patricia Riello). Os exames foram realizados com os pacientes acordados, na posição supina, com a cabeça e o pescoço estendidos em uma posição neutra. O posicionamento da cabeça durante a realização do exame foi mantido através de tiras fixadoras. Na tentativa de evitar artefatos, os pacientes eram especificamente instruídos a não se mover ou engolir, além de manter sua boca levemente fechada e respirar calmamente.

Imagens anatômicas foram obtidas em 3 planos ortogonais - axial, coronal e sagital- com cortes de 4 mm de espessura e um incremento de 10%. Foram adquiridas as seguintes sequências: (i) imagem ponderada em T1 no plano sagital (TR/TE/matriz/FOV: 446/12/256/250/1,4mm no aparelho Phillips e 350/15/230x256/210mm no aparelho Siemens); (ii) imagem ponderada em T2 nos planos axial (TR/TE/matriz/FOV: 5969/120/256/220/1.1mm no aparelho Phillips e 6200/102/154x256/188x220mm no aparelho Siemens); e coronal (TR/TE/matriz/FOV: 2300/120/256/300/1.3 mm no aparelho Phillips e 5178/102/168x256/180x240mm no aparelho Siemens).

Os cortes axiais com 4 mm de espessura e 0,4mm de incremento foram obtidos em plano paralelo ao palato duro a partir do corpo do esfenóide (ponto de referência superior) até pelo menos a base da epiglote. As imagens nos planos coronal e sagital foram obtidas perpendiculares ao palato duro e paralelas à coluna cervical, com a mesma espessura e incremento dos cortes axiais.

Todos os dados foram transferidos para *workstation* e as medidas realizadas por um único médico radiologista (Dra. Anna Patricia Riello).

As seguintes medidas cefalométricas foram avaliadas:

- Comprimento (CP) e espessura (EP) do palato mole;
- Espessura da língua (EL) em dois diferentes planos;
- Distância mento-língua (DML);
- Áreas de hipofaringe (HF), nasofaringe (NF) e orofaringe (OF).

Estas áreas foram definidas e medidas no plano axial, utilizando-se os seguintes parâmetros anatômicos: bordo inferior da nasofaringe, definido como a porção mais inferior do palato duro; bordo inferior da orofaringe, identificado como a ponta da úvula; e o bordo

inferior da hipofaringe, definido como o espaço aéreo imediatamente superior a ponta da epiglote (Figura 5).

#### **4.8 - Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada pelos seguintes métodos:

- 1 Teste de *Mann-Whitney*: para comparação do IAH entre duas categorias de variáveis qualitativas;
- 2 Coeficiente de correlação de *Spearman* ( $r_s$ ): para a correlação entre o IAH com as variáveis numéricas (clínicas, laboratoriais e cefalométricas).

Foram utilizados testes não paramétricos, pois a variável IAH não apresentou distribuição normal (Gaussiana), devido a dispersão dos dados e a falta de simetria da distribuição. O critério de determinação de significância estatística adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software estatístico SAS<sup>®</sup> System.





## 5 - Resultados

### 5.1- Prevalência da AS e SAS

A prevalência observada de AS na amostra foi de 87,5% (21/24 pacientes), com um intervalo de confiança de 95%, segundo o cálculo pela distribuição binomial exata, de 67,6% a 97,3%, enquanto a prevalência de SAS foi de 75% (18/24 pacientes). A figura 5 ilustra a prevalência de AS na amostra estudada.

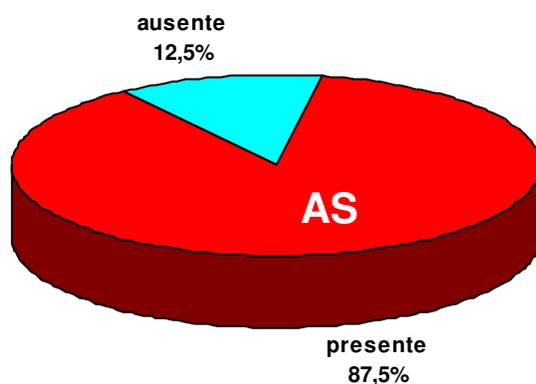


Figura 6 - Distribuição de AS na amostra de 24 pacientes com acromegalia.

Destes pacientes com AS, 20 (95,3%) apresentavam AS do tipo predominantemente obstrutivo e o único com AS do tipo central apresentava um padrão de RCS associado com ICC grave (# 20).

Dos pacientes com AS, 6 (28,5%) pacientes exibiam grau leve, 3 (14,3%) grau moderado, e 12 (57,2%) foram classificados como graves.

As características da população estudada estão explicitadas no anexo 6.

## 5.2 – Perfil clínico e laboratorial dos pacientes

### 5.2.1- Perfil da casuística geral

Abaixo estão demonstradas as características clínicas e laboratoriais dos 24 pacientes em estudo, fornecendo a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo das variáveis numéricas para o total da amostra (Tabela 5).

**Tabela 5 - Análise descritiva das variáveis numéricas para o total da amostra.**

Variável	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	24	49,67	15,18	50	23	75
$\Delta t$ dça (meses)	24	80,75	66,32	60	12	300
<i>Epworth</i>	24	10,04	5,10	8,5	2	20
HOMA-IR	21	5,89	7,06	3,9	1,2	33
IMC	23	30,83	6,48	29,3	22,6	50,8
CA	22	97,05	13,10	94	77	124
GH	24	30,93	53,90	11,3	1,4	198
IGF-I	24	943,79	570,94	749,5	233	2376
% IGF-I	24	196,13	152,17	185,2	-31,6	571,2
IAH	24	29,56	23,61	25	1	79

LEGENDA:  $\Delta t$  dça - tempo presumido de doença; IMC – índice de massa corporal; CA- circunferência abdominal; GH – hormônio do crescimento; IGF-I – fator de crescimento semelhante a insulina tipo I; %IGF-I – porcentagem de incremento do IGF-I acima do valor superior de referência; HOMA-IR – *homeostatic model assessment*; IAH – índice de apnéia-hipopnéia.

A mediana de idade dos pacientes no momento da inclusão do estudo foi de 50 anos (23-75; n=24), sem diferença estatisticamente significativa entre os diferentes sexos, apesar das medianas terem sido de 54,5 anos entre as mulheres e 45 anos entre os homens. A mediana da duração presumida de doença foi de 60 meses (12-300; n=24). Nesta mesma época, a mediana de GH foi 11,3 ng/mL (1,4–198,0; n=24), e da %IGF-I foi 185,2% (-31,6-

571,2). A mediana do HOMA-IR foi 2,4 (1,2-33) e do IMC foi 29,3 (22,6-50,8). A presença de sobrepeso/obesidade foi descrita em 20 (83,3%) pacientes. Uma (4,2%) paciente não tinha dados antropométricos completos por ter sido previamente submetida à amputação supra-patelar bilateralmente.

A Tabela 6 fornece a frequência (n) e o percentual (%) das características qualitativas para o total da amostra.

**Tabela 6 - Frequência e percentual das variáveis qualitativas para o total da amostra.**

<b>Variável</b>	<b>Categoria</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>	masculino	10	41,7
	feminino	14	58,3
<b>Diabetes</b>	sem DM	11	45,8
	IOG	6	25
	com DM	7	29,2
<b>HAS</b>	não	8	33,3
	sim	16	66,7
<b>AS</b>	não	3	12,5
	sim	21	87,5
<b>Bócio</b>	não	15	62,5
	sim	9	37,5
<b>HVE</b>	não	14	58,3
	sim	10	41,7

LEGENDA: IOG – Intolerância à glicose; DM – Diabetes mellitus; HAS – hipertensão; AS – Apnéia do sono; HVE – Hipertrofia ventricular esquerda.

Observou-se que 6 (25%) pacientes eram intolerantes à glicose, 7 (29,2%) diabéticos e 16 (66,7%) hipertensos. Dez (41,7%) pacientes apresentavam HVE, 9 (37,5%) bócio.

## 5.2.2 -Perfil da casuística segundo a presença ou não de AS

Abaixo estão descritas características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com a presença ou não de AS.

As Tabelas 7 e 8 fornecem a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo das variáveis numéricas segundo a presença e ausência da AS, respectivamente.

**Tabela 7 - Análise descritiva das variáveis numéricas para o grupo com AS.**

Variável	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	21	49,71	16,06	54	23	75
$\Delta t$ dça (meses)	21	76,29	62,96	60	24	300
<i>Epworth</i>	21	10,67	5,14	10	2	20
HOMA-IR	18	6,37	7,51	4	1,23	33
IMC	20	31,45	6,65	29,4	23,9	50,8
CA	19	98,26	13,18	96	80	124
GH	21	34,55	56,92	14	1,4	198
IGF-I	21	957,38	589,92	747	233	2376
% IGF-I	21	195,34	152,11	181	-31,6	571,2
IAH	21	33,50	22,60	35	5,5	79

LEGENDA:  $\Delta t$  dça - tempo presumido de doença; IMC – índice de massa corporal; CA- circunferência abdominal; GH – hormônio do crescimento; IGF-I – fator de crescimento semelhante a insulina tipo I; %IGF-I – porcentagem de incremento do IGF-I acima do valor superior de referência; HOMA-IR – *homeostatic model assessment*; IAH – índice de apnéia-hipopnéia.

**Tabela 8 - Análise descritiva das variáveis numéricas para o grupo sem AS.**

Variável	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	3	49,33	8,50	46	43	59
$\Delta t$ dça (meses)	3	112,00	96,25	120	12	204
<i>Epworth</i>	3	5,67	1,53	6	4	7
HOMA-IR	3	3,01	2,20	1,8	1,6	5,5
IMC	3	26,73	3,69	27,9	22,6	29,7
CA	3	89,33	11,59	91	77	100
GH	3	5,60	1,67	5,9	3,8	7,1
IGF-I	3	848,67	503,10	1124	268	1154

% IGF-I	3	201,67	186,72	280,9	-11,6	335,7
IAH	3	2,00	1,73	1	1	4

LEGENDA:  $\Delta t$  dça - tempo presumido de doença; IMC – índice de massa corporal; CA- circunferência abdominal; GH – hormônio do crescimento; IGF-I – fator de crescimento semelhante a insulina tipo I; %IGF-I – porcentagem de incremento do IGF-I acima do valor superior de referência; HOMA-IR – *homeostatic model assessment*; IAH – índice de apnéia-hipopnéia.

A Tabela 9 fornece a frequência (n) e o percentual (%) das características qualitativas segundo a AS.

**Tabela 9 - Frequência e percentual das variáveis qualitativas para os grupos com e sem AS.**

		com AS		sem AS	
		n	%	n	%
<b>Sexo</b>	masc	9	42,9	1	33,3
	fem	12	57,1	2	66,7
<b>Diabetes</b>	sem DM/ IOG	14	66,7	3	100
	com DM	7	33,3	0	0
<b>HAS</b>	não	6	28,6	2	66,7
	sim	15	71,4	1	33,3
<b>Bócio</b>	não	12	57,1	3	100
	sim	9	42,9	0	0
<b>HVE</b>	não	11	52,4	3	100
	sim	10	47,6	0	0

LEGENDA: masc – masculino; fem – feminino; IOG – Intolerância à glicose; DM – Diabetes mellitus; HAS – hipertensão; HVE – Hipertrofia ventricular esquerda; AS – Apnéia do sono.

### 5.3 – Parâmetros cefalométricos à RM de hipofaringe/cavum

Dos 24 pacientes incluídos no estudo, apenas 22 realizaram a RM de hipofaringe/cavum.

Os resultados individualizados dos parâmetros cefalométricos analisados à RM estão descritos no anexo 7.

Abaixo estão descritas as características cefalométricas dos 22 pacientes,

fornecendo a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo destas variáveis numéricas para o total da amostra (Tabela 10).

**Tabela 10 - Análise descritiva dos parâmetros cefalométricos para o total da amostra.**

Variável	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo
NF*	22	278,85	119,22	258,8	78,6	499,5
OF*	22	64,79	42,56	62,2	13,4	167,4
HF*	22	218,53	106,66	201,9	38,6	433,6
EP♦	22	14,17	2,58	13,4	10,3	19,1
CP♦	22	43,14	6,97	43,2	29,5	62,7
EL♦	22	62,67	8,59	61,8	47,5	79,1
DML♦	22	62,51	6,31	63,1	44,3	73,3

LEGENDA: NF - área de nasofaringe; OF - área de orofaringe; HF - área de hipofaringe; EP - espessura de palato; CP - comprimento de palato; EL - espessura da língua; DML - distância mento-língua; DP - Desvio-padrão; (\*) - medidas das áreas em mm<sup>2</sup>; (♦) - medidas de comprimento, espessura e distância em mm.

As Tabelas 11 e 12 fornecem a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo destas variáveis numéricas de acordo com a presença e ausência da AS, respectivamente.

**Tabela 11- Análise descritiva dos parâmetros cefalométricos para o grupo com AS.**

Variável	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo
NF*	19	266,36	115,09	252,3	78,6	499,5
OF*	19	67,13	44,84	68,2	13,4	167,4
HF*	19	230,25	107,65	202,5	38,6	433,6
EP♦	19	14,58	2,53	14,6	10,3	19,1
CP♦	19	44,03	6,59	43,4	36,2	62,7
EL♦	19	63,42	8,40	62,7	49	79,1
DML♦	19	63,28	4,25	63,4	52,7	72,4

LEGENDA: NF - área de nasofaringe; OF - área de orofaringe; HF - área de hipofaringe; EP - espessura de palato; CP - comprimento de palato; EL - espessura da língua; DML - distância mento-língua; DP - Desvio-padrão; (\*) - medidas das áreas em mm<sup>2</sup>; (♦) - medidas de comprimento, espessura e distância em mm.

**Tabela 12 - Análise descritiva dos parâmetros cefalométricos para o grupo sem AS.**

Variável	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo
NF*	3	357,97	138,44	353,9	221,6	498,4
OF*	3	49,93	23,34	56,2	24,1	69,5
HF*	3	144,27	74,69	140	71,8	221
EP♦	3	11,53	0,55	11,5	11	12,1
CP♦	3	37,47	8,00	37,4	29,5	45,5
EL♦	3	57,93	10,07	58,7	47,5	67,6
DML♦	3	57,63	14,64	55,3	44,3	73,3

LEGENDA: NF - área de nasofaringe; OF - área de orofaringe; HF - área de hipofaringe; EP - espessura de palato; CP - comprimento de palato; EL - espessura da língua; DML - distância mento-língua; DP - Desvio-padrão; (\*) - medidas das áreas em mm<sup>2</sup>; (♦) - medidas de comprimento, espessura e distância em mm.

#### 5.4 - Correlação entre o IAH e as variáveis numéricas (clínicas, laboratoriais ou cefalométricas)

A Tabela 13 fornece o coeficiente de correlação de *Spearman* ( $r_s$ ), seu respectivo nível descritivo ( $p$ ) e o número de casos ( $n$ ) considerados para cada correlação com o IAH no total da amostra.

**Tabela 13 - Correlação entre o IAH e as variáveis numéricas.**

	IAH			IAH	
<b>Idade</b>	$r_s$	<b>0,541</b>	<b>Epworth</b>	$r_s$	0,003
	$p$	<b>0,006</b>		$p$	0,99
	$n$	<b>24</b>		$n$	24
<b>IGF-I</b>	$r_s$	-0,223	<b>NF</b>	$r_s$	-0,079
	$p$	0,30		$p$	0,73
	$n$	24		$n$	22
<b>% IGF-I</b>	$r_s$	-0,154	<b>OF</b>	$r_s$	0,277
	$p$	0,47		$p$	0,21
	$n$	24		$n$	22

<b>GH</b>	$r_s$	-0,041	<b>HF</b>	$r_s$	<b>0,463</b>
	$p$	0,85		$p$	<b>0,030</b>
	$n$	24		$n$	<b>22</b>
<b>HOMA</b>	$r_s$	0,342	<b>EP</b>	$r_s$	0,362
	$p$	0,13		$p$	0,097
	$n$	21		$n$	22
<b>CA</b>	$r_s$	<b>0,651</b>	<b>CP</b>	$r_s$	0,205
	$p$	<b>0,001</b>		$p$	0,36
	$n$	<b>22</b>		$n$	22
<b>IMC</b>	$r_s$	<b>0,528</b>	<b>EL</b>	$r_s$	0,100
	$p$	<b>0,010</b>		$p$	0,66
	$n$	<b>23</b>		$n$	22
<b><math>\Delta t</math> dça</b>	$r_s$	0,137	<b>DML</b>	$r_s$	-0,012
	$p$	0,52		$p$	0,96
	$n$	24		$n$	22

LEGENDA:  $\Delta t$  dça - tempo presumido de doença; IMC – índice de massa corporal; CA- circunferência abdominal; GH – hormônio do crescimento; IGF-I – fator de crescimento semelhante a insulina tipo I; %IGF-I – porcentagem de incremento do IGF-I acima do valor superior de referência; HOMA – *homeostatic model assessment*; NF - área de nasofaringe; OF – área de orofaringe; HF – área de hipofaringe; EP – espessura de palato; CP – comprimento de palato; EL – espessura da língua; DML – distância mento-língua.

