

Acromegalia e adenomas hipofisários

Diagnóstico e tratamento

José Nazareno Pearce de Oliveira Brito*, Flávio Vasconcelos Melo**,
Paulo Rodrigues Nunes Neto***, Emerson Brandão Sousa***

Disciplina de Neurologia e Neurocirurgia da Faculdade de Ciências Médicas – FACIME-UESPI, Teresina, PI

Seção de Endocrinologia do Hospital de Terapia Intensiva, Teresina, PI

Seção de Neurocirurgia do Hospital São Marcos, Teresina, PI

Seção de Neurocirurgia do Hospital São Paulo, Teresina, PI

RESUMO

Acromegalia é entidade clínica resultante do aumento da produção do hormônio de crescimento (GH) em virtude da existência de um tumor hipofisário secretor deste hormônio, ou de tumores de localização extra-hipofisária com influência nas células produtoras de GH. O reconhecimento dos sinais e sintomas, tamanho e comportamento biológico são de fundamental importância para a introdução de um tratamento eficaz, antes da instalação de danos ou distúrbios fisiológicos irreversíveis. Trabalhos atuais mostram que é inadequada a conotação de “curados” ou “não curados” aos pacientes acromegálicos tratados, sendo recomendado considerá-los como “controlados”, “inadequadamente controlados” e “não controlados”. Os autores buscam, no presente trabalho, uma maneira simples de identificar, diferenciar, diagnosticar clinicamente e por imagens essas lesões, resumindo uma proposta lógica para abordagem na condução terapêutica e introdução de medidas coadjuvantes.

PALAVRAS-CHAVE

Adenomas da hipófise. Acromegalia. Cirurgia transesfenoidal.

ABSTRACT

Acromegaly and HGH-producing adenomas. Diagnosis and treatment

Acromegaly is a clinical condition resulting from an increase in the production of the growth hormone by a pituitary adenoma or by an extra-hypophyseal tumor having an influence on cells producing HGH. Recognize the signs and symptoms, size and biological behavior is of fundamental importance for an affective treatment before irreversible damage or physiological disturbances occur. Current researches reveal the inadequacy of the terms “cured” and “not cured” referring to acromegalic patients' response to treatment and recommends the use of “controlled”, “inadequately controlled” and “not controlled”. In this work, the authors detail a simple way to identify, differentiate, and diagnose these lesions clinically and through images. A logical proposal is presented summarizing a therapeutic approach and the use of supporting measures.

KEYWORDS

Pituitary adenomas. Acromegaly. Transsphenoidal surgery.

Introdução

Acromegalia foi descrita em 1886, por Pierre Marrie²⁶. A patofisiologia resulta do aumento na produção do hormônio do crescimento (GH), um polipeptídeo normalmente produzido e liberado pelas células somatotrópicas do lobo anterior da hipófise,

em resposta à estimulação do hipotálamo pelo fator liberador do hormônio do crescimento (GHRH ou GRF, *GH-releasing hormone*)⁹. É uma doença crônica de evolução insidiosa e debilitante, que atinge igualmente homens e mulheres em todas as faixas etárias; tem incidência estimada em 3 a 4 novos casos/milhão e prevalência aproximada de 40 a 70 casos/milhão^{2,22}.

* Professor Adjunto Coordenador da Neurologia e Neurocirurgia da Faculdade de Ciências Médicas – FACIME-UESPI, PI. Neurocirurgião do Hospital São Marcos e do Hospital São Paulo, Teresina, PI.

** Médico Endocrinologista do Hospital de Terapia Intensiva, Teresina, PI.

*** Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas – FACIME-UESPI.

Com base nesses dados, espera-se entre 500 e 700 novos casos de acromegalia diagnosticados anualmente no Brasil.

Fundamental relevância dá-se à importante função no controle basal regulador hormonal exercida pelo aminoácido cíclico denominado somatostatina (SRIF), também identificado como fator de inibidor da secreção de GH³⁰. A secreção do GH, liberada pela mediação do hipotálamo e fator liberador de GH (GRF), atua promovendo glicólise e gluconeogênese e produzindo somatomedina C (IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina 1). O IGF-1 estimula o aparecimento de somatostatina, inibindo a produção de GH³³.