Observou-se que existe correlação significativa apenas entre o IAH e as variáveis destacadas abaixo:

- 1 **idade** ( $r_s = 0,541$ ,  $p = 0,006$ ;  $n = 24$ ). Isto mostra que quanto maior a idade maior o valor esperado do IAH;
- 2 **IMC** ( $r_s = 0,528$ ,  $p = 0,010$ ;  $n = 23$ ). Isto mostra que quanto maior o IMC maior o valor esperado do IAH;
- 3 **CA** ( $r_s = 0,651$ ,  $p = 0,001$ ;  $n = 22$ ). Isto mostra que quanto maior a CA maior o valor esperado do IAH; e

- 4 **área de hipofaringe** ( $r_s = 0,463$ ,  $p = 0,030$ ;  $n = 22$ ). Isto mostra que quanto maior a área HF maior o valor esperado do IAH.

As figuras 6 a 9 mostram a relação entre o IAH com a idade, IMC, CA e a área de hipofaringe, respectivamente. A reta tracejada nos gráficos de dispersão foram introduzidas para fins de ilustração da *tendência* da relação das variáveis com o IAH.

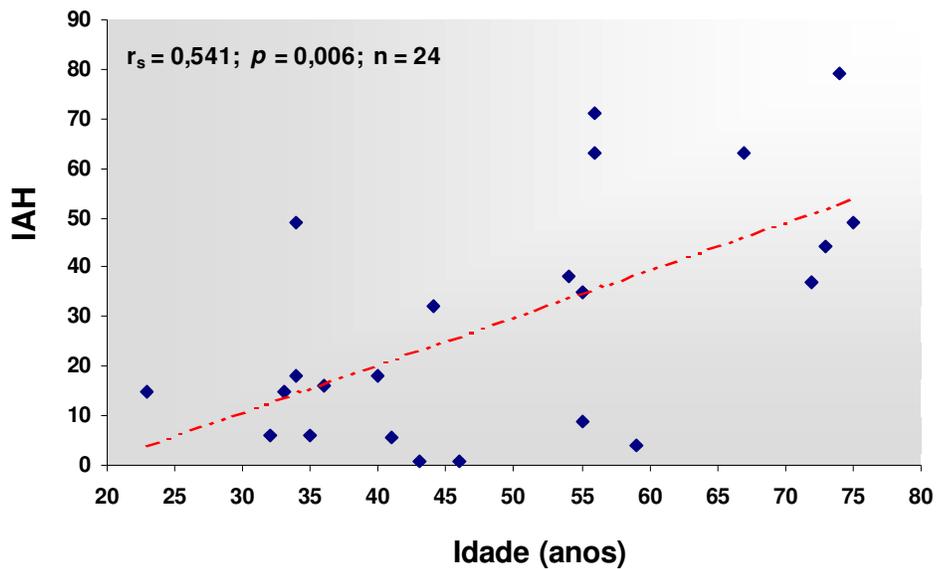


Figura 7 - Gráfico de dispersão entre o IAH e a idade na amostra de 24 pacientes com acromegalia.

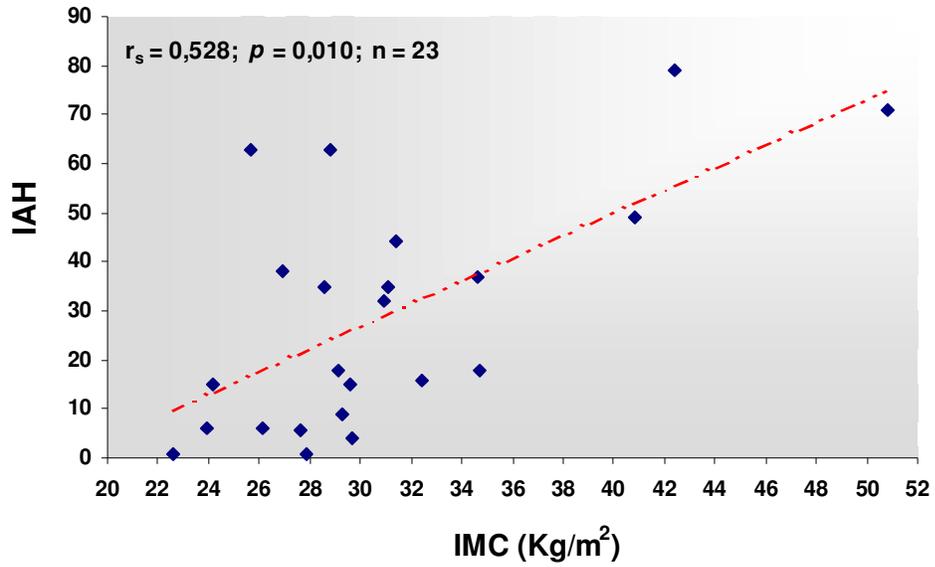


Figura 8 - Gráfico de dispersão entre o IAH e o IMC na amostra de 24 pacientes com acromegalia.

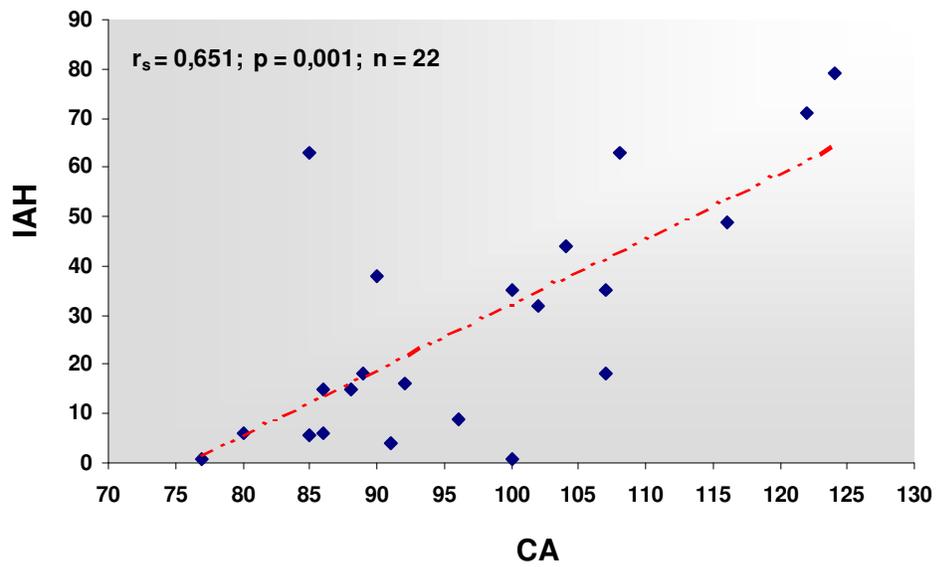


Figura 9 - Gráfico de dispersão entre o IAH e a CA na amostra de 24 pacientes com acromegalia.

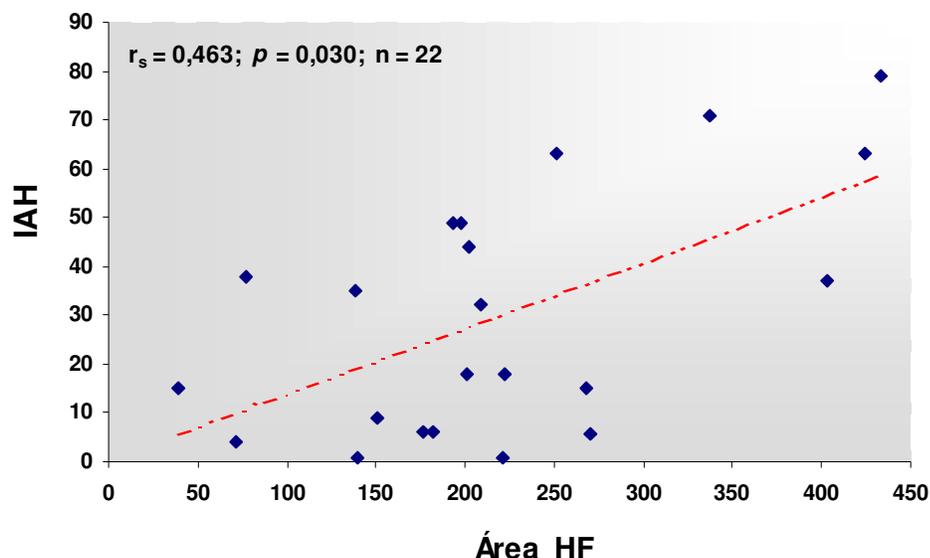


Figura 10 - Gráfico de dispersão entre o IAH e a área de hipofaringe na amostra de 24 pacientes com acromegalia.

### 5.5 – Comparação entre o IAH e as variáveis qualitativas (clínicas)

A Tabela 14 fornece a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo do IAH segundo as variáveis clínicas, e o correspondente nível descritivo (*p-valor*). A análise estatística foi realizada pelo teste de *Mann-Whitney*.

Tabela 14 - Análise estatística do IAH segundo as variáveis qualitativas.

Variável	categoria	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	<i>p valor</i>
<b>Sexo</b>	masculino	10	29,90	24,84	25	1	79	0,90
	feminino	14	29,32	23,65	27,5	1	71	
<b>HAS</b>	não	8	19,38	26,15	10,5	1	79	<b>0,049</b>
	sim	16	34,66	21,28	36	4	71	
<b>Bócio</b>	não	15	28,03	21,98	32	1	71	0,61
	sim	9	32,11	27,32	18	6	79	
<b>HVE</b>	não	14	20,04	18,36	15,5	1	63	<b>0,017</b>
	sim	10	42,90	24,48	46,5	6	79	
<b>Diabetes</b>	sem/IOG	17	22,26	20,77	16	1	71	<b>0,013</b>
	com DM	7	47,29	21,68	49	9	79	

LEGENDA: IOG – Intolerância à glicose; DM – Diabetes mellitus; HAS – hipertensão; HVE – Hipertrofia ventricular esquerda; DP- Desvio-padrão.

Observou-se que:

- 1 o grupo de pacientes com HAS apresentou IAH significativamente ( $p=0,049$ ) maior que o grupo de pacientes sem HAS, conforme ilustra a figura 10;
- 2 o grupo de pacientes com HVE apresentou IAH significativamente ( $p=0,017$ ) maior que o grupo de pacientes sem HVE, conforme ilustra a figura 11; e
- 3 o grupo de pacientes com DM apresentou IAH significativamente ( $p=0,013$ ) maior que o grupo de pacientes sem DM ou com intolerância à glicose, conforme ilustra a Figura 12.

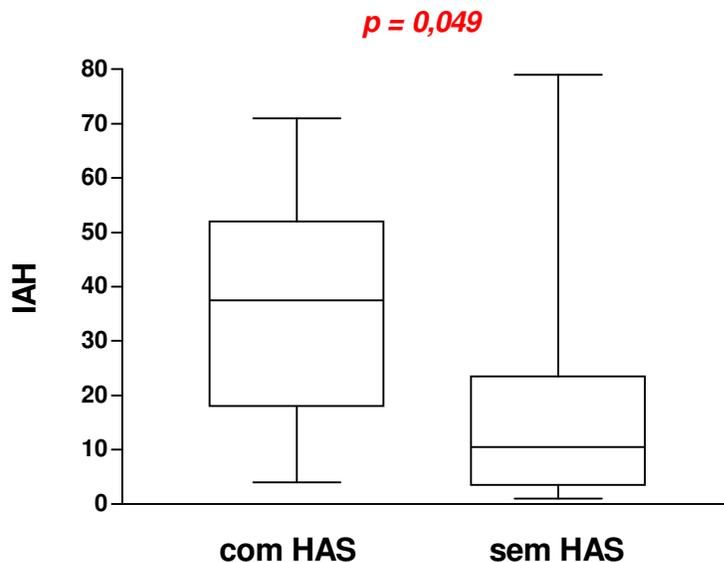


Figura 11 - IAH segundo a HAS na amostra de 24 pacientes com acromegalia.  
LEGENDA: IAH – Índice de apnéia-hipopnéia; HAS – Hipertensão.

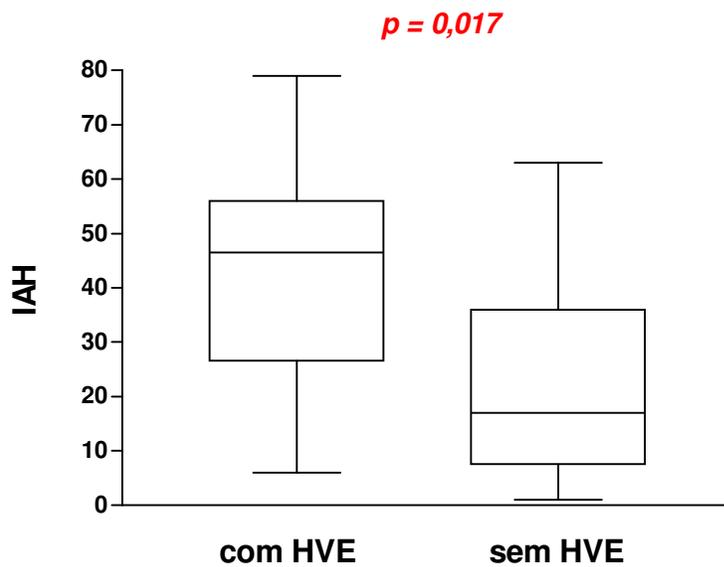


Figura 12 - IAH segundo a HVE na amostra de 24 pacientes com acromegalia.  
 LEGENDA: IAH – Índice de apnéia-hipopnéia; HVE – Hipertrofia ventricular esquerda.

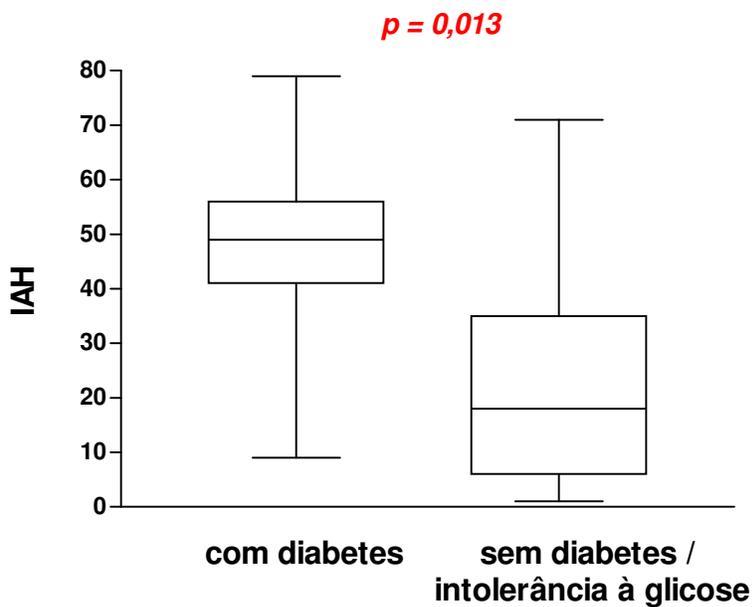


Figura 13 - IAH segundo diabetes mellitus na amostra de 24 pacientes com acromegalia.  
 LEGENDA: IAH – Índice de apnéia-hipopnéia.

## 6- Discussão

A mediana de idade nesta amostra de pacientes à época da inclusão do estudo foi de 50 anos, e houve um predomínio de pacientes do sexo feminino (14/24 pacientes, 58,3%)[29]. Acredita-se que o acometimento da acromegalia seja similar entre os sexos, entretanto, Mestrón e colaboradores (124) demonstraram em um estudo epidemiológico recente com 1219 pacientes acromegálicos uma maior predileção pelo sexo feminino (60,8%), o que está de acordo com a nossa casuística. Estes dados provavelmente não interferiram nas análises do estudo, subestimando a prevalência da AS, uma vez que é descrito uma maior prevalência de AS entre indivíduos do sexo masculino, mas também entre mulheres com idade mais avançada (acima dos 50-55 anos), principalmente naquelas que alcançaram a menopausa (96,98,100,101). Portanto, o predomínio do sexo feminino seria contrabalançado pela idade mais avançada da população.

De forma inconsistente com estudos prévios, encontramos uma prevalência de AS de 87,5 %, sendo que 71,5% dos pacientes apresentavam AS de moderada a grave. Estudos anteriores relataram uma menor prevalência de AS, entre 60 e 70% nos últimos anos, sendo que apenas 50% dos acromegálicos em atividade apresentavam AS moderada ou grave (8,9,11).

Foi relatado que pacientes com a forma central da AS apresentavam níveis de GH e IGF-I significativamente mais elevados do que pacientes com predominância da forma obstrutiva (9). Embora Grunstein e colaboradores (8) tivessem especulado que o aumento da somatostatina no cérebro (conseqüência dos elevados níveis circulantes de GH) pudesse ser responsável pela geração dos eventos apneicos centrais, o sucesso do octreotide em aliviar a AS central fala contra o papel da somatostatina como agente causal. Apenas um de

nossos pacientes (4,7%, n=21) com acromegalia ativa e AS apresentou a forma predominantemente central, com mediana para valores de GH e IGF-I muito aquém das respectivas medianas máximas. Este paciente apresentava ICC com grave disfunção ventricular esquerda e episódios de RCS detectados à PSG.

De acordo com outros estudos, em nossa casuística a ASO foi a forma mais prevalente (com uma prevalência de 95,3%, n=21) [2,9,15]. Diferentes técnicas, incluindo endoscopia, radiografias convencionais em perfil, TC e RM com medidas de cefalometria, têm sido usadas na tentativa de caracterizar diferenças anatômicas entre pacientes com acromegalia e indivíduos saudáveis. A partir destes estudos, anormalidades esqueléticas predisponentes da ASO foram descritas (88,90,92): rotação dorsocaudal da mandíbula, alongamento da face e estreitamento da profundidade da arcada óssea que forma a nasofaringe. Outros trabalhos publicados demonstraram que o estreitamento das vias aéreas superiores devido a alterações em tecidos moles faríngeos apresentaram um papel mais relevante no desenvolvimento de SAS nos acromegálicos do que as alterações esqueléticas (15,91,92). Além da hipertrofia de úvula, tonsilas palatinas e adenóides (84), a macroglossia estreita o espaço aéreo posterior (11). A RM, comparada com as outras técnicas de imagem, tem a vantagem de uma delimitação mais precisa dos tecidos moles e melhor determinação do comprimento e espessura do palato mole e língua (11). Herrmann e colaboradores (11) demonstraram um volume de língua maior entre os acromegálicos através da RM e o tratamento com octreotide significativamente reduziu este volume. Lyberg e colaboradores (83) demonstraram que pacientes com ASO, quando comparados com pacientes sem ASO, apresentavam aumento da área e do comprimento do palato mole, queda de língua, fazendo com que maior parte do tecido da língua ocupasse a região da hipofaringe, além de redução significativa das dimensões ântero-posteriores do espaço

aéreo faríngeo, ao nível de nasofaringe, orofaringe e hipofaringe. No presente estudo, notamos que 68,1% dos pacientes (15/ 22 pacientes) apresentaram aumento do comprimento palato mole, tendo sido considerado como valor normal:  $34 \pm 6$  mm (125). A mediana do comprimento do palato mole entre os acromegálicos foi de 43,2 mm, com um valor mínimo de 29,5 mm e máximo de 62,7mm. Inesperadamente, observamos uma correlação positiva entre a área de hipofaringe e o IAH ( $r_s = 0,463$ ,  $p = 0,030$ ;  $n = 22$ ). Isto pode ser explicado devido ao fato da área de hipofaringe ser uma medida dinâmica que pode variar dependendo do estado alerta do paciente, da presença de queda de língua e/ou dos movimentos respiratórios e a técnica de imagem de RM ser uma análise estática.

O IAH se correlacionou positivamente com IMC, CA e idade, indicando que fatores independentes da atividade da doença possam influenciar a AS em pacientes com acromegalia. Alguns estudos descreveram o efeito da idade na prevalência da AS, independente da maior propensão do ganho de peso com o avançar da idade, demonstrando aproximadamente o dobro do IAH a cada 10 anos, provavelmente relacionado com hipotonia da musculatura das vias aéreas superiores (17).

Em nosso grupo ocorreu uma predominância de AS entre o sexo feminino, cuja mediana de idade era maior (54,5 anos) quando comparada com a dos homens (45 anos), corroborando a hipótese sobre o efeito da idade na prevalência da AS, assim como o efeito maléfico da menopausa nesta prevalência. É interessante notar que nenhuma das mulheres hipogonádicas fazia TRH, o que talvez também possa ter contribuído com a elevada prevalência de AS na casuística em avaliação.

O papel da testosterona na patogênese da AS ainda é controverso. A predominância da AS em indivíduos do sexo masculino sugere que este hormônio possa estar envolvido.

Androgênios fazem *down-regulation* dos receptores de estrogênio e progesterona, e dessa forma enfraquecem o efeito estimulante ventilatório da progesterona no homem (97). A administração de testosterona exógena parece portanto ser prejudicial para AS (126). Entretanto, na população estudada, isto não foi observado, uma vez que os dois únicos pacientes com déficit de testosterona em reposição exógena (# 8 e 11) apresentaram os respectivos IAH próximos a mediana do IAH de todo o grupo e aquém da mediana máxima encontrada.

De forma similar às nossas observações, estudos mais recentes falharam em identificar uma relação entre atividade da AS e medidas de sonolência diurna (escala *Epworth*) (127). Isto enfatiza as limitações do próprio questionário, cujas respostas são subjetivas, além das limitações das medidas do IAH pela polissonografia em uma única noite de sono, fora das condições habituais de dormir, para definir se a doença é sintomática. Entretanto, um grande estudo identificou uma correlação entre SAS e acidentes automobilísticos, embora esta não tenha provado causalidade e a interpretação exata destes dados tenha sido questionada (104).

A prevalência de alterações do metabolismo glicídico em nossa casuística foi 54,2%, sendo 25% de intolerantes à glicose e 29,2% de diabéticos. Isto é concordante com outras séries nacionais, cuja prevalência varia entre 23 a 69% (30,128,129). Na nossa casuística, o grupo de pacientes com DM apresentou IAH significativamente ( $p=0,013$ ) maior que o grupo de pacientes sem DM ou com intolerância à glicose. Sabe-se que em pacientes com AS, os despertares noturnos freqüentes estão relacionados com uma liberação pulsátil de cortisol e ativação autonômica, e conseqüente aumento da secreção de catecolaminas e ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Esta ativação do eixo HHA parece ser um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica em

pacientes com ASO não tratada.

O cortisol reduz a sensibilidade à insulina, contribuindo com a intolerância à glicose. A deprivação do sono *per se* está associada com ativação do eixo HHA e também parece afetar negativamente a tolerância glicídica (130). Uma recente revisão sobre síndrome metabólica em pacientes com ASO sugeriu que a presença de ASO com níveis elevados de cortisol noturno e de insulina pudesse exacerbar a síndrome metabólica (131). A secreção de leptina, produto protéico produzido pelos adipócitos, parece ser influenciada pela ativação do eixo HHA. A leptina suprime o apetite e aumenta o gasto energético, induzindo assim a perda de peso. Indivíduos obesos apresentam níveis elevados de leptina devido a uma resistência presumida dos efeitos supressores do apetite e metabólicos da leptina (“resistência leptínica”). Pacientes do sexo masculino com ASO apresentam níveis plasmáticos de leptina 50% mais elevados do que os controles obesos sem DRS. Por isso, sugeriu-se que a AS estivesse associada com uma resistência leptínica potencializada, a qual normalmente já se encontra nos obesos isoladamente, de modo que os efeitos da leptina na redução de peso estivessem bloqueados na ASO, predispondo a um ciclo de ganho de peso e agravamento da ASO. Esta resistência leptínica parece ser seletiva, com a perda dos efeitos metabólicos na regulação da gordura corporal, porém preservando os efeitos pressóricos da leptina, exercidos no sistema cardiovascular. Esta preservação seletiva cardiovascular parece contribuir com a HAS associada com a ASO e obesidade, também exacerbando a síndrome metabólica (111). Na população estudada, houve uma correlação positiva entre a gravidade da AS e a medida da CA, corroborando a hipótese da influência da ASO na síndrome metabólica e vice-versa. A obesidade ocorre na maioria dos pacientes com SAS, principalmente na forma obstrutiva e é considerada um fator de risco

maior e adicional para o desenvolvimento da SAS. Davies e Stradling (86) examinaram a importância preditiva da obesidade, da circunferência do pescoço e da cefalometria lateral em pacientes com ASO. Eles concluíram que as correlações entre obesidade e ASO eram secundárias a variações na circunferência do pescoço relacionadas com o grau de deposição de gordura no pescoço. Ferguson e colaboradores (87) demonstraram que as estruturas de partes moles das vias aéreas superiores aumentam de tamanho paralelamente ao ganho de peso. Um outro estudo com RM de vias aéreas superiores observou um excesso de deposição de gordura no palato mole, língua e na faringe em pacientes com ASO comparados com controles ajustados para peso (132). No presente estudo, a prevalência de indivíduos com sobrepeso/obesidade foi de 83,3%. Houve correlação positiva entre o IMC e o IAH, ratificando a teoria de que a obesidade é um fator independente e agravante da ASO (11,87).

Quanto à presença de HAS, encontramos uma prevalência de 66,7%, pouco superior ao encontrado na literatura, que oscila entre 18 e 60% entre acromegálicos em um estudo que compilou algumas séries (133). Talvez isto seja explicado devido à íntima correlação epidemiológica entre SAS e HAS. Alguns estudos evidenciaram que a maioria dos pacientes com SAS eram hipertensos e tornavam-se normotensos após instituição de terapia adequada com CPAP (10,110). Na nossa população notamos que o IAH foi significativamente ( $p=0,049$ ) maior entre os pacientes hipertensos do que entre os normotensos, sugerindo que a SAS contribua com o desenvolvimento da HAS ou exacerbe a ocorrência da mesma.

A prevalência de HVE na população estudada foi de 41,7%, sendo que na literatura esta varia entre 25 e 93% (134-136). Tal variação é devido às diferentes características das

populações estudadas, como idade, duração de doença, presença ou não de HAS, intolerância à glicose e/ou DM. Foi relatada uma elevada frequência de HVE em indivíduos com ASO, principalmente se grave, e que tendeu a regredir após 6 meses de tratamento com CPAP (137). O grupo de pacientes com HVE na nossa casuística apresentou um IAH significativamente ( $p=0,017$ ) maior que o grupo de pacientes sem HVE, sugerindo uma concordância com o estudo citado acima.

O bócio é considerado um fator agravante da ASO, porém na nossa amostra não houve correlação entre bócio e o IAH.

Apesar de não termos encontrado correlação entre os níveis de GH e IGF-I com o IAH, a elevada prevalência da SAS na população estudada sugere uma relação entre atividade hormonal da acromegalia e presença de SAS, assim como evidenciado previamente por alguns autores (13,14). Uma vez que todos os pacientes acromegálicos em pesquisa apresentavam-se em atividade de doença, esta possível relação não pôde ser claramente identificada. Apesar da falta de documentação definitiva, geralmente aceita-se que a melhora da AS seja mediada através da redução da obstrução das vias aéreas superiores secundariamente a diversos fatores, incluindo redução da hipertrofia e edema de tecidos moles ou colapsibilidade e melhora da função da musculatura das vias aéreas superiores (11). Alguns estudos sugerem que o octreotídeo possa exercer efeitos diretos no controle respiratório, além do efeito nas vias aéreas superiores (reduzindo o edema de partes moles) e esta ação parece não estar relacionada com o efeito do octreotídeo em reduzir a secreção hipofisária de GH (11,14,15,116,119).

Baseado nos resultados encontrados nesta casuística, podemos sugerir que um rastreamento para SAS em pacientes com acromegalia ativa deve ser realizado de rotina em uma avaliação diagnóstica inicial. Além disso, parece ser essencial otimizar o controle tanto

da acromegalia quanto de suas complicações, especialmente a SAS, para diminuir a morbimortalidade cardiovascular nestes pacientes, uma vez que a HAS e SAS apresentaram íntima correlação.

## **7 -Conclusões:**

- 1 A prevalência de AS e SAS foi de 87,5% e 75%, respectivamente, comparável com os dados encontrados na literatura.
- Idade foi um fator de risco significativamente associado a AS.
  - HAS, HVE e DM foram complicações significativamente associadas a AS.
  - Obesidade esteve associada significativamente a AS, podendo ter sido um fator de risco e/ou uma complicação da mesma.
  - A maioria dos parâmetros cefalométricos à RM não se correlacionaram significativamente com a gravidade da AS.

## ▪ 8 - Referências

- 1 Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988;223:327-335.
- 2 Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary* 2001;4:259-262.
- 3 Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3419-3426.
- 4 Ayuk J, Clayton RN, Holdder 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; 89:1613-1617.
- 5 Bates AS, Vant'Hoff W, Jones JM, Clayton R. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Quarter J Med* 1993; 86:293-299.
- 6 Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1994; 41:95-102.
- 7 Orme SM, Mchally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730-2734.
- 8 Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M, Stewart D, Sullivan CE. Central apnea is

- associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am J Resp Critical Care Med* 1994a;150:496-502.
- 9 Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;115:527-532.
  - 10 Barkan A. Acromegalic arthropathy and sleep apnea. *J Endocrinol* 1997;155:41-45.
  - 11 Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K. Effects of octreotide on sleep apnea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004;151:309-315.
  - 12 Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, Bradbury S, Allen A, Baldock N, Prowse K, van't Hoff F. Sleep apnoea in acromegaly. *Br Med J* 1980;280:894-897.
  - 13 Hart TB, Radow SK, Blackard WG, Tucker HSG, Cooper KR. Sleep apnea in active acromegaly. *Arch Intern Med* 1985;145:865-866.
  - 14 Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szellies B, Hilgers RD, Winkelmann W, Heiss WD. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol* 1996;45:563-569.
  - 15 Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol* 2001;55:447-483.
  - 16 Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostalova S, Klozar J, Rambousek P, Marek J, Hass T. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Invest* 2000;23:515-519.
  - 17 Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.

- 18 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [*homepage na Internet*]. Guia de doenças: Apnéia do sono. Brasil. Disponível no site: <http://www.pgr.mpf.gov.br/pgr/saude/doencas/apneia.htm>
- 19 Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi LC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613-618.
- 20 Qureshi A, Ballard RD. Obstructive sleep apnea. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:643-651.
- 21 Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke* 2001;32:1271-1278.
- 22 Faglia G, Arosio M & Bazzoni N. Ectopic acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:575-595.
- 23 Reuters VS, Dias EM, Pupo MR & Gadelha MR. Acromegaly secondary to ectopic growth hormone-releasing hormone-secreting bronchial carcinoid cured after pneumectomy. *The Endocrinologist* 2003; 13:376-379.
- 24 Taboada GF, van Haute FRB, Correa LL, Casini AF, Gadelha MR. Etiologic aspects and management of acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; [Epub ahead of print].
- 25 Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, Goodman RS, Frohman LA. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med* 1985;312:9-17.
- 26 Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, Moradpour D, Lichter P, Bidlingmaier M et al. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a

- non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2000;342:1871-1876.
- 27 Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R Epidemiology of acromegaly in the New Castle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:71-79.
- 28 Etxabe J, Gaztambide P, Latorre P, Vasquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993; 16:181-187.
- 29 Gadelha M, Donangelo I, Taboada G. Acromegalia. *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*, Editora Guanabara Koogan 2005; 411-433.
- 30 Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e Tratamento da Acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47:331-346.
- 31 Ezzat S, Strom C, Melmed S. Colon polyps in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 114:754-758.
- 32 Leavitt J, Klein I, Kendricks F, Gavalier J, Van Thiel DH. Skin tags: a cutaneous marker for colonic polyps. *Ann Intern Med* 1983; 98:928-930.
- 33 Casini AF. Alterações morfofuncionais cardíacas e análise dos fatores determinantes de hipertrofia ventricular esquerda em 40 pacientes com acromegalia. Tese de Mestrado. Rio de Janeiro, UFRJ, Faculdade de Medicina, 2005.
- 34 Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102–152.
- 35 Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526-529.
- 36 Holdaway IM, Rajassorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:667-674.