Muitas são as causas de acromegalia. Destacam-se, entre os produtores de GH, os adenomas ectópicos, derivados de divertículos embrionários remanescentes da hipófise, assim como tumores da mama, pulmão e ovário, até a excessiva produção de GRF por tumores hipotalâmicos, e também a existência de fontes periféricas como tumores carcinóides do abdome^{9,27,33}. Porém, sem nenhuma dúvida, a principal causa da acromegalia é o adenoma hipofisário secretor de GH, encontrado em 95% dos casos; adenomas ectópicos são encontrados em 1%, e, em outro 1%, tumores extra-hipofisários são a causa^{9,19}. Em relação ao excesso de secreção de GHRH, os eutópicos são encontrados em menos que 1% e os ectópicos em aproximadamente 2%¹⁹.

Os adenomas hipofisários na forma hormônio-ativa (produtores de GH) podem ser mono, bi ou pluri-hormonais. A associação mais freqüente ao aumento do GH é a subunidade alfa ou a prolactina. Adenomas mono-hormonais apresentam-se, geralmente, na forma de microadenomas e demonstram clinicamente as alterações clássicas da acromegalia, enquanto os bi ou pluri-hormonais são mais observados sob a forma de macroadenomas e podem produzir sinais e sintomas compressivos³³.

Cerca de 60% dos tumores hipofisários que causam acromegalia são adenomas puros de células somatotróficas e podem ter crescimento lento (densamente granulados) ou rápido (escassamente granulados). Adenomas mistos de células produtoras de GH e prolactina (PRL), portanto bimorfos, causam acromegalia associada a níveis moderadamente elevados de PRL. Adenomas pluri-hormonais, que são monomorfos ou polimorfos, podem expressar a produção de GH combinada com PRL, TSH, ACTH ou subunidade alfa²¹.

Com base na correlação entre os sinais e sintomas clínicos apresentados e a comprovação sérica do aumento da secreção hormonal específica, por meio dos testes de radioimunoensaio, adenomas hipofisários devem ser identificados e tratados antes da instalação definitiva de danos e/ou lesões clínicas e neurológicas irreversíveis.

Entre as três síndromes clínicas mais comuns resultantes da hipersecreção hormonal hipofisária, a segunda é representada em grandes casuísticas pelos adenomas produtores de GH na forma de acromegalia^{15,34,41}.

Sinais e sintomas

Acromegalia (derivado do grego, *akron* = extensões; *me-gas* = grande) refere-se clinicamente a uma condição anormal de crescimento das mãos, dos pés, do nariz e do queixo, resultando não só em séria mudança estética, bem como, no decorrer de evolução crônica, em complicações metabólicas comprometedoras^{9,19,22}. A acromegalia diferencia-se do gigantismo por ser esta condição da adolescência, que ocorre também em consequência do aumento da produção do GH, antes da soldadura nas epífises dos ossos longos¹⁹. O diagnóstico da acromegalia ocorre com um atraso de dez anos, em média, em virtude da sua evolução insidiosa e, com grande freqüência, é descoberta casualmente por meio de exame físico, odontológico ou radiológico²¹.

Torna-se condição clínica mais evidente, na maioria dos casos, entre a terceira e a quarta década da vida. Nabarro²⁹ relatou, em casuística de 256 pacientes acromegálicos, o início da doença, em média, aos 32,7 anos de idade (variando de 8 a 62 anos) para homens e 34,9 anos (variando de 9 a 64 anos) para mulheres.

Na patofisiologia da acromegalia identificam-se os seguintes distúrbios relacionados: 1) aumento da secreção do GH com mudanças morfológicas, endócrinas e metabólicas do paciente; 2) aumento do volume tumoral com cefaléia e defeitos visuais; 3) perda de reserva da glândula hipófise, levando ao hipopituitarismo, com aparecimento de letargia, infertilidade e perda da libido.

Entre os sinais e sintomas mais freqüentes que caracterizam uma florida acromegalia, além do progressivo alargamento de mãos, pés e queixo, do engrossamento da pele e do aumento das partes moles do nariz, lábios, sulco nasolabial e língua, encontramos: 1) no sistema cardiovascular, hipertensão arterial, angina do peito, infarto do miocárdio e outras alterações coronárias; 2) em relação às alterações endócrinas, metabólicas e morfológicas, documenta-se hipertrofia da glândula tireóide, com disfunção desta, cardiomegalia, hepatomegalia, nefromegalia, esplenomegalia, hiperprolactinemia, galactorréia, amenorréia, síndrome do túnel carpiano, osteoartrites, diabetes melito, hirsutismo e intolerância à glicose; 3) nos sistemas nervoso e muscular, observam-se a clássica cefaléia dos acromegálicos, distúrbios visuais, pares-

tesias, neuropatias periféricas e fraqueza muscular; 4) podem ser documentados ainda quadros de apnéia do sono, dispnéia, depressão, sonolência, sudorese excessiva e inchaço nas partes moles^{9,15,19,41}.