- 37 Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löyttyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen J. A Nationwide Survey of Mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4081-4086.
- 38 Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4054-4058.
- 39 Ahmed S; Elsheikh M; Stratton IM; Page RC; Adams CB; Wass JA: Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol* 1999 May;50:557-559.
- 40 Kreutzer J, Vance ML, Lopes MBS, Laws ER. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4072-4077.
- 41 Sheaves R, Jenkins D, Blackburn P, Huneid AH, Afshar F, Medbak S. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cures. *Clin Endocrinol* 1996; 45:407-414.
- 42 Besser GM, Burman P, Daly AF. Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:187-193.
- 43 Laws ER, Vance ML, Thapar K. Pituitary surgery for the management of acromegaly. *Horm Res* 2000;53:71-75.
- 44 Abosch A, Tyrrel JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone- secreting pituitary adenomas: initial outcome and long- term results 1998;83:3411-3418.
- 45 Cozzi R, Attanasio R, Oppizzi G, Orlandi P, Giustina A, Lodrini S, Da Re N,

- Dallabonzana D. Effects of tamoxifen on GH and IGF-I levels in acromegaly. *J Endocrinol Invest* 1997;20:445-451.
- 46 Attanasio R, Barausse M, Cozzi R. Raloxifene lowers IGF-I levels in acromegalic women. *Eur J Endocrinol* 2003;148:443-448.
- 47 Cozzi R , Barausse M, Lodrini S, Lasio G, Attanasio R. Estroprogestinic pill normalizes IGF-I levels in acromegalic women. *J Endocrinol Invest* 2003;26:347-352.
- 48 Dimaraki EV, Symons KV, Barkan AL. Raloxifene decreases serum IGF-I in male patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004;150:481-487.
- 49 Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:713-735.
- 50 Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:374-378.
- 51 Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Khandji AG, Post KD. Cabergoline therapy of growth hormone and growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors. *Pituitary* 2004;7:21-30.
- 52 Newman CB. Medical therapy for acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:171-190.
- 53 Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol* 2004;61:209-215.
- 54 Selvarajah D, Webster J, Ross R, Newell-Price J. Effectiveness of adding dopamine agonist therapy to long-acting somatostatin analogues in the management of

- acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;52: 569-574.
- 55 Panetta R, Patel YC. Expression of mRNA for all five human somatostatin receptors (hSSTR 1-5) in pituitary tumors. *Life Sci* 1995; 56:333-342.
- 56 Taboada G. Perfil de expressão dos genes dos receptores da somatostatina em somatotropinomas humanos e correlação com a resposta ao tratamento com Octreotide LAR®. Tese de Mestrado. Rio de Janeiro, UFRJ, Faculdade de Medicina, 2005.
- 57 Raynor K, Murphy WA, Coy DH, Taylor JE, Moreau JP, Yasuda K et al. Cloned somatostatin receptors: identification of subtype-selective peptides and demonstration of high affinity binding of linear peptides. *Mol Pharmacol* 1993;43:838-844.
- 58 Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4465-4473.
- 59 Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1856-1863.
- 60 Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3034-3040.
- 61 Ben-Shlomo A, Melmed S. The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:963-968.
- 62 Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3013-3018.

- 63 Racine MS, Barkan AL. Medical management of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002; 5:67-76.
- 64 Clemmons DR, Chihara K, Freda PU, Ho KY, Klibanski A, Melmed S et al. Optimizing control of acromegaly: integrating a growth hormone receptor antagonist into the treatment algorithm. *J Clin Endocrinol* 2003;88:4759-4767.
- 65 Parkinson C, Trainer PJ. The place of pegvisomant in the management of acromegaly. *The Endocrinologist* 2003;13:408-416.
- 66 Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, Van Der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342:1171-1177.
- 67 Van Der Lely AJ, Hutson KR, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358:1754-1759.
- 68 Wass JAH. Radiotherapy in acromegaly: a protagonist viewpoint. *Clin Endocrinol* 2003; 58:128-131.
- 69 Barkan AL. Radiotherapy in acromegaly: The Argument against. *Clin Endocrinol* 2003; 58:132-135.
- 70 Powell JS, Wardlaw SL, Port KD, Freda PU. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2068-2071.
- 71 Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP 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;85:3779-3785.

- 72 Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2476-2482.
- 73 Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3105-3112.
- 74 Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, Conte-Devolx B, Régis J, Dufour H, Brue T. Outcome of Gamma Knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4483-4488.
- 75 Scottish intercollegiate guideline network. A national clinical guideline. British Thoracic Society. Mackay T. Management of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome in adults. 2003.
- 76 American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-689.
- 77 American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual. Second edition (2005).
- 78 Chappell WF, Booth JA. A case of acromegaly with laryngeal symptoms and pharyngeal symptoms. *J Laryngol Otol* 1896;10:142-150.
- 79 Mezon BJ, West P, MacClean JP, Kryger M. Sleep apnea in acromegaly. *Am J Med*. 1980;69:615-618.
- 80 Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R, Livanainen M. Sleep apnea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clinical*

- Endocrinol 1987;27:649-654.
- 81 Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:233-240.
- 82 Schmitt H, Buchfelder M, Radespiel-Troger M, Fahlbusch R. Difficult intubation in acromegalic patients: incidence and predictability. *Anesthesiology* 2000;93:110-114.
- 83 Lyberg T, Krogstad O, Djupesland G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: II. Soft tissue morphology. *J Laryngol Otol* 1989;103:293-297.
- 84 Mickelson SA, Rosenthal LD, Rock JP, Senior BA, Friduss ME. Obstructive sleep apnea syndrome and acromegaly. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:25-30.
- 85 Daniel MM. Ressonância magnética na síndrome da apnéia obstrutiva do sono: características anatômicas das vias aéreas superiores relacionadas ao sexo. Tese de Doutorado. São Paulo, FMUSP, 2003.
- 86 Davies SF, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1990;3:509-514.
- 87 Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Ryan F, Fleetham JA. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995;108:375-380.
- 88 Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, Brandenburg U. Obstructive sleep apnea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur Respir J* 1999;14:196-202.
- 89 Kunzler A, Farmand M. Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J*

- Craniomaxillofac Surg 1991;19:332-340.
- 90 Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J. Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly. J Craniomaxillofac Surg 2003;31:80-87.
- 91 Isono S, Saeki N, Tanaka A, Nishino T. Collapsibility of passive pharynx in patients with acromegaly. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:64-68.
- 92 Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J, Horinek D. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. Eur J Endocrinol 2001;144:491-497.
- 93 Cadieux R, Kales A, Santen R, Bixler E, Godon R. Endoscopic findings in sleep apnea associated with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1980;55:18-22.
- 94 Dominic M. Avanços em Medicina do Sono. In: Reimão R, editor. Apnéia Central do Sono (ACS) e Respiração de Cheyne-Stokes (RCS) na Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Associação Paulista de Medicina, Zeppelini editorial;2001. P.263-272.
- 95 Tkacova R, Niroumaud M, Lorenzi-Filho G, Bradley D. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure. Circulation 2001;103:238-243.
- 96 Redline S, Kump K, Tishler PV, et al. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. Am J Resp Crit Care Med 1994;149:722-731.
- 97 Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. Chest 2002;122:2165-2182.
- 98 Leech JA, Onal E, Dulberg C, et al. A comparison of men and women with occlusive sleep apnea syndrome. Chest 1988;94:983-988.

- 99 Carskadon MA, Bearbark HM, Sharkey KM, et al. Effects of menopause and nasal occlusion on breathing during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:205-210.
- 100Block AJ, Wynne JW, Boysen PG. Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am J Med* 1980;69:75-79.
- 101Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, et al. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects: a strong male predominance. *N Engl J Med* 1979;300:513-517.
- 102Santos JT, Gomez AJ, Guevara JC. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *NEJM* 1999;340:847-851.
- 103Findley LJ, Suratt PM. Serious motor vehicle crashes: the cost of untreated sleep apnea. *Thorax* 2001;56:505.
- 104Rex KM, Kriple DF, Klauber MR, et al. Sleep-disordered breathing in middle-aged adults predicts no significantly higher rates of traffic violations. *Chest* 2001;119:1623-1624.
- 105Magalhães F, Dominic M, Silva DS, Oliveira MA. Distúrbios respiratórios do sono. *Pulmão RJ* 1999;8:35-42.
- 106Rosenow F, Renter S, Szeliés B, Hildebrandt G, Schneider D, Winkelmann W, Heiss WD. Sleep apnea in acromegaly - prevalence, pathogenesis and therapy. *Presse Medicale* 1994;23:1203-1208.
- 107**von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003;124:1959-1967.
- 108Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *NEJM* 2005; 352:1206-1214.
- 109Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin A. Prevalence of sleep apnea syndrome in patients

- with essential hypertension. *American Heart Journal* 1984;108:373-376.
- 110Guilleminault C, Cummiskey J, Dement W. Sleep apnea syndrome: recent advances. *Advances in Internal Medicine* 1980;26:347-372.
- 111Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067-1074.
- 112Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol* 2000;279:H234-H237.
- 113Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-1914.
- 114Piper JG, Dirks BA, Traynelis VC, Van Gilder JC. Perioperative management and surgical outcome of the acromegalic patient with sleep apnea. *Neurosurgery* 1995;36:70-75.
- 115Leibowitz G, Shapiro MS, Salameh M, Glaser B. Improvement of sleep apnea due to acromegaly during short-term treatment with octreotide. *J Intern Med* 1994;236:231-235.
- 116Chanson P, Timsit J, Benoit O, Augendre B, Moulonguet M, Guillausseau PG et al. Rapid improvement in sleep apnoea of acromegaly after short-term treatment with somatostatin analogue SMS 201-995. *Lancet* 1986; 1:1270-1271.
- 117Ziemer DC, Dunlap DB. Relief of sleep apnea in acromegaly by bromocriptine. *Am J Med Sci* 1988; 295:49-51.
- 118Peltari L, Polo O, Rauhala E. Nocturnal breathing abnormalities in acromegaly after adenomectomy. *Clin Endocrinol* 1995; 43:175-182.
- 119Buyse B, Michiels E, Bouillon R, Bobbaers H, Demedts M. Relief of sleep apnea

- after treatment of acromegaly: report of three cases and review of the literature. *Eur Respir J* 1997; 10:1401-1404.
- 120Johns MW. A new method measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
- 121American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:S37-S42.
- 122Luna RL, Castro I. Hipertensão arterial sistêmica. Batlouni M, Cantarelli E, Ramirez JAF, Luna RL, Feitosa GS (eds). *Cardiologia, princípios e prática*, 1º ed., Editora Artmed 1999;791-814.
- 123Rechtschaffen A, Kales AA. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring for Sleep Stages of Human Subjects*, NIH publication n° 204. Government Printing Office, Washington, DC.
- 124Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gaztambide S et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2004;151:439-446.
- 125Pépin JLD, Veale D, Ferreti GR, Mayer P, Lévy PA. Obstructive sleep apnea syndrome: hooked appearance of the soft palate in awake patients-cephalometric and CT findings. *Radiology* 1999;210:163-170.
- 126Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:530-532.
- 127Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH et al. Relation of sleepiness to respiratory

- disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:502-507.
- 128Corrêa FHS, Tabet ALO. Prevalência de DM na acromegalia: Nossa experiência. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47:331-346.
- 129Musolino NRC, Knoepfelmacher M. Acromegalia e gigantismo. Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG (eds). *Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina*, 1ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan AS 2001;302-310.
- 130Buckley TM, Schatzberg AF. Review: on the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *JCEM* 2005;90:3106-3114.
- 131Vgontzas NA, Papanicolaou DA, Etxler EO, Hopper K, Lotsfkas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *JCEM* 2000;85:1151-1158.
- 132Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur J Resp* 1989;2:613-622.
- 133Bondanelli M, Ambrosio MR, Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001; 4:239-249.
- 134López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Veja B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1047-1053.
- 135Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27

- autopsied patients. *AM heart J* 1980; 100:41-52.
- 136Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Feroni D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:193-199.
- 137Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2003; 124:594-601.
- 138Sonka K, Weiss V, Dostalova S, Pretl M, Marek J, Horinek D, Faltyn E, Rambousek P, Busek P, Hana V. Sleep apnea syndrome in acromegaly. Treatment and development – retrospective analysis. *Sb Lek* 1999;100:45-52.
- 139Saeki N, Isono S, Nishino T, Iuchi T, Yamaura A. Sleep-disordered breathing in acromegalics - relation of hormonal levels and quantitative sleep study by means of bedside oximeter. *Endocr J* 1999;46:585-590.
- 140Perez BJJ, Blanco-Ramos MA, Zamarron SC, Souto FA, Mato MA, Lamela LJ. Acromegaly and sleep apnea. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:355-359.

## 9 – Anexos

### 9.1 - Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho  
Faculdade de Medicina  
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Coordenador:  
 Luiz Carlos Duarte de Miranda  
Médico - Prof. Adjunto  
Secretários:  
 Mário Teixeira Antonio  
Farmacêutico - Especialista  
Membros Titulares:  
 Alice Helena Dutra Viante  
Médico - Prof. Adjunto  
 Antonio de Magalhães  
Membro  
 Entenciano - Mestre  
 Beatriz Mariz Tripe  
Médico - Doutorado  
 Beatriz Roda Miranda  
Veriari  
Odonólogo - Prof. Substituto  
 Eduardo Jorge Bastos  
Cirurgião  
Médico - Prof. Assistente  
 Eliza Regina Ambrosio  
Assistente Social - Mestre  
 Gilmar Rosa  
Nutricionista - Prof. Adjunto  
 Luiz Bomfim Pereira da Cunha  
Médico - Especialista  
 Maria de Fátima Gustavo  
Lopes  
Representante dos Usuários  
 Paulo Rêgo Branco  
Médico - Prof. Adjunto  
 Rodrigo Teixeira Santos  
Aluno de Graduação - PM  
 Tamara Rodrigues da Silva  
Professora  
Membros Suplentes  
 Alvaro Karyem Abex  
Médico - Doutorado  
 Daniel Savignin Meinhardt  
Farmacêutico - Especialista  
 Helena Warzysky  
Representante dos Usuários  
 Lúzia da Conceição de Araújo Marques  
Enfermeiro - Mestre  
 Maria Adelaide Moreira dos Santos  
Nutricionista - Mestre  
 Roberto Coury Padrosa  
Médico - Doutor  
 Vania Dias de Oliveira  
Assistente Social  
 Wagner Sales Alviano  
Odonólogo - Mestre

CEP - MEMO - nº 693/04

Rio de Janeiro, 11 de novembro de 2004.

Do: Coordenador do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Profª. Mônica Roberto Gadelha

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. Sa. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao Protocolo de Pesquisa e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 189/04 - CEP

Título: "Avaliação da apnéia do sono em pacientes acromegálicos pré e pós Sandostatin LAR".

Pesquisador (a) responsável: Profª. Mônica Roberto Gadelha

Data de apreciação do parecer: 04/11/04.

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral (previsto para 04/05/05), anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII.13.d., da Resolução n.º 196/96 – CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof. Luiz Carlos Duarte de Miranda  
Coordenador do CEP

## 9.2 - Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: Avaliação da apnéia do sono na Acromegalia

Eu,....., .....anos, concordo em participar do projeto de pesquisa, dissertação de mestrado da Dra. Flávia Regina Barbosa van Haute sob a orientação da Prof. Dra. Mônica R. Gadelha, que tem por objetivo avaliar a prevalência da apnéia do sono na acromegalia e suas alterações pré e pós tratamento com octreotide (medicamento utilizado para tratamento da acromegalia). Minha participação foi solicitada uma vez que tenho acromegalia.

#### **Procedimento a ser seguido:**

Pacientes com diagnóstico de acromegalia e que nunca usaram o octreotide : será realizado um teste de tolerância a este medicamento com uma injeção subcutânea em dose única no abdômen, que pode causar discreta dor no local da aplicação, cólica abdominal, flatulência ou diarreia.

Pacientes com diagnóstico de acromegalia e que já usam o octreotide não precisarão ser submetidos ao teste de tolerância a este medicamento.

Haverá coleta de sangue para dosagem do hormônio de crescimento (GH) e da somatomedina C (IGF-I) antes, com 3 e 6 meses de tratamento. Estes exames são importantes, pois verificam se o paciente está com a acromegalia sob controle. Para avaliação da apnéia do sono o paciente deverá realizar polissonografia noturna e ressonância de hipofaringe / cavum antes e após 6 meses de tratamento.

**Riscos e desconfortos:** A coleta de sangue é de realização extremamente simples, não causando nenhum risco ou grande desconforto ao paciente.

**Benefícios:** Apnéia do sono apresenta-se no paciente acromegálico com elevada prevalência (60-70%), já tendo sido relatado na literatura como fator de risco independente para doenças cardiovasculares, com hipertensão arterial, arritmias cardíacas, infarto do miocárdio, além de morte súbita. Portanto, quanto mais precoce o diagnóstico da apnéia do sono, menor o risco. Os exames que serão realizados permitirão saber se o paciente tem ou não alguma alteração do metabolismo da glicose, indicando necessidade de tratamento.

**Custos:** não haverá custos para os pacientes participantes do projeto.

**Sigilo:** toda informação contida no meu prontuário do HUCFF não será fornecida a pessoas não envolvidas neste projeto de pesquisa sem o meu consentimento. Meu nome jamais será utilizado em trabalhos científicos ou apresentações, ficando assegurado o anonimato de minha identidade.

**Liberdade do paciente:** a participação neste projeto de pesquisa é voluntária e não receberei nenhuma remuneração. Eu poderei me recusar a participar ou me retirar do projeto em qualquer momento sem penalidades ou suspensão do meu acompanhamento médico.

**Consentimento pós-esclarecimento:** declaro que o Dr..... me esclareceu sobre todos os itens acima. Eu livremente concordo em participar deste projeto de pesquisa e declaro que recebi uma cópia deste documento. Caso eu necessite de qualquer informação adicional sobre a minha participação neste projeto, poderei contactar a Dra. Flavia Regina Barbosa van Haute (fone: 21-81215348 e 22491993) ou a Dra. Mônica R. Gadelha (fone: 21-98581600 e 25622748).