Com o crescimento progressivo do tumor na região selar, produz-se a síndrome quiasmática que representa o principal sinal compressivo intracraniano^{6,10}.

Síndrome clínica que se apresenta com início abrupto de cefaléia, vômitos, parestias dos músculos motores oculares, redução da acuidade e campos visuais, fotofobia e depressão do nível de consciência, decorrente de hemorragias ou infartos hipofisários, é conhecida como apoplexia hipofisária, que pode ocorrer tanto em grandes como em pequenos tumores^{34,42}. Ocasionalmente, a apoplexia pode resultar na cura da acromegalia, com normalização do GH e IGF-1, em virtude da completa destruição tumoral pelo sangramento ou infartos causadores da apoplexia^{6,21,33}.

Diagnóstico

A evidência clínica é condição mais comum para o diagnóstico. A confirmação envolve demonstração do aumento basal do GH, realização de testes dinâmicos laboratoriais e de imagem hipofisária, para avaliação do comprometimento funcional da glândula e características morfológicas tumorais, respectivamente.

A avaliação funcional deve ser baseada nos valores hormonais basais e após estímulos, pela técnica de radioimunoensaio ou, mais recentemente, pelos métodos de quimioluminescência ou radioimométrico (IRMA)²⁸. Os resultados obtidos nos laboratórios endocrinológicos, pré e pós-tratamentos, servem como base na avaliação do estágio, da resposta e do prognóstico da doença. Valores normais para o GH basal devem encontrar-se até 5,0 ng/ml⁵. Para avaliação do setor GH, podem ser utilizados: a) teste de liberação do GH induzido com hipoglicemia insulínica; b) teste de supressão de GH induzido pela hiperglicemia (GTT); c) teste de estímulo inapropriado com TRH^{4,20}.

Os níveis séricos de IGF-1 guardam boa relação com os níveis médios de GH secretados durante o dia, estando, portanto, elevados na maioria dos pacientes com acromegalia. No entanto, a relação é logarítmica ao invés de linear, observando-se um platô nas concentrações de IGF-1 quando os níveis de GH se elevam acima de 15 a 20 ng/ml⁴. Níveis de IGF-1 podem permanecer elevados por vários meses no pós-tratamento, mesmo com níveis de GH já controlados²⁸. Por outro lado, o teste de supressão oral da glicose é padrão-ouro para confirmação do diagnóstico de

acromegalia, consistindo na dosagem do GH por duas horas, a cada 30 minutos, após a administração de 75 g de glicose³³. Utilizando ensaio ultra-sensível para GH (IRMA), os níveis mantidos acima de 1 mcg/ml, uma a duas horas após 75 g de glicose, são confirmatórios²⁸.

A classificação dos adenomas hipofisários, em função do tamanho observado nos estudos por imagem, é uma indispensável ferramenta; são divididos conforme o diâmetro em microadenomas (menores que 10 mm) e macroadenomas (maiores que 10 mm). Em relação às características de crescimento e invasão, podemos considerar que a melhor classificação é a estabelecida por Hardy e Vezina (1976)¹⁶, que utiliza critérios radiológicos e operatórios. Os autores¹⁶ correlacionaram os estudos politomográficos da sela túrcica, de pacientes portadores de adenomas, com os achados intra-operatórios, definindo os adenomas em não-invasivos (graus 0, I e II) e invasivos (graus III e IV). Criaram, com isso, uma classificação radiológica de valor prognóstico.

A tomografia computadorizada é o exame de maior facilidade aquisitiva no diagnóstico das lesões hipofisárias e suas diferentes expansões, utilizando-se as incidências axiais, coronais e reconstrução sagital.

No entanto, a ressonância magnética (RM) destaca-se como o principal exame do momento. O estudo com RM possibilita, após injeção de gadolínio, a identificação precisa da glândula hipófise e seu talo, diferenciando-a dos adenomas e mesmo dos microadenomas, áreas de sangramento intratumoral e suas expansões intracranianas, bem como de formações aneurismáticas carotidianas, tumores císticos ou fibrosos^{9,14,23}.

Tratamento

Três modalidades de tratamento destacam-se para essas lesões produtoras de acromegalia: cirurgia, tratamento medicamentoso (com agentes dopaminérgicos e somatostatina) e radioterapia. Há a possibilidade de combinação dessas modalidades desde o início.

Na terapia medicamentosa, destaca-se a utilização da bromocriptina – agonista da dopamina –, que pode baixar os níveis séricos de GH, embora raramente até taxas normais. A dose utilizada varia entre 10 mg e 60 mg ao dia. Os efeitos colaterais, não muito raros, incluem náuseas, hipotensão postural e constipação¹⁹.

Ainda entre os agonistas dopaminérgicos, destaca-se a cabergolina, indicada em caso de intolerância ou insucesso terapêutico com o uso da octreotida, ou mesmo para tumores produtores de GH e prolactina que apresentem níveis de IGF-1 e GH moderadamente elevados^{21,39}.

Considerado como inovador para abordagem clínica na acromegalia, destaca-se o uso do octapeptídeo sintético de longa ação (octreotida, Sandostatin®), análogo da somatostatina, o inibidor fisiológico do GH, e de fácil aquisição em nosso meio^{19,30}; é administrado por via subcutânea e a resposta terapêutica é geralmente rápida. Essa substância tem papel relevante na terapia secundária de tumores inadequadamente controlados ou não controlados depois de tratados cirurgicamente e quando a radioterapia é contra-indicada como coadjuvante para o controle dos pacientes e, em particular, quando a função pituitária está intacta e a sua manutenção será necessária no futuro, por exemplo para reprodução³⁸. Atualmente existe o octreotida LAR, análogo de ação prolongada²¹.

Recentemente, têm sido descritos análogos mutantes do hormônio do crescimento, que bloqueiam a ação periférica do GH. Injeções diárias de 20 mg deste bloqueador (Trovert®) normalizam os níveis de IGF-1 em 90% dos pacientes, com expressiva melhora clínica. A droga ainda não foi aprovada para uso nos Estados Unidos²⁸.

A remoção cirúrgica do adenoma, combinada a essas modalidades de tratamento medicamentoso, é a que mais se aproxima dos conceitos de cura. Destaca-se o acesso transesfenoidal como a abordagem de escolha, deixando-se a craniotomia reservada para as ressecções em tumores de localização e extensões inadequadas à via transesfenoidal e, ainda, na complementação desta^{11,17,36}.

A radioterapia deve ser empregada somente em casos excepcionais, como medida primária de tratamento. No entanto, tem sido freqüentemente recomendada para controle do excesso de secreção de GH na acromegalia, particularmente em casos de cirurgia não-curativa, como medida de complementação do tratamento cirúrgico. Os três principais métodos são a radioterapia externa, irradiação com partículas pesadas e irradiação intersticial. A eficácia da radiocirurgia em lesões pituitárias tem sido documentada^{29,30}.

A dose normalmente utilizada de radioterapia convencional é de 45 Gy divididos em cerca de 25 frações diárias; no entanto, os resultados terapêuticos desejados demandam vários anos^{21,38}.

A radiocirurgia estereotáxica (incluindo *gamma knife*, acelerador linear e terapia com feixe de prótons) visa liberar uma dose precisa de radiação com menor exposição do tecido normal circunvizinho. A eficácia e a segurança da radiocirurgia com *gamma knife* desenvolvem-se progressivamente, embora sejam necessários ainda mais estudos para definir o papel futuro dessa terapia no manuseio da acromegalia²¹.

Discussão

O ponto-chave no tratamento das lesões hipofisárias produtoras de acromegalia baseia-se em uma precisa comprovação diagnóstica dos critérios de doença ativa associada aos achados de imagem, e busca a normalização dos níveis de GH e IGF-1, redução ou erradicação da massa tumoral, correção das complicações sistêmicas endocrinológicas, neurológicas, visuais, preservação da função hipofisária e prevenção de recidiva bioquímica ou local.