.....  
Voluntário (nome, assinatura e data)

.....  
Pesquisador responsável (nome, assinatura e data)

.....  
Testemunha (nome, assinatura e data)

### 9.3 - Anexo 3 – Ficha Clínica

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
FACULDADE DE MEDICINA – HUCFF - SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA

#### SOMATOTROPINOMAS

IDENTIFICAÇÃO: Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: M ( ) F ( ) Prontuário: \_\_\_\_\_

Etnia: Branco ( ) Não-branco ( ) Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Cidade / Estado: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

#### DADOS PRÉ-TRATAMENTO

##### I – INFORMAÇÕES CLÍNICAS:

Data do diagnóstico laboratorial: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Diagnóstico suspeitado por (pessoa): \_\_\_\_\_ Motivo: \_\_\_\_\_

Início das manifestações clínicas há \_\_\_\_\_ anos Aos \_\_\_\_\_ anos de idade Em  
\_\_\_/\_\_\_

##### RESUMO DA HISTÓRIA:


**QUEIXAS: (\*Classificar conforme: ausente → Ø; leve → 1; moderada → 2; grave → 3; incapacitante → 4)**

	S/N	Tempo de evolução / Observações		S/N	Tempo de evolução / Observações
Cefaléia*			Artralgia* (local)		
Alt. campo visual			Parestesia* (local)		
Poliúria / Polidipsia			↑ de extremidades		
Fadiga			Prognatismo		
Tonteira ortostática			Dor em ATM		
Constipação recente			Alt. Voz		
Sonolência			↓ libido		
Ganho ponderal			Infertilidade		
Perda ponderal			Descarga papilar		
↑ sudorese*			Atraso puberal		
Acne / oleosidade			Irreg. Menstrual		
Edema			Dificuldade amamentar		
Roncos noturnos			Outros		

**PATOLOGIAS ASSOCIADAS / TEMPO DE EVOLUÇÃO:**

Pigmentação muco-cut		Nefrolitíase		ICC		Tireoidopatia	
Úlcera péptica		Insulinoma		DM tipo ____		Neoplasias	
Tumor testicular		Gastrinoma		IOG		Outros	
Schwan melanoc psam		Lipoma		Dislipidemia		Cirurgias	
Lesão mamária		Mixoma		Apnéia do sono			
Cardiopatia isquêmica		HAS		Osteoporose			
Sd. Compressiva		Obesidade		Polipose colon			

**USO PROLONGADO DE MEDICAMENTOS:** ( ) Sim ( ) Não

Nome Genérico	Dose	Indicação	Tempo de uso	Nome Genérico	Dose	Indicação	Tempo de uso

**HISTÓRIA FISIOLÓGICA:**

Menarca \_\_\_\_ anos    Catamênios regulares ( ) irregulares ( )    Amenorréia ( ) Oligomenorréia ( )

Uso de ACO: ( ) Não ( ) Sim \_\_\_\_\_ (Nome / tempo de uso)

Gesta \_\_\_\_ Para \_\_\_\_ AE \_\_\_\_ AP \_\_\_\_    Ano de nascimento do filho mais novo \_\_\_\_

Menopausa \_\_\_\_ anos ( ) Cirúrgica ( ) Natural

**HISTÓRIA FAMILIAR / GRAU DE PARENTESCO:**

Cardiopatia		Adenoma hipofisário		Ca pulmão peq céls	
DM		Carcinóide		Ca pulmão não-peq céls	
HAS		Hiperparatireoidismo		Tu gastroenteropancreático	
Tireoidopatia		Ca mama			
Nefrolitíase		Ca colorretal		Hematológico	
Lipoma		Adenoma adrenocortical		Outros	

**I. HISTÓRIA SOCIAL:**

Etilismo: Não ( )    Social ( )    Sim ( )

Tabagismo: Não ( )    Sim ( ) \_\_\_\_ maços/ano

**EXAME FÍSICO:**

Peso: \_\_\_\_ Kg    Altura: \_\_\_\_ m    IMC: \_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>    FC: \_\_\_\_ bpm    PA: \_\_\_\_ x \_\_\_\_  
(⇔); \_\_\_\_ x \_\_\_\_ (↑); \_\_\_\_ x \_\_\_\_ (↓) mmHg

**ECTOSCOPIA:**

( ) ↑ partes moles    ( ) ↑ extremidades    ( ) edema    ( ) hiperidrose    ( ) letargia    ( )  
bradipsiquismo    ( ) prostração

**PELE:**

( ) hipertricose ( ) acantose nigricans ( ) lipoma \_\_\_\_ (número) ( ) skin tags \_\_\_\_ (número) ( ) Nevus azul ( ) mixoma cutâneo ( ) *spotted skin pigmentation* ( ) lesões despigmentadas ( ) efélides ( ) angiofibroma ( ) lentigo ( ) schwannoma melanocítico cutâneo

**CABEÇA:**

( ) ↑ nariz ( ) ↑ lábios ( ) ↑ do pregueamento facial e frontal ( ) protusão da fronte ( ) prognatismo ( ) diastema ( ) macroglossia

**TIREÓIDE:**

( ) normal ( ) ↑ difuso ( ) ↑ LD ( ) ↑ LE \_\_\_\_ vezes; Mobilidade: ( ) normal ( ) ↓; ( ) indolor ( ) dor à palpação  
Consistência: ( ) macia ( ) elástica ( ) firme ( ) pétreas; Superfície: ( ) lisa ( ) irregular ( ) bocelada  
Nodulações: ( ) não ( ) sim (descrever): \_\_\_\_\_; Linfadenomegalia: ( ) não ( ) sim

**MAMAS:**

Dor: ( ) não ( ) sim ( ) nodulações \_\_\_\_\_;  
Galatorréia: ( ) não ( ) sim ( ) unilateral ( ) bilateral ( ) espontânea ( ) à expressão

**GENITÁLIA:**

Pêlos pubianos Tanner \_\_\_\_; Testículo D \_\_\_\_ cm<sup>3</sup>; Testículo E \_\_\_\_ cm<sup>3</sup> ( ) firmes ( ) amolecidos; Pênis \_\_\_\_x\_\_\_\_ cm

**ACV:**

( ) RCR ( ) RCI ( ) B3 ( ) B4; Sopros: ( ) não ( ) sim

\_\_\_\_\_

**AR:**

( ) MVUA ( ) ↓ bil ( ) ↓HTD ( ) ↓ HTE; ( ) s/ RA ( ) roncos ( ) sibilos ( ) esparsos ( ) difusos ( ) localizados \_\_\_\_\_

**ABDOME:**

( ) flácido ( ) distendido; ( ) indolor ( ) doloroso  
(local) \_\_\_\_\_; Peristalse ( ) + ( ) ∅  
VMG: ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_; Traube: ( ) maciço ( ) timpânico;  
Massas: ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_

**MM:**

Edema: ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_; N° sapatos: Atual \_\_\_\_\_ Passado \_\_\_\_\_  
N° anular D: Atual \_\_\_\_\_ Passado \_\_\_\_\_

**NEURO/ OSTEOARTICULAR:**

Parestesia: ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_;  
Paresia: ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_  
Dor: ( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_; Tinnel: ( ) + ( ) ∅; Phalen: ( ) + ( ) ∅

#### 9.4 – Anexo 4 - Questionário de sonolência diurna de *Epworth*

Qual é a probabilidade de você cochilar ou adormecer nas situações que serão apresentadas a seguir, em contraste com estar sentindo-se simplesmente cansado. Isto diz respeito ao seu modo de vida comum, nos tempos atuais. Ainda que você não tenha feito, ou passado por nenhuma destas situações, tente calcular como poderiam tê-lo afetado.

Utilize a escala apresentada a seguir para escolher o número mais apropriado para cada situação: **0**= nenhuma chance de cochilar; **1**= pequena chance de cochilar; **2**= moderada chance de cochilar; **3**= grande chance de cochilar.

##### SITUAÇÃO

Sentado e Lendo

Vendo TV

Sentado em lugar público (ex. sala de espera, igreja)

Como passageiro de carro, trem ou ônibus andando uma hora sem parar

Deitando-se à tarde para descansar, quando consegue

Sentado e conversando com alguém

Sentando calmamente após almoço sem álcool

Se você tiver carro, enquanto pára por alguns minutos, quando pega trânsito intenso

### 9.5 - Anexo 5 – Valores de Referência do IGF-I (ng/mL)

<b>Idade (anos)</b>	<b>Masculino</b>	<b>Feminino</b>
18 a 20	197 – 956	193 – 575
20 a 23	215 – 628	110 – 521
23 a 25	169 – 591	129 – 480
25 a 30	119 – 476	96 – 502
30 a 40	100 – 494	130 – 354
40 a 50	101 – 303	101 – 303
50 a 70	78 - 258	78 - 258

## 9.6 - Anexo 6 – Características clínicas e polissonográficas dos pacientes

#	Epworth	IAH	SpO2 mín	Tipo AS
1	8	35	72	O
2	18	6	94	O
3	8	9	85	O
4	6	1	84	-
5	20	5,5	88	O
6	6	63	76	O
7	14	44	85	O
8	15	15	88	O
9	10	18	80	O
10	4	4	86	-
11	5	32	80	O
12	11	71	72	O
13	7	1	92	-
14	14	15	76	O
15	19	63	88	O
16	4	49	85	O
17	6	6	70	O
18	9	18	80	O
19	6	38	77	O
20	8	79	80	C
21	13	37	78	O
22	12	49	89	O
23	16	16	71	O
24	2	35	77	O

LEGENDA: *Epworth* – escala de pontuação para avaliar sonolência diurna; IAH – Índice de apnéia-hipopnéia; SpO2 mín – Saturação arterial de oxigênio mínima; AS – apnéia do sono; O – Tipo obstrutivo; C – Tipo central; (-) – ausência de apnéia do sono.

## 9.7 – Anexo 7 – Parâmetros cefalométricos à ressonância magnética de hipofaringe/cavum dos pacientes

#	NF*	OF*	HF*	EP♦	CP♦	EL♦	DML♦
1	190,4	100	150,2	12,7	37,3	69,8	62,9
2	498,4	69,5	221	11	45,5	67,6	73,3
3	237	76	270	16,8	40	78,2	63,4
4	155,7	78,2	250,7	12,6	44,2	68,5	63,4
5	178,7	68,2	202,5	13,2	37,1	61	62,1
6	265,3	30,8	268,3	17,7	43,4	68,9	65,6
7	230,7	132,6	201,3	14,6	62,7	57,4	64,1
8	353,9	56,2	71,8	12,1	37,4	47,5	55,3
9	420	75	208,4	17,4	52	79,1	63,8
10	252,3	167,4	336,8	15,1	40	56,8	62
11	221,6	24,1	140	11,5	29,5	58,7	44,3
12	499,5	13,4	38,6	10,3	44,8	49	59
13	283,5	28,2	424,4	16,2	49	62,7	63,5
14	279,3	33,8	198	17,3	43,1	65,1	62,5
15	207,8	30,1	176,5	12,2	45,4	54,3	72,4
16	277,8	20,2	222,6	13,4	49,3	55,6	52,7
17	121,7	70,5	77,2	13,4	36,2	56,9	62,4
18	480,4	82,5	433,6	15,9	46,6	74,9	72,1
19	376,2	152	403	16,4	49	55,2	65,3
20	78,6	34,4	193,2	10,8	38,6	64,7	59,1
21	347,6	30,7	138	19,1	41,6	60	62,1
22	178,3	51,5	181,5	12	36,3	66,8	63,9

LEGENDA: NF- área de nasofaringe; OF –área de orofaringe; HF – área de hipofaringe; EP– espessura do palato mole; CP– comprimento do palato mole; EL – espessura da língua; DML - distância entre mento e língua.

\* medidas das áreas em mm<sup>2</sup>;

♦ medidas de comprimento, espessura e distância em mm.

**9.8 – Anexo 8 – Artigo aceito para publicação nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia,2005**

**Etiologic aspects and management of acromegaly**

**Authors:**

Giselle F. Taboada<sup>1</sup>

Flávia R. van Haute<sup>1</sup>

Lívia L. Corrêa<sup>1,2</sup>

Alessandra F. Casini<sup>1</sup>

Mônica R. Gadelha<sup>1,2</sup>

1 Endocrine Unit - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ);

2 Endocrine Unit - Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione do Rio de Janeiro (IEDE – RJ).

**Correspondence and reprint requests to:**

Mônica R. Gadelha

Rua Nascimento Silva, 555 apt: 101

CEP: 22421-020 Rio de Janeiro - RJ

[mgadelha@hucff.ufrj.br](mailto:mgadelha@hucff.ufrj.br)

*“Etiology and Management of Acromegaly”*

**This work was supported by CNPq (to MRG)**

**Abstract:**

Acromegaly is a systemic disease with various etiologies. It can occur as a sporadic or, more rarely,

as a familial disease. Numerous complications such as endocrine, cardiovascular, respiratory, metabolic, osteoarticular and neoplastic disturbances occur and must be taken into account when establishing a therapeutic strategy. For this reason, the decision as to a treatment modality of acromegaly must be followed by a thorough evaluation of the patient and once the diagnosis of complications is settled, adequate treatment should be instituted. Follow up of the patients requires periodical re-assessment of complications' status.

**Keywords:** acromegaly; etiology, treatment, management, complications.

## **Introduction**

Acromegaly is a well-characterized syndrome resulting from elevated levels of growth

hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I). However, this proves to be a heterogeneous disease with various etiologies, although some of them are quite rare, as it will be discussed below. Manifestations include acral enlargement, increased perspiration, arthralgia and paresthesias. The disease also presents systemic complications such as hypertension, cardiomyopathy, respiratory and metabolic disturbances. For this reason, a thorough evaluation must be made once the diagnosis is settled and adequate follow up requires periodical re-assessment of complications' status. The management of the acromegalic patient will be discussed next.

## **Etiology**

### ***GH Hypersecretion***

#### **GH hypersecretion of pituitary origin - sporadic**

Acromegaly, in the majority of the cases, occurs as a sporadic disease usually caused by a GH-secreting pituitary adenoma (somatotropinoma) or rarely as part of the McCune-Albright syndrome (Table 1).

Different types of GH-secreting pituitary adenomas, characterized in accordance with their hormone expression and ultrastructural features, may be responsible for distinct clinical presentations of acromegaly (Table1). Somatotropinomas are monoclonal in origin (1) and the most common genetic alteration involved in their pathogenesis is the activating *gsp* mutation. This somatic mutation is found in up to 40% of the patients (2). Other genes that may be involved are *pRb*, *p27/KIP1*, *PTTG* and a tumor suppressor gene located at chromosome region 11q13 distinct from *MEN1* (3).

Pure somatotropinomas are the most frequently found (60% of the GH-secreting pituitary adenomas) and can harbor densely or sparsely distributed cytoplasmic granules that stain positive for GH. Densely-granulated somatotropinomas are acidophilic, occur in older individuals, grow slowly and present in an insidious manner. On the other hand, sparsely-granulated somatotropinomas are chromophobic, occur in younger individuals and grow faster. Mixed GH-cell

and prolactin (PRL)-cell adenomas are formed by two distinct cell types and may appear acidophilic, partly acidophilic or chromophobic, depending on the granularity of the two components. They correspond to 25% of the GH-secreting pituitary adenomas and cause acromegaly with moderately increased serum PRL levels. Mammosomatotroph cell adenomas are the most common tumor type in children and adolescents with gigantism and constitute 10% of the GH-secreting pituitary adenomas. They are acidophilic, the cells are well differentiated and contain both GH and PRL granules. Serum PRL levels are normal or moderately increased. Acidophil stem cell adenomas are very infrequent (<5%), rapidly growing and invasive tumors. They originate in the acidophil stem cells, the common precursors of somatotrophs and lactotrophs, and express both GH and PRL. These tumors have relatively low hormonal activity and the clinical presentation may be similar to that of a non-functioning pituitary adenoma or marked by hyperprolactinemia, since PRL is the major product of tumor cell secretion. Pluri-hormonal somatotropinomas, which are either monomorphous or plurimorphous, are rare (<5%) and may express GH with any combination of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), glycoproteic hormones and/or  $\alpha$ -subunit (4) [Table 1].

Ectopic GH-secreting adenomas may originate from pituitary remnant tissues in the sphenoid sinus (5), temporal bone and nasopharynx (6). The presence of this ectopic tissue is explained by pituitary development from Rathke's pouch which originates in the nasopharynx and migrates to its normal location in the sella turcica (Table 1).

Somatotroph carcinomas are extremely rare and their diagnosis is based on the identification of distant metastases (7). Tumors exhibiting mitotic activity, hypercellularity and nuclear pleomorphism without metastases should not be misdiagnosed as malignant, even if they are rapidly growing and invasive (7,8) [Table 1].

The McCune-Albright syndrome is caused by an early somatic activating mutation in the gene *GNAS1* that encodes the  $\alpha$  subunit of the GTP-binding protein ( $Gs\alpha$ ). The severity of the disease depends on the percentage of mutant cells in different embryonic tissues (9). It is characterized by the triad of polyostotic fibrous dysplasia, café-au-lait spots and sexual precocity.

Other endocrine manifestations are hyperthyroidism, hypercortisolism, acromegaly/gigantism, hyperprolactinemia, hyperparathyroidism and hypophosphatemic rickets/osteomalacia. Acromegaly may be due to an adenoma or to mammosomatotrophic hyperplasia (10,11) [Table 1].

*GH hypersecretion of pituitary origin - familial*

Acromegaly, in the minority of the cases, occurs with familial aggregation either as isolated familiar disease (Isolated Familial Somatotropinoma – IFS) or as a component of a multiple endocrine neoplasia syndrome that includes Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN-1) and Carney Complex (CNC) [12] [Table 1]. IFS is defined by the presence of at least two cases of acromegaly or gigantism in a family that does not exhibit MEN-1 or CNC. A tumor suppressor gene located at chromosome 11q13, distinct from *MEN-1* has been implicated in its pathogenesis (13,14). Somatotropinoma is a component of the MEN-1 syndrome, which also includes hyperparathyroidism and enteropancreatic neuroendocrine tumors (12). Somatotropinoma, in the context of MEN-1 syndrome, is usually multicentric. The diagnosis of MEN-1 requires the presence of at least two of the three major components of the syndrome (15). This autosomal dominant syndrome is due to loss of function of the tumor suppressor gene *MEN-1*. Carney complex also exhibits an autosomal dominant inheritance pattern and arises from inactivation of the tumor suppressor gene *PRKARIA* (protein kinase A type 1 alpha regulatory subunit) or by a genetic alteration in an oncogene, not yet identified, located at chromosome 2p16 (16-18). It is manifested by heart, skin and breast myxomas, spotty mucocutaneous pigmentation, schwannomas, primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD), testicular and thyroid tumors, as well as somatotropinomas (12,15, 16). In patients with CNC, histopathological examination has revealed adenomas, typically multicentric, with staining for GH (predominantly), PRL and occasionally for other hormones. Adenohypophyseal hyperplasia has also been seen (19). The diagnosis of CNC is based on the recognition of at least two of the components of the complex (15, 16). Rarely, MEN-1 and CNC may occur as sporadic diseases (12).

### *GH hypersecretion of extra-pituitary origin*

Acromegaly has been described in a patient harboring a GH-secreting intramesenteric islet cell pancreatic tumor (20) and in another with a non-Hodgkin's lymphoma (21) [Table1]. In these extremely rare cases, normal sized or reduced pituitary is seen on magnetic resonance imaging (MRI) and GH is not responsive to TRH administration (20). Finally, other tumors may stain positively for GH, like lung, breast and ovarian adenocarcinomas (22,23). However, acromegaly has not been described under these circumstances to date.

### ***GHRH Hypersecretion***

#### *GHRH hypersecretion of hypothalamic origin*

Hypothalamic tumors like hamartomas, gliomas and gangliocytomas may secrete GHRH and cause somatotrophic hyperplasia or even a somatotropinoma (24,25) [Table 1].

#### *GHRH hypersecretion of ectopic origin*

Carcinoid tumors, pancreatic cell tumors, small-cell lung carcinomas, pheochromocytomas, medullary thyroid carcinomas, adrenal adenomas, breast and endometrial carcinomas may also secrete GHRH. In these cases, acromegaly is caused by somatotrophic hyperplasia. Carcinoid tumors, mainly bronchial in origin, represent most of the tumors associated with ectopic GHRH secretion (26-28) [Table 1]. Acromegaly in MEN-1 patients is rarely caused by GHRH production from a pancreatic islet cell tumor rather than by a somatotropinoma (29).

### **Management of acromegaly**

As stated before, acromegaly is a systemic disease and causes endocrine, cardiovascular,

respiratory, metabolic, osteoarticular and neoplastic morbidities besides increasing mortality (1.26 - 3 times the general population mortality) [30-32]. On the other hand, diagnosis is made 7 to 10 yr after symptoms begin. Therefore, as soon as the diagnosis is settled and treatment of acromegaly is defined, a careful evaluation of the anterior pituitary function and of acromegaly related complications are important aspects of the management of this disease.

### ***Defining the treatment of acromegaly***

Treating acromegaly is a challenging task and should be carried on by a multi-professional team, including an endocrinologist, a neurosurgeon and a radiotherapist.

Treatment options include: surgical resection of the adenoma by transsphenoidal approach, medical management and conventional or stereotaxic radiotherapy. Craniotomy for the adenomectomy is rarely necessary (33). Further details on each of these treatment modalities can be obtained at Donangelo et al. (34). The objectives of the treatment are to restore GH secretion and/or action to normal, reduce IGF-I levels to age- and gender-matched controls, relieve signs and symptoms of the disease, minimize complications, control tumor growth, preserve anterior pituitary function and prevent tumor recurrence. The ultimate goal is to reduce mortality to general population rates which can be accomplished by obtaining GH levels less than 2.5 ng/mL and normalization of IGF-I for age and sex (30,31,35). Recent epidemiological studies have suggested that lower GH levels should be pursued (1 ng/mL) [32,36].

The best treatment option for each patient should be chosen based on clinical, biochemical and radiological characteristics of the disease, as well as the patient's preference. An algorithm for the treatment of acromegaly is showed in figure 1. The first question to be answered is whether surgical approach has curative potential. If this is the case, transsphenoidal adenomectomy should be performed and the disease status re-assessed in the following 3 months. If the patient is cured, then he/she should be regularly followed and evaluated for co-morbidities. If the cure is not achieved, then adjuvant medical therapy should be started. Hormone hypersecretion is controlled (GH < 2.5 ng/mL) with surgical management in 86-91% of the patients bearing microadenomas and

in 46-52% of the patients with non-invasive macroadenomas (35,37,38). On the other hand, if surgical cure is improbable, medical therapy should be the first option. Two questions that still awaits for controlled-randomized clinical trials to be designed for this purpose are: 1) If pre-treatment with somatostatin analogs (SA) can improve surgical outcome and 2) Whether surgical debulking of the tumor should be done, even if surgical cure is unlikely. In a retrospective study which involved 52 patients, Colao et al (39) showed that patients with uncontrolled disease by somatostatin analogs as a primary therapy (mean±SEM GH: 22.7±4.5 ng/ml; mean±SEM IGF-I: 2.2±0.1 Upper Limit Reference Values - ULRV) presented better results in terms of biochemical control after surgical debulking of the tumor (7.7±1.6 ng/ml and 1.3±0.1 ULRV, respectively).

Three classes of drugs are available for the treatment of acromegaly: dopamine agonists, SA and GH receptor antagonists (40) [Table 2]. During medical treatment, hormonal levels should be assessed every 3 months and imaging studies (preferentially MRI) should be performed every 6 months. If the disease is controlled, this routine should be maintained and MRI can be done yearly. However, if the disease is not controlled, drug doses should be increased, the drug class should be changed and/or combination therapy (2 drug classes) should be started.

Somatostatin analogs are the most commonly used drugs for the medical treatment of acromegaly (Table 2). Octreotide LAR adequately controls GH and IGF-I levels in 60-75% of the patients (41,42) and tumor shrinkage has been seen in up to 61% of the patients when used as an adjunctive therapy and up to 100% of the patients when used as a primary therapy (43). In some instances, cabergoline, a dopamine agonist, may be successfully used, such as in patients bearing mixed GH/PRL secreting tumors and in patients with slight elevations of GH and IGF-I levels (GH < 20 ng/mL and IGF-I < 750 ng/mL), in which GH and IGF-I control rates are around 50 - 57% (44,45). The control rates with the use of bromocriptine are unacceptably low, making it an unsuitable therapeutic option (46). Cabergoline can also be used in combination with depot SA in patients partially-responsive to the latter (47). Pegvisomant represents the newest class of drugs available for treatment of acromegaly and has proven to be the most effective in terms of IGF-I

normalization (97%) [48]. However it exerts no direct action over the tumor mass in such a way that questions have been raised as whether pegvisomant treatment could lead to tumor growth. This seems not to be the case, but more experience with the use of this drug should be accumulated to enlighten this subject (48).

Selective estrogen receptor modulators (SERMs) like tamoxifen and raloxifene have been shown to reduce IGF-I in small series of acromegalic patients. Tamoxifen was able to normalize IGF-I in 31% (4/13) of the patients (males and females) and raloxifene in 54% (7/13) of the female and 25% (2/8) of the male patients (49-51). Also, estroprogestinic pill has been shown to normalize IGF-I levels in 50% (4/8) of the female patients (52).

Radiotherapy is, in most cases, a third-line treatment for acromegaly, being indicated to patients not cured by surgery and resistant or intolerant to medical treatment. Even if normalization of IGF-I levels occurs in up to 89%, this takes approximately 10 years and may be accompanied by hypopituitarism, radionecrosis, cognitive deficits, optic nerve damage and other central nervous system malignancies (40,53,54). Radiosurgery seems to be a better option when radiotherapy is required because the results are seen earlier than with conventional radiotherapy (33,55) and probably side-effects are minimized by lesser exposure of normal brain tissue to radiation.

High cost is an inconvenience of the treatment with SA. Therefore, the ability to predict which patients will achieve “safe” GH levels and IGF-I normalization would be advantageous. The usefulness of the acute test with subcutaneous octreotide has been extensively investigated (56-63) and even intravenous octreotide has been used for this purpose (64). A positive response is considered when GH levels fall at least 50%. Some authors use 50 µg and others use 100 µg of octreotide as a test dose and distinct results are found. Therefore, it is still under debate whether the test is capable to distinguish the patients that will achieve “safe” GH and normal IGF-I levels during long term SA therapy. As an alternative, once octreotide LAR binds with high affinity to somatostatin receptor subtypes 2 and 5 (SSTR2 and 5), the analysis of the SSTR gene expression profile in the tumor may help select the patients with better chance to respond to these drugs (65).

New drugs have been developed and are under investigation for clinical use, such as SOM-230, a “universal ligand” of somatostatin receptors (SSTR), with high affinity with SSTR1, SSTR2, SSTR3 and SSTR5 and somatostatin analogs with selective specificity for SSTR1 (BIM-23296 and CH 275) and SSTR5 (BIM-23206 and BIM-23268) [66,67]. A chimeric molecule with ligand properties to both SSTR2 and D2 dopamine receptor (BIM23A387) has also been developed and proved to be highly effective in reducing GH secretion in vitro (68). More recently, tri-selective chimeric molecules with activity at SSTR2, SSTR5 and D2 dopamine receptor (BIM-23A758, BIM-23A760 and BIM-23A761) have shown enhanced efficacy in suppressing GH and PRL from SA-resistant somatotropinomas (69).

#### ***Assessment of GH/IGF-I axis***

As stated before, during medical treatment, GH/IGF-I axis should be evaluated every 3 months. Although GH suppression to less than 1 ng/mL during an oral glucose tolerance test (OGTT) is one of the biochemical criteria of disease control (70), performing this test every 3 months is very uncomfortable for the patients. It is important to mention that with the highly sensitive GH assays that are being used nowadays, the cut-off nadir of 1 ng/mL during an OGTT is too high and it has been demonstrated that a more appropriate cut-off nadir is approximately 0.25 ng/mL (71). Since GH is released in a pulsatile manner, whether a single random blood sample is representative of the 24-hr GH secretion by the somatotropinoma is discussed. Sampling during a GH surge or during a valley could result in falsely discordant GH and IGF-I results. To circumvent this problem a number of “GH profile protocols” has been used in the literature, but no standardization has been proposed (72-74). In our outpatient clinic, GH mean is calculated from 5 samples collected over a 2-hr period (every 30 min) and IGF-I is assessed in the first sample. However, we observed that the first GH from the profile correlates quite well with the mean ( $r^2 = 0.953$ ;  $p = 0.000$ ) [data not published] and concluded that this test should only be applied to patients with GH levels around 2.5 ng/mL and discordant GH and IGF-I levels in order to be useful and cost-effective.

Real discordance between GH and IGF-I levels has been seen in 8-23% of the patients during SA treatment (42,75). A previous study from our group revealed discordant results in 19.2% (10/50) of the patients (76). In all of them, GH levels were < 2.5 ng/mL and IGF-I was increased. This can be explained by tonic GH stimulation over IGF-I secretion, delayed normalization of IGF-I values following treatment or by the presence of non-immunoreactive GH molecules with biological activity. On the other hand, discordance with elevated GH and normal IGF-I levels seems to be the result of bioinactive GH molecules being secreted by the tumor and detected by the GH assays. When discordant GH and IGF-I are detected, a careful evaluation of symptoms and signs of disease activity should guide the therapeutic decision.

#### ***Evaluation of the anterior pituitary function***

Anterior pituitary function should be evaluated at diagnosis because compression of the normal pituitary tissue, stalk and/or hypothalamus by the macroadenoma may cause hypopituitarism, which may add significant morbidity to the patients. Hypogonadism, manifested by amenorrhea or reduced libido, is found in over 50% of the patients (77,78) and may result in reduced bone mass (79). Thyrotroph and corticotroph failure are present in nearly 15% and 5% of the patients, respectively (80).

Surgical management and radiation therapy may also cause hypopituitarism, although sometimes surgery or even somatostatin analogs therapy may correct hypopituitarism by reducing compression.

Anterior pituitary function should be re-assessed every 6 months during follow-up. For thyrotrophic and corticotrophic evaluation, measurement of serum free T4, thyroid-stimulating hormone (TSH) and 8AM plasma cortisol, respectively, should be carried out. A cortisol value greater than 18 µg/dL invariably indicates an intact corticotrophic axis and a value lower than 5 µg/dL, indicates hypocortisolism. Values between 5 and 10 µg/dL indicate the possibility of hypocortisolism and a stimulation test should be done, optimally with insulin induced hypoglycemia and alternatively with a low dose synthetic ACTH. Cortisol values between 10 and 18 µg/dL should be further investigated according to clinical signs and symptoms. Gonadotrophic evaluation, with measurement of estradiol or testosterone, besides FSH and LH, is indicated only in patients with irregular menses or sexual dysfunction. In

menopausal women, low LH and FSH levels already confirm hypogonadism. Measurement of prolactin levels is also recommended. Hyperprolactinemia is observed in 30-40% of the patients as a result of GH-PRL-secreting adenomas or stalk compression and galactorrhea may or may not ensue.

A comprehensive strategy for the treatment of acromegaly should aim at maintaining normal anterior pituitary function and, if necessary, adequate hormone replacement therapy should be given.

#### ***Evaluation of acromegaly related complications***

##### ***Cardiovascular system***

Mortality in acromegaly is increased mostly because of cardiovascular complications, responsible for 50-60% of the deaths (30,32). The cardiovascular system complications include: hypertension, acromegalic cardiomyopathy, arrhythmias, coronary artery disease (CAD) and endothelial dysfunction.

Hypertension is considered one of the major negative predictors of survival in acromegaly (36,81). Its prevalence has been reported to range from 18 to 60% in different clinical series (81-83), with a mean prevalence of about 35% (84). In a study from our group its prevalence was 47.5% (85). Hypertension in acromegaly is generally mild, uncomplicated, and easily controlled with standard antihypertensive medications (84).

Chronic GH and IGF-I excess affects cardiac morphology and performance inducing a specific cardiomyopathy (86-88). Its prevalence is variable, between 25% and 100% in different series, which is related to the different populations studied (86,89-92). Its most common feature is left ventricular hypertrophy (LVH) (93,94) which was present in 57.5% of our patients (85). In that study, hypertension and IGF-I were independent determinant factors of LVH (85).

Systolic and diastolic dysfunction are functional consequences of acromegalic cardiomyopathy. At diagnosis, alteration of the diastolic filling at rest is common. Impairment of the ejection fraction after exercise can be recorded in 73% of patients (87). In the advanced stage, systolic disorders become more relevant. Ventricular dilatation is a less common complication, with poor prognosis, that occurs in later stages of the disease (95).

Cardiac valve disease, specially mitral and aortic are other cardiac abnormalities reported

(92). In a recent study, Colao et al (96) demonstrated a high prevalence of mitral and aortic valve dysfunction in acromegalic patients, compared with controls (86% vs. 24%).

Ectopic rhythm, paroxysmal atrial fibrillation, paroxysmal supraventricular tachycardia, sick sinus syndrome and ventricular tachycardia are more frequently recorded in acromegalic patients than in control subjects (97). In particular, complex ventricular arrhythmias were found in 48% of acromegalic patients as compared with 12% of controls (98). Herrmann et al (99) found a prevalence of late potentials significantly higher in patients with active acromegaly than in the control group.

The prevalence of CAD varies between 3 and 37% in different series (100). Studies of post-mortem heart-catheterization showed involvement of small vessels with thickening of the intramural vessels in up to 22% of cases (101). Holdaway et al. (36) recently showed that myocardial infarct was the main cause of death in acromegalic patients.

Significant increase of the carotid intima-media thickness without an increased prevalence of atherosclerotic plaques have been reported in acromegalics (102). Increased concentration of IGF-I might be involved in the lack of susceptibility to atherosclerosis in some acromegalic patients (103).