A condução diagnóstica consensual da acromegalia foi bem demonstrada por Giustina e cols.¹³ em análise de *workshop* realizado em fevereiro de 1999 (Cortina, Itália), com a participação de endocrinologistas, neurocirurgiões e radioterapeutas de vários países, para definir critérios para abordagem dos pacientes com acromegalia. Observando parâmetros bioquímicos basais, a recomendação é que um valor basal de GH < 0,4 µg/L – dosado por meio dos ensaios disponíveis comercialmente –, em conjunto com um valor normal (ajustado para idade e sexo) de IGF-1, exclui o diagnóstico de acromegalia. Entretanto, deve ser lembrada a influência de doenças sistêmicas, incluindo estados catabólicos, desnutrição, hepatopatia e doença renal nos níveis de IGF-1. Por esse motivo, nos casos de valores limítrofes de IGF-1, ou mesmo na presença de discrepância entre dados clínicos e laboratoriais, a repetição das dosagens é de suma importância¹³.

Caso o diagnóstico não seja excluído pela avaliação basal, deve-se prosseguir com o TOTG (avaliação do GH após sobrecarga oral de glicose), padronizado com dosagens de GH basal e a cada 30 minutos, durante duas horas após administração de 75 g de glicose. Se em algum momento do TOTG os níveis de GH caírem para menos de 1 mcg/l, o diagnóstico de acromegalia é improvável. A falha na supressão (GH > 1 µg/l) sugere a presença da doença. Em relação aos resultados do TOTG, recomenda-se que sejam sempre considerados em conjunto com o contexto clínico e os valores de IGF-1, uma vez que tanto resultados falsos-positivos (adolescência, diabetes melito, hepatopatias, insuficiência renal e anorexia nervosa) como falsos-negativos (acromegalia com supressão de GH no TOTG) podem ocorrer. Convém lembrar ainda que os valores de corte de GH no TOTG podem variar na dependência do ensaio que está sendo utilizado na dosagem: radioimunoensaio (RIA), radioimunométrico (IRMA), imunofluorométrico (IFMA), quimioluminescência, ou algum outro^{5,13}.

Em virtude do aumento de custos e pelo fato de não acrescentar benefícios maiores, testes laboratoriais incluindo perfil de secreção de GH, testes dinâmicos com TRH, GHRH ou GnRH (fator liberador de gonadotrofinas) e dosagens de GH urinário, IGF-1 livre e IGFBP-3 (fator de crescimento tipo 3) não são

atualmente recomendados. Como exceção, em raríssimos casos a dosagem de GHRH está indicada na suspeita de acromegalia causada por produção ectópica de GHRH^{5,13}.

Entre as várias modalidades atuais de tratamento, deve-se considerar o conhecimento de que a resolução hormonal em um adenoma funcionante está claramente relacionada com o estágio de evolução em que esta lesão se encontra^{18,19}.

Uma grande parte desses adenomas, nos estágios de I a III (de Hardy e Vezina¹⁶), mostra-se favorável ao apresentar níveis de GH menores do que 8 ng/ml no pós-operatório. Entretanto, no estágio IV, somente uma minoria tende a mostrar redução nas taxas hormonais. Os critérios de “cura” da acromegalia, aceitos pela maioria de investigadores, são a remissão da doença clínica, incluindo alterações metabólicas do tipo diabetes melito e a normalização da dinâmica do GH, comprovada por: a) níveis basais de GH menores que 5 ng/ml; b) supressão do GH ao teste de tolerância oral da glicose; c) reversão de alguma resposta paradoxal do GH a agentes como TRH e L-dopa^{24,37,40,41}.

Laws Jr. e cols.²⁴ relataram que a maior percentagem de casos não curados de acromegálicos em algumas séries acontece em tumores que envolvem a dura-máter selar ou as estruturas paraselares, não podendo assim ser ressecados completamente.

Giovanelli e cols.¹² demonstraram melhores resultados em pacientes com microadenomas secretores de GH, com normalização dos níveis do referido hormônio no pós-operatório em 81,8%, em comparação a somente 46,6% naqueles com macroadenomas.