The management of acromegaly should include a careful evaluation of cardiovascular function and morphology at the diagnosis and during the follow-up. Our patients have their blood pressure measured in every appointment and ECG, Holter ECG, Doppler echocardiogram, and Doppler ultrasound of the carotids are done at diagnosis (Table 3). Coronary artery disease is investigated if signs and/or symptoms of ischemic cardiopathy are present. Other diagnostic methods are: equilibrium radionuclide angiography, coronary angiography and cardiac magnetic resonance. The Doppler echocardiogram and Doppler ultrasound of carotid should be done every 12 months during the follow up of an uncontrolled acromegalic patient.

Treatment of the cardiovascular complications of acromegaly is based on controlling the activity of acromegaly, once studies suggested that its progression can be arrested by achieving

biochemical control of the disease (104-107). In addition, hypertension, arrhythmias and systolic dysfunction requires specific treatment. Their follow-up and therapeutic management are similar to that of the general population (108).

#### *Respiratory system*

Respiratory disorders account for up to 25% of mortality in acromegaly, being second only to cardiovascular events (81,109). The most typical and probably relevant respiratory complication in acromegaly is the sleep apnea (SA), defined as the presence of more than five episodes of apnea or hypopnea lasting at least 10 seconds for each hour of nocturnal sleep. When associated with daytime somnolence, it characterizes the sleep apnea syndrome (SAS). SAS can lead to serious consequences including increased fatal road accidents and reduced overall quality of life (110), besides an elevated cardiovascular risk (111), which is mostly due to the presence of ischemic cardiopathy, hypertension, stroke, pulmonary hypertension, and cardiac arrhythmias (112-114). With the more extensive use of polysomnography, an increasing prevalence of SA has been recorded in acromegaly over the years: from 20-30% to 60-70% or more nowadays (115).

There are two types of SA: a central type manifested by apneic events without an inspiratory effort, indicating reduced central respiratory drive; and an obstructive type characterized by repetitive obstruction of the upper airway, leading to apneic events despite ongoing inspiratory efforts. Both types of SA result in oxygen desaturation and arousals from sleep. The mixed type of SA, previously described, is not regarded anymore (116). The polysomnographic evaluation of 25 of our *de novo* acromegalic patients revealed a SA prevalence of 88% (22 patients), higher than described in the literature. In addition, out of the 22 patients with SA on polysomnography, 21 had predominantly obstructive apnea and only one had predominantly central apnea (data not published).

Therefore, in our acromegalic patients, we recommend to perform overnight polysomnography and cavum MRI at diagnosis in order to identify the presence of SA and possible related anatomic abnormalities (Table 3). In patients with confirmed SA, we also screen for SAS

with the Epworth Scale Questionnaire (117). A score greater than 10 is considered a risk factor for the performance of regular activities, due to excessive daytime sleepiness.

The relationship between SAS and the biochemical activity of acromegaly is not clear. Some authors have reported the persistence of SAS in acromegalic patients, besides reduction or normalization of GH levels after treatment (118-122). However, some studies showed a marked improvement in SAS after treatment with both short and long-acting somatostatin analogs, even in patients not properly controlled (119,123), suggesting that octreotide may exert direct effects on the respiratory control (124) or on the upper airway (reducing soft tissues edema) (120,125). This action seems to be unrelated to the GH-lowering effects of octreotide (124).

Thus, it is advisable to repeat polysomnography and cavum MRI in acromegalic patients 6 months after disease control with surgery or medical therapy with octreotide LAR. The use of continuous positive airway pressure (CPAP) maintains the upper airway permeability, preventing its collapse, mainly in the inspiratory phase. Its use should be recommended in acromegalic patients with persistent SAS despite treatment of acromegaly. A new polysomnography should be performed after 1 year of continuous therapy with CPAP.

#### *Glucose metabolism*

The anti-insulin effects of GH cause carbohydrate intolerance and secondary diabetes mellitus (DM) in, respectively, 50% and 10-30% of the acromegalic patients (126-129). Data from 72 newly diagnosed patients followed in our outpatient clinic revealed impaired glucose tolerance (IGT) in 18.1% and DM in 27.8%.

Active acromegaly is frequently characterized by the presence of insulin resistance (IR). Although the precise mechanisms remain poorly understood, the IR in acromegaly is characterized by defects in the ability of insulin to suppress hepatic glucose production and by impairment of glucose uptake and oxidation into peripheral tissues (130). A study using homeostasis model assessment (HOMA) to evaluate IR demonstrated that HOMA-IR was higher in acromegalic patients than in healthy controls (131). In a study of our group in which 20 newly diagnosed

acromegalic patients without diabetes were evaluated, mean HOMA-IR was  $4.0 \pm 3.2$  (RV:  $2.1 \pm 0.7$ ) [data not published]. Hyperinsulinemia and insulin resistance may play an important role on the cardiovascular risk of acromegalic patients (132).

Recently, Kasayama and cols (133) described that insulin sensitivity is reduced to a similar extent in acromegalic patients with normal glucose tolerance and those with impaired glucose tolerance or diabetes. However, compensatory beta cell hyperfunction appears to counterbalance the reduced insulin sensitivity only in those with normal glucose tolerance.

At diagnosis of acromegaly, carbohydrate metabolism should be assessed by fasting and two-hour glucose during an OGTT, and fasting insulin in order to obtain HOMA-IR (Table 3). Oral glucose tolerance test should not be undertaken if the patient already has the diagnosis of DM. Laboratorial evaluation should be done every 6 months in patients with uncontrolled disease. In diabetic patients, we currently perform the measurement of fasting glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and C peptide at diagnosis and every 3 months (Table 3). At physical examination, the abdominal circumference, height and weight should be recorded.

Carbohydrate intolerance and DM improve rapidly with lowering of GH after surgery. Somatostatin analogues therapy are able to inhibit in a similar manner pancreatic insulin and glucagon secretion, as well as GH secretion in acromegalic patients. These metabolic effects are responsible for complex results on overall glycemic control, mainly depending on the balance between the improvement of GH-dependent insulin resistance and the suppression of insulin and glucagon secretion (131). Therefore, acromegalic patients in regular use of somatostatin analogues must be evaluated more carefully (131,134).

Treatment of impaired glucose tolerance and DM in acromegaly should include dietary approach (135), physical activity (136) and pharmacologic treatment in the same way that for the regular type 2 diabetic patient (137).

### ***I. Osteoarticular system***

Articular manifestations are frequent clinical complications and a leading cause of morbidity and functional disability in acromegaly (97). At presentation, 60-70% of the patients have involvement of large peripheral joints (shoulder, knee, hip) and about 50% have axial arthropathy affecting mainly the lumbar area (138-140). The most common sign of acromegalic arthropathy on examination is crepitus (97).

Excess circulating GH and IGF-I, as well as locally produced IGF-I, stimulate the articular chondrocytes leading to replication and matrix synthesis. As a result, thickening of the cartilage occurs, accompanied by widening of the articular space and alteration of joint geometry. The latter is worsened by synovial hypertrophy that results from GH and IGF-I action over the periarticular structures (141). At this point, arthropathy can be reversed by adequate treatment of acromegaly and control of disease activity (97). As disease progresses, the cartilage surface develops progressively enlarging fissures, the fibrocartilage proliferates and calcifies, resulting in osteophyte formation. Finally, an irreversible thinning of the articular cartilage occurs, resulting in narrowed joint space (141). Radiological evaluation reveals joint space widening early in the disease, whereas long-standing acromegaly is characterized by the narrowing of joint spaces, osteophytosis, and other features of osteoarthritis (141).

Periodic clinical evaluation of arthropathy is recommended and imaging studies such as X-rays and/or ultrasonography should be done if necessary (Table 3). Treatment with somatostatin analogs have already been shown to improve signs and symptoms of arthropathy. Colao et al (142) showed that treatment with octreotide decreased cartilage thickness and, in a subsequent study with lanreotide, clinical improvement was observed in all patients with normalization of plasma IGF-I (143).

Thus, one should focus on early diagnosis of acromegaly in order to start treating the disease when joint involvement is still reversible. Later in the course, symptomatic relief of the pain should be offered to the patients as well as other strategies, such as physical therapy, local steroid injections or, in advanced cases, surgical intervention (including joint replacement).

## *Cancer*

The association between acromegaly and cancer has been extensively investigated and is still under debate. Evidence from a large series (31) suggests acromegaly modifies the progression of existing malignancies but their role in tumorigenesis is still unproven (145). The most well established association between acromegaly and neoplasia is with colon cancer. It appears that acromegalics are at risk for benign and malignant colonic tumors that occurs at a younger age than in the general population (146-150). In addition, patients who are found to harbor a colonic neoplasia are at risk for recurrence (149). In a study by our group, the evaluation of 30 patients (22 women) with 39.6 years ( $\pm$  14.3), revealed hyperplastic polyps in 16.7% (5 patients) and adenomatous polyps in 13.3% (4 patients). No adenocarcinomas were found (151).

Hyperplastic polyps have little malignant potential. Risk factors for progression to colonic cancer include: multiplicity ( $>$  20), size ( $>$  10 mm), high grade dysplasia and concomitant adenomas (152). Adenomatous polyps are considered pre-malignant lesions and the pathogenesis of colon cancer seems to involve the progression from adenomas to carcinomas, a process that takes approximately 10 yr (153).

In our outpatient clinic, every acromegalic patient undergoes colonoscopic examination at diagnosis (Table 3). If colonoscopy is normal or only a few hyperplastic polyps are found, the patient has no family history of colon cancer and GH/IGF-I levels are under control, colonoscopy is repeated every 5 years. However, if adenomatous polyps are found or the patient has a positive family history or hormonal levels are not adequately controlled, repeat examination is done every 3 years (154). The colonoscopic examination is always performed by the same experienced colonoscopist. This is a very important issue because large bowel length and loop complexity makes colonoscopic examination in acromegalics a technically difficult task which can increase the risk of serious complications (155).

Screening for breast and female genital tract cancers as well as for prostate cancer should follow the recommendations for the general population.

In conclusion, acromegaly is a heterogeneous disease and numerous aspects should be considered before deciding the treatment modality. In addition, careful evaluation of its associated complications should be done and appropriate therapeutic interventions undertaken.

## **References**

1. Levy A, Stafford L. Molecular defects in the pathogenesis of pituitary tumours. **Frontiers in Neuroendocrinology** 2003; 24:94-127.

2. Yang I, Park S, Ryu M, Woo J, Kim S, Kim J, et al. Characteristics of *gsp*-positive growth hormone-secreting pituitary tumors in Korean acromegalic patients. **Eur J Endocrinol** 1996; 134:720-726.
3. Donangelo I, Gadelha M. Bases moleculares dos adenomas hipofisários com ênfase nos somatotropinomas. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004; 48:464-479.
4. Kovacs K, Horvath E. Adenomas with growth hormone production. Hartmann WH and Sobin LH editors. Tumors of the pituitary gland. 2<sup>nd</sup> edition. Washington: **Armed Forces Institute of Pathology**; 1986. p.70-133
5. Madonna D, Kendler A, Soliman AM. Ectopic growth-hormone secreting pituitary adenoma in the sphenoid sinus. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 2001; 110:99-101.
6. Lloyd RV, Chandler WF, Kovacs K, Ryan N. Ectopic pituitary adenomas with normal anterior pituitary glands. **Am J Surg Pathol** 1986; 10:546-552.
7. Asa SL, Kovacs K. Pituitary pathology in acromegaly. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1992; 21:553-574.
8. Melmed S, Kleiberg D. Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. **Williams Textbook of endocrinology**. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.177-279.
9. Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. **Clin Genet** 1986; 29:321-324.
10. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. **Williams Textbook of endocrinology**. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.1115-1286.
11. Gadelha MR, Beserra I, Oliveira HP. Síndrome de McCune-Albright: atualização bibliográfica e relato de um caso. **Arq bras Pediat** 1995; 2: 11-14.
12. Gadelha MR, Kineman RD & Frohman LA. Familial somatotropinomas: clinical and genetic aspects. **The Endocrinologist** 1999; 9:277-285.
13. Gadelha MR, Prezant TR, Une KN, Glick RP, Moskal SF 2nd, Vaisman M et al. Loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in two families with acromegaly/gigantism is independent of mutations of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene. **J Clin Endocrinol Metab** 1999; 84:249-256.
14. Gadelha MR, Une KN, Rohde K, Vaisman M, Kineman RD, Frohman LA. Isolated familial somatotropinomas: establishment of linkage to chromosome 11q13.1-11q13.3 and evidence for a potential second locus at chromosome 2p16-12. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85:707-714.
15. Gagel RF, Marx SJ. Multiple Endocrine Neoplasia. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. **Williams Textbook of endocrinology**. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.1717-1762.
16. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: Diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86:4041-4046.
17. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL, et al. Carney complex: a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome: Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. **J Clin Invest** 1996; 97: 699-705.
18. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. **Nat Genet** 2000; 26: 89-92.
19. Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the “complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas” (Carney

- Complex). **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85:3860–3865.
20. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, Goodman RS, Frohman LA. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. **N Engl J Med** 1985; 312:9-17.
  21. Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, Moradpour D, Lichter P, Bidlingmaier M et al. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. **N Engl J Med** 2000; 342:1871-1876.
  22. Kaganowicz A, Farkouh NH, Frantz AG, Blaustein AU. Ectopic human growth hormone in ovaries and breast cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1979; 48:5-8.
  23. Greenberg PB, Martin TJ, Beck C, Burger HG. Synthesis and release of human growth hormone from lung carcinoma in cell culture. **Lancet** 1972; 1:350-352.
  24. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone—producing tumors: clinical, biochemical and morphological manifestations. **Endocr Rev** 1988; 9:357-373.
  25. Sabel MC, Hans VHJ, Reifenberg G. Mixed gangliocytoma/pituitary adenoma. **Arch Neurol** 2000; 57:587-588.
  26. Faglia G, Arosio M, Bazzoni N. Ectopic acromegaly. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1992; 21:575-595.
  27. Frohman LA, Szabo M, Berelowitz M, Stachura ME. Partial purification and characterization of a peptide with growth hormone-releasing activity from extrapituitary tumors in patients with acromegaly. **J Clin Invest** 1980; 65:43-54.
  28. Reuters VS, Dias EM, Pupo MR, Gadelha MR. Acromegaly secondary to ectopic growth hormone-releasing hormone-secreting bronchial carcinoid cured after pneumectomy. **The Endocrinologist** 2003; 13:376-379.
  29. Liu SW, van de Veldecj, Heslinga JM, Kievit J, Roelfsema F. Acromegaly caused by growth hormone releasing hormone in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. **Jpn J Clin Oncol** 1996; 26:49-52.
  30. Bates AS, Vant'Hoff W, Jones JM, Clayton R. An audit of outcome of treatment in acromegaly. **Q J Med** 1993; 86:293-299.
  31. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE & the United Kingdom Acromegaly Study Group. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83:2730-2734.
  32. Ayuk J, Clayton RN, Holdtder 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; 89:1613-1617.
  33. Gadelha M, Donangelo I, Taboada G. Acromegalia. In: Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, Elias LLK, Castro M, editors. **Neuroendocrinologia básica e aplicada**. 1st ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 411-433.
  34. Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003; 47:331-346.
  35. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83:3419-3426.
  36. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89:667-674.
  37. Gittoes NJL, Sheppard MC, Johnson AP, Stewart PM. Outcome of surgery for acromegaly – the experience of a dedicated pituitary surgeon. **Q J Med** 1999; 92:741-745.
  38. Ahmed S, Elsheikh M, Page RCL, Adams CBT, Wass JAH. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. **Clin Endocrinol** 1999;

- 50:561-567.
39. Colao A, Cozzi R, Pivonello R, Attanasio R, Cappabianca P, Gaccione M et al. Does surgical debulking improve GH/IGF-I suppression induced by somatostatin analogue (SSA) therapy in acromegalic patients resistant to SSA? **The Endocrine Society's 87<sup>th</sup> Annual Meeting 2005**; P1-527.
  40. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? **Growth Horm IGF Res 2003**; 13:144-151.
  41. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab 2002**; 87:3013-3018.
  42. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? **J Clin Endocrinol Metab 2003**; 88:3090-3098.
  43. Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab 2005**; 90:1856-1863.
  44. Abs R, Verhelst J, Maiter D, van Acker K, Nobels F, Coolens JL et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. **J Clin Endocrinol Metab 1998**; 83:374-378.
  45. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Khandji AG, Post KD. Cabergoline therapy of growth hormone & growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors. **Pituitary 2004**; 7:21-30.
  46. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. **Endocrinol Metab Clin North Am 1992**; 21:713-735.
  47. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasto G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. **Clin Endocrinol 2004**; 61:209-215.
  48. Trainer PJ. Lessons from 6 years of GH receptor antagonist therapy for acromegaly. **J Endocrinol Invest 2003**; 26:S44-52.
  49. Attanasio R, Barausse M, Cozzi R. Raloxifene lowers IGF-I levels in acromegalic women. **Eur J Endocrinol 2003**; 148:443-448.
  50. Dimaraki EV, Symons KV, Barkan AL. Raloxifene decreases serum IGF-I in male patients with active acromegaly. **Eur J Endocrinol 2004**; 150:481-487.
  51. Cozzi R, Attanasio R, Oppizzi G, Orlandi P, Giustina A, Lodrini S et al. Effects of tamoxifen on GH and iGF-I levels in acromegaly. **Endocrinol Invest 1997**; 20:445-451.
  52. Cozzi R, Barausse M, Lodrini S, Lasio G, Attanasio R. Estroprogestinic pill normalizes IGF-I levels in acromegalic women. **Endocrinol Invest 2003**; 26:347-352.
  53. Barkan AL. Radiotherapy in acromegaly: the argument against. **Clin Endocrinol 2003**; 58:132-135.
  54. Wass JAH. Radiotherapy in acromegaly: a protagonist viewpoint. **Clin Endocrinol 2003**; 58:128-131.
  55. Jackson IMD, Norén G. Role of gamma knife management of pituitary tumors. **Endocrinol Metab Clin North Am 1999**; 28:133-142.
  56. Lamberts SWJ, Uitterlinden P, Schuijff PC, Klijn JG. Therapy of acromegaly with sandostatin: the predictive value of an acute test, the value of serum somatomedin-C measurements in dose adjustment and the definition of a biochemical cure. **Clin Endocrinol 1988**; 29:411-420.
  57. Schmidt K, Althoff PH, Harris A, Hofmeister-Wagner W, Shifferdecker E, Schoffling K. Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analog octreotide (Sandostatin). On the predictive significance of acute tests. **Med Klin 1990**; 85:700-706.
  58. Halah FPB, Elias LLK, Martinelli Jr CE, Castro M, Moreira AC. A utilização da octreotida

- subcutânea ou LAR como teste preditivo e no tratamento da acromegalia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:245-252.
59. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Marzullo P, Cerbone G Di Sarno A et al. Prediction of efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2356-2362.
  60. Lindsay JR, McConnell EM, Hunter SJ, McCance DR, Sheridan B, Atkinson AB. Poor responses to a test dose of subcutaneous octreotide predict the need for adjuvant therapy to achieve "safe" growth hormone levels. **Pituitary** 2005; Apr 28 [Epub ahead of print]
  61. Karavitaki N, Botusan I, Radian S, Coculescu M, Turner HE, Wass JA. The value of an acute octreotide suppression test in predicting long-term responses to depot somatostatin analogues in patients with active acromegaly. **Clin Endocrinol** 2005; 62:282-288.
  62. de Herder WW, Taal HR, Uitterlinden P, Feelders RA, Janssen JA, van der Lely AJ. Limited predictive value of an acute test with subcutaneous octreotide for long-term IGF-I normalization with Sandostatin LAR in acromegaly. **Eur J Endocrinol** 2005; 153:67-71.
  63. Taboada GF, Donangelo I, Guimarães RFC, Silva MO, Fontes R, Gadelha MR. Teste agudo com octreotide subcutâneo como preditor de resposta ao tratamento com octreotide LAR. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005; *in press*.
  64. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Intravenous octreotide test predicts the long term outcome of treatment with octreotide-long-acting repeatable in active acromegaly. **Growth Horm IGF Res** 2005; 15:200-206.
  65. Taboada GF. Perfil de expressão dos genes dos receptores da somatostatina em somatotropinomas humanos e correlação com a resposta ao tratamento com octreotide LAR. **Tese de Mestrado**. Rio de Janeiro, UFRJ, Faculdade de Medicina, 2005.
  66. Boerlin V, van der Hoek J, Beglinger Ch, Poon KW, Hartmann S, Dutreix C et al. New insights on SOM230, a universal somatostatin receptor ligand. **J Endocrinol Invest** 2003; 26:14-16.
  67. Hannon JP, Nunn C, Stolz B, Bruns C, Weckbecker G, Lewis I et al. Drug design at peptide receptors: somatostatin receptor ligands. **J Mol Neurosci** 2002; 18:15-27.
  68. Ren S-G, Kim S, Taylor J, Dong J, Moreau J-P, Culler MD, Melmed S. Suppression of rat and human growth hormone and prolactin secretion by a novel somatostatin/dopaminergic chimeric ligand. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88:5414-5421.
  69. Jaquet P, Gunz G, Saveanu A, Dufour H, Taylor J, Shen Y et al. Tri-selective chimeric molecules with activity at somatostatin receptors 2 and 5, and the dopamine D2 receptor, display enhanced efficacy and potency in suppressing GH and PRL secretion from somatostatin analog-resistant, acromegaly-producing pituitary adenomas. **The Endocrine Society's 87<sup>th</sup> Annual Meeting** 2005; OR20-1.
  70. Giustina A, Barkan A, Casanueva F, Cavagnini F, Frohman L, Ho K et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85:526-529.
  71. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-triberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87:3537-3542.
  72. Lamberts SWJ, Uitterlinden P, del Pozo E. SMS 201-995 induces a continuous decline in circulating growth hormone and somatomedin-C levels during therapy of acromegalic patients for over two years. **J Clin Endocrinol Metab** 1987; 65:703-710.
  73. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux P-M, Hanna F, Harris PE 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; 87:4554-4563.
  74. Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM, Sheppard MC. Efficacy of Sandostatin®LAR® (long-

- acting somatostatin analogue) is similar in patients with untreated acromegaly and in those previously treated with surgery and/or radiotherapy. **Clin Endocrinol** **2004**; 60:375-381.
75. Wass JAH. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and its binding proteins in the follow-up of acromegaly. **J Endocrinol** **1997**; 155 (Suppl):s17-s19.
  76. Taboada GF, Casini AF, van Haute F, Correa L, Balarini G, Vieira Neto L et al. Níveis de GH e IGF-I discordantes em acromegálicos. **26º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia 2004**; TLP 354.
  77. Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. **Clin Endocrinol** **2001**; 54:183-188.
  78. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** **1999**; 84:2731-2735.
  79. Lesse GP, Fraser WD, Farquharson R. Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly. **Clin Endocrinol** **1998**; 48:59-65.
  80. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and pituitary gland. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. **Basic and clinical endocrinology**. 7<sup>th</sup> edition. Mc Graw Hill ; 2004. p.106-175.
  81. Rajassorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. **Clin Endocrinol** **1994**; 41:95-102.
  82. Otsuki M, Kasayama S, Yamamoto H, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. **Clin Endocrinol** **2001**; 54:791-796.
  83. Gordon DA, Hill FM, Erzin C. Acromegaly: A review of 100 cases. **Can Med Assoc J** **1962**; 87:1106-1109.
  84. Bondanelli M, Ambrosio MR, Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. **Pituitary** **2001**; 4:239-249.
  85. Casini AF. Alterações morfofuncionais cardíacas e análise dos fatores determinantes de hipertrofia ventricular esquerda em 40 pacientes com acromegalia. **Tese de Mestrado**. Rio de Janeiro, UFRJ, Faculdade de Medicina, **2005**.
  86. López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Veja B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? **J Clin Endocrinol Metab** **1997**; 82:1047-1053.
  87. Fazio S, Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Sabatini D, Colao A, et al. Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** **1994**; 79:441-445.
  88. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and heart. **Clin Endocrinol** **2001**; 54:137-154.
  89. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. **Am Heart J** **1980**; 100:41-52.
  90. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Feroni D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. **J Clin Endocrinol Metab** **2000**; 85:193-199.
  91. Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabaro JD, Jacobs HS, Raftery EB. Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly evidence for a specific disease of heart muscle. **Br Heart J** **1989**; 62:185-194.
  92. Pereira AM, Van Thiel SW, Linder JR, Roelfsema F, Van Der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** **2004**; 89:71-75.
  93. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. **Endocr Rev** **2003**; 24: 272-277.
  94. Vitale G, Galderisi M, Pivonello R, Spinelli L, Ciccarelli A, De Divittis A, et al. Prevalence

- and determinants of left ventricular hypertrophy in acromegaly: impact of different methods of indexing left ventricular mass. **Clin Endocrinol** 2004; 60:343-349.
95. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socian H, Salenare S, Young J, Levasseur S, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89:5308-5313.
  96. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational analytical case-control study. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3196-3201.
  97. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. **Endocr Rev** 2004; 25: 102–152.
  98. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J. Arrhythmia profile in acromegaly. **Eur Heart J** 1992; 3:51-56.
  99. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dagrest N, Ose C, et al. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. **Clin Endocrinol** 2001; 55:201-207.
  100. Vitale G, Pivonello R, Galderisi M, D'Errico A, Spinelli L, Lupoli G et al. Cardiovascular complications in acromegaly: methods of assessment. **Pituitary** 2001; 4:251-257.
  101. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. **Am Heart J** 1980; 100:41-52.
  102. Colao A, Spiezia S, Cerbone G, Pivonello R, Marzullo P, Ferone D et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. **Clin Endocrinol** 2001; 54:515-524.
  103. Otsuki M, Kasayama S, Yamamoto H, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. **Clin Endocrinol** 2001; 54:791-796.
  104. Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spinelli L, Cuocolo A, Bonaduce D, et al. Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analogue Sandostatin LAR in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85:3132-3140.
  105. Vianna CB, Vieira MC, Mady C, Liberman B, Durazzo AS, Knoepfelmacker M, et al. Treatment of acromegaly improves myocardial abnormalities. **Am Heart J** 2002; 143:873-876.
  106. Chanson P, Timsit J, Masquet C, Warnet A, Guillausseau PJ, Birman P, et al. Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. **Annals of Internal Med** 1990; 113:921-925.
  107. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Florimante L, et al. Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1999; 84:17-23.
  108. **IV Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial**. Diagnóstico e classificação. Campos de Jordão - Rio de Janeiro 2002; 1-7.
  109. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vasquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. **J Endocrinol Invest** 1993; 16:181-187.
  110. Silverberg DS, Iaina A, Oksenberg A. Treating obstructive sleep apnea improves essential hypertension and quality of life. **Am Fam Phys** 2002; 65:229-236.
  111. Blankfield RP, Tapolyai AA, Zyzanski SJ. Left ventricular dysfunction, pulmonary hypertension, obesity, and sleep apnea. **Sleep Breath** 2001; 5:57-62.
  112. Tilkian G, Guilleminault C, Schroeder JS. Sleep-induced apnea syndrome: Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. **Am J Med** 1977; 63:348-355.
  113. Shepard JW Jr, Garrison M, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to

- oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. **Chest** **1985**; 88:335-340.
114. He J, Kryger M, Zorick F, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. **Chest** **1988**; 94:9-14.
  115. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Loavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. **Pituitary** **2001**; 4:259-262.
  116. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. **Sleep** **1999**; 22:667-689.
  117. Perez BJJ, Blanco-Ramos MA, Zamarron SC, Souto FA, Mato MA, Lamela LJ. Acromegaly and sleep apnea. **Arch Bronconeumol** **2004**; 40:355-359.
  118. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. **Ann Intern Med** **1991**; 115:527-532.
  119. Leibowitz G, Shapiro MS, Slameh M, Glaser B. Improvement of sleep apnea due to acromegaly during short term treatment with octreotide. **J Int Med** **1994**; 236:231-235.
  120. [Chanson P, Timsit J, Benoit O, Augendre B, Moulonguet M, Guillausseau PG et al.](#) Rapid improvement in sleep apnoea of acromegaly after short-term treatment with somatostatin analogue SMS 201-995. **Lancet** **1986**; 1:1270-1271.
  121. Ziemer DC, Dunlap DB. Relief of sleep apnea in acromegaly by bromocriptine. **Am J Med Sci** **1988**; 295:49-51.
  122. Pelttari L, Polo O, Rauhala E. Nocturnal breathing abnormalities in acromegaly after adenomectomy. **Clin Endocrinol** **1995**; 43:175-182.
  123. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. **Ann Intern Med** **1994**; 121:478-483.
  124. Buyse B, Michiels E, Bouillon R, Bobbaers H, Demedts M. Relief of sleep apnea after treatment of acromegaly: report of three cases and review of the literature. **Eur Respir J** **1997**; 10:1401-1404.
  125. Rosenow F, Renter S, Szelies B, Hildebrandt G, Schneider D, Winkelmann W, Heiss WD. Sleep apnea in acromegaly - prevalence, pathogenesis and therapy. **Presse Med** **1994**; 23:1203-1208.
  126. Melmed S. Acromegaly. **N Engl J Med** **1990**; 322:966-977.
  127. Davidson MB. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. **Endocr Rev** **1987**; 8:115-131.
  128. Sonksen PH, Russel-Jones D, Jones RH. Growth hormone and diabetes mellitus. A review of sixty-three years of medical research and a glimpse into the future ? **Horm Res** **1993**; 40:68-79.
  129. Ronchi C, Epaminonda P. Effects of two different somatostatin analogs on glucose tolerance in acromegaly. **J Endocr Invest** **2002**; 25:502-507.
  130. Hansen I, Tsalikian E, Beaufriere B, Gerich J, Haymond M, Rizza R. Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. **Am J Physiol** **1986**; 250:269-273.
  131. Ronchi C, Orsi E. Evaluation of insulin resistance in acromegalic patients before and after treatment with somatostatin analogues. **J Endocrinol** **2003**; 26:533-538.
  132. Baldelli R, Battista C, Leonetti F. Glucose homeostasis in acromegaly. Effects of long-acting somatostatin analogues treatment. **Clin Endocrinol** **2003**; 59:492-499.
  133. Kasayama S, Otsuki M. Impaired beta cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. **Clin Endocrinol** **2000**; 52:549-555.
  134. Koop BL, Harris AG, Ezzat S. Effect of octreotide on glucose tolerance in acromegaly.

- Eur J Endocrinol 1994; 130:581-586.
135. American Diabetes Association Position Statement. Diabetes Nutrition Recommendations for Health Care Institutions. **Diabetes Care** 2004; 27 (Suppl. 1):S55–S57.
  136. American Diabetes Association Position Statement. Physical Activity/Exercise and Diabetes. **Diabetes Care** 2004; 27 (Suppl. 1):S58–S62.
  137. American Diabetes Association Position Statement. The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. **Diabetes Care** 1995;18:1510–1518.
  138. Detenbeck LC, Tressler HA, O’Duffy, Randall RV. Peripheral joint manifestations of acromegaly. **Clin Orthop** 1973; 91:119-127.
  139. Podgorski M, Robinson R, Weissberger A, Stiel J, Wang S, Brooks PM. Articular manifestations of acromegaly. **Aust N Z Med** 1988; 18:28-35.
  140. Layton MW, Fudman EJ, Barkan A, Braunstein EM, Fox IH. Acromegalic arthropathy: characteristics and response to therapy. **Arthritis Rheum** 1988; 31:1022-1027.
  141. Lieberman SA, Bjorkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. **Endocrinol Metab North Am** 1992; 21:615–631.
  142. Colao A, Marzullo P, Valone G, Marino V, Annecchino M, Ferone D et al. Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83:2121-2125.
  143. Colao A, Marzullo P, Vallone G, Giaccio A, Ferone D, Rossi E et al. Ultrasonographic evidence of joint thickening reversibility in acromegalic patients treated with lanreotide for 12 months. **Clin Endocrinol** 1999; 51:611-618.
  144. Colao A, Cannavo S, Marzullo P, Pivonello R, Squadrito S, Vallone G et al. Twelve months of treatment with octreotide LAR reduces joint thickness in acromegaly. **Eur J Endocrinol** 2003; 148:31-38.
  145. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86:2929-2934.
  146. Ezzat S, Strom C, Melmed S. Colon polyps in acromegaly. **Ann Intern Med** 1991; 114:754-755.
  147. Vasen HF, van Erpecum KJ, Roelfsema F, Raue F, Koppeschaar H, Griffioen G et al. Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly. **Eur J Endocrinol** 1994; 131:235-237.
  148. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. **Clin Endocrinol** 1997; 47:17-22.
  149. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90:84-90.
  150. Matano Y, Okada T, Suzuki A, Yoneda T, Takeda Y, Mabuchi H. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. **Am J Gastroenterol** 2005; 100:1154-1160.
  151. Alegria AR. Acromegalia e lesões de cólon. **Tese de Mestrado**. Rio de Janeiro, UFRJ, Faculdade de Medicina, 2002.
  152. Jass JR. Hiperplastic polyps of the colorectum- innocent or guilty? **Dis Colon Rectum** 2001; 44:163-166.
  153. Kronborg O. Colon polyps and cancer. **Endoscopy** 2000; 32:124-130.
  154. Jenkins PJ, Fairclough PD. Screening guidelines for colorectal cancer and polyps in patients with acromegaly. **Gut** 2002; 51(Suppl V):v13-v14.
  155. Renehan AG, Painter JE, Bell GD, Rowland RS, O’Dwyer ST, Shalet SM. Determination of large bowel length and loop complexity in patients with acromegaly undergoing screening colonoscopy. **Clin Endocrinol** 2005; 62:323-330.