Harris¹⁹ relatou que as três opções ao tratamento da acromegalia são representadas por cirurgia, radioterapia e terapia medicamentosa (com droga dopaminérgica ou somatostatina). O autor recomendou ainda o uso da somatostatina no pré e pós-operatório como ajuda na obtenção de condições favoráveis e de suporte ao tratamento como: normalização dos níveis de GH, redução da massa tumoral, correção de complicações visuais e neurológicas, preservação da função hipofisária e prevenção de recorrência local ou bioquímica. Esse autor demonstrou resultado cirúrgico com sucesso de 70% a 80% em microadenomas; em adenomas circunscritos, 65% a 75% e, em macroadenomas invasivos, 30% e 15% nos graus III e IV, respectivamente.

A octreotida (Sandostatin[®]) proporciona melhora em doses que variam de 50 a 500 g por via subcutânea em três tomadas ao dia. É efetiva, com resultados positivos e rápidos, na remissão de sinais e sintomas clínicos como cefaléia, edema das partes moles e das artropatias, somando-se efeitos benéficos na apnéia do sono, função cardíaca e, principalmente, a redução do volume tumoral^{3,19,25,31}. Atenção deve ser dada às principais reações adversas gastrointestinais quando se usa esse fármaco³⁰.

Brito⁷, em casuística própria com adenomas produtores de GH, obteve, em 33%, remissão ao normal do nível de GH, com estabilização dos testes, somente com cirurgia. Dos restantes, 58% mostraram níveis de GH no pós-operatório imediato entre 8 e 12 ng/ml, com testes dinâmicos mostrando alguma reação paradoxal na maioria desses; em 9% nenhuma remissão foi observada.

Deve-se considerar que na persistência de aumento nos níveis de GH no pós-operatório (> 5 ng/ml), com a não-supressão do teste de tolerância oral da glicose, está indicada a radioterapia convencional para melhor resultado tardio³⁵. Laws Jr. e cols.²⁴ salientaram que a radioterapia deve ser empregada baseando-se nas características de invasão ou extensão tumoral e dos valores de GH no pós-operatório. A suscetibilidade das células produtoras de GH à radioterapia já foi comprovada²⁴.

Trabalhos atuais mostram inadequada a conotação de “curados” ou “não curados” na resposta ao tratamento dos pacientes acromegálicos, sendo recomendado considerá-los como: “controlados”, “inadequadamente controlados” e “não controlados”^{5,13}.

Considerando o ponto de vista bioquímico, a doença encontra-se controlada quando o nadir de GH no TOTG cai para valores inferiores a 1 µg/l e o nível de IGF-1 (ajustado para idade e sexo) normaliza, levando-se em consideração que, em alguns casos, essa normalização pode se tornar evidente somente após meses ou mesmo anos de observação, dependendo do tratamento empregado (cirurgia, medicamentos ou radioterapia). No seguimento laboratorial logo após o tratamento, é importante que as dosagens hormonais sejam feitas a intervalos de 6 a 12 semanas, até o controle do quadro, com condução do paciente sob avaliação periódica durante toda a vida. Como o nível sérico de GH é ainda o fator mais importante relacionado à mortalidade na acromegalia, é importante ressaltar que, independentemente do tratamento empregado, o objetivo a se alcançar é o melhor controle possível da hipersecreção hormonal^{5,13}.

Em relação à localização anatômica e à invasão tumoral na região selar, obedecendo às suas modalidades de apresentação, o controle pós-operatório com exames de imagem dessas lesões tem valor imensurável no ajuste das modalidades de condução clínica, laboratorial, medicamentosa, radioterápica ou radiocirúrgica, até mesmo reintervenção para obtenção de melhores resultados^{1,5,7,12,13,18,19,24,28,37,40,41}.

O quadro 1 mostra os critérios para definir resultados do tratamento da acromegalia e seguimento dos pacientes, de acordo com recomendações de *workshops* internacionais¹³.

Os tumores secretores de GH, com suas formas variadas de comportamento biológico e manifestações metabólicas conseqüentes ao aumento indiscriminado do GH, devem ser tratados.

4. BERSON SA, YELLOW RS: Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 184: 1948-50, 1959.
5. BOGUSZWESKI CL: O laboratório no diagnóstico e seguimento da acromegalia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 46:7-10, 2002.
6. BRITO JNPO: Prolactinomas. Conceitos e condução. *Revista Médica do Hospital São Marcos* 2:15-21, 1996.
7. BRITO JNP: Abordagem transesfenoidal com fechamento selar simplificado no tratamento cirúrgico dos adenomas da hipófise. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas. Campinas, SP, 1997, pp 125-29.
8. EASTMAN RC, GORDON P, ROTH J: Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment of acromegaly. *J Clin Endocr Metab* 48:931-40, 1979.
9. EISENBERG MB, ONESTI S, POST KD: Functioning pituitary tumors. In Rengachary SS & Wilkins RH (eds): *Principles of neurosurgery*. London, WOLFE, 1994, cap 34, pp 2-19.
10. FAHLBUSCH R, MARGUTH F: Optic nerve compression by pituitary adenomas. In Samii M & Janneta P (eds): *The cranial nerves*. Berlin Heidelberg/New York, Springer-Verlag, 1981, pp 140-147.
11. FAHLBUSCH R, MARGUTH F: Tumoren der hypophyse. In Dietz H & Umbach W (eds): *Klinische Neurochirurgie*. Stuttgart/New York, George Thieme Verlag, 1984, pp 86-106.
12. GIOVANELLI M, LOSA M, MORTINI P, ACERNO S, GIUGNI E: Surgical results in microadenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 65:11-2, 1996.
13. GIUSTINAA, BARKAN A, CASANUEVA FF, CAVAGNINI F, FORMAN L, HO K: Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85:526-9, 2000.
14. GREENMAN Y, MELMED S: Diagnosis and management of nonfunctioning pituitary tumours. *Ann Rev Med* 47: 95-106, 1996.
15. GUIDETTI B, FRAIOLI B, CANTORE GP: Results of surgical management of 319 pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 85:117-24, 1987.
16. HARDY J, VEZINA JL: Transphenoidal neurosurgery on intra-cranial neoplasm. *Adv Neurol* 15:261-74, 1976.
17. HARDY J, MARINO Jr R: Cirurgia da hipófise por via transesfenoidal sob controle radiofluoroscópico e microdissecção. Novo tratamento da retinopatia diabética, tumores selares e neoplasias endocrinodpendentes. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)* 20:9-20, 1968.
18. HARDY J: Transsphenoidal hypophysectomy. *J Neurosurg* 34:582-94, 1971.
19. HARRIS AG: *Acromegaly*. Sandoz Pharma Publication, Basle, 1991.
20. HARSOULIS P: Combined test for assessment of anterior pituitary function. *BMJ* 4:326-9, 1973.
21. HERMAN-BONERT V, MELMED S: Diagnóstico e tratamento da acromegalia. In Vilar L (ed): *Endocrinologia Clínica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001, pp 45-67.
22. HOLDAWAY IM, RAJASOORYA C: Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 2:29-41, 1999.
23. KNOSP E, STEINER E, KITZ K, MATULA C: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 33: 610-8, 1993.
24. LAWS Jr ER, PIEPGRAS DG, RANDALL RV, ABOUD CF: Neurosurgical management of acromegaly. Results in 82 patients treated between 1972 and 1977. *J Neurosurg* 50:454-61, 1979.
25. LAYTON MW, FUDMAN EJ, BARKAN A: Acromegalic arthropathy. Characteristics and responses to therapy. *Arthritis Rheum* 31:1022-7, 1988.
26. MARIE P: Sur deux cas acromégalie. *Rev Méd* 6:297-333, 1886.
27. MELMED S, ZIEL FH, BRAUNSTEIN GD, DOWNS T, FROHMAN LA: Medical management of acromegaly due to ectopic production of growth hormone-releasing hormone by carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 67:395-9, 1988.
28. MELMED S, BEN-SHLOMO A: Acromegaly. *Neuroendocrinology* 3:1-11, 2001.
29. NABARRO JDN: Acromegaly. *Clin Endocrin (Oxf)* 26:481-512, 1987.
30. REICHLIN S: Somatostatin. *N Engl J Med* 309:1495-501, 1983.
31. SASSOLAS G, HARRIS AG, JAMES-DEIDIER A: The French SMS 201-995 Acromegaly Study Group: Long term effect of incremental doses of the somatostatin analog SMS 201-995 in 58 acromegalic patients. *J Clin Endocr Metab* 71:391-7, 1990.
32. STEPHANIAN E, LUNSFORD LD, COFFEY RJ: Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19(suppl 1):228, 1990.
33. TELLA Jr OI, HERCULANO MA, DELCELLO R, AGUIAR PH: Adenomas produtores de GH: análise de 20 casos. *Arq Neuropsiquiatr (São Paulo)* 60:34-9, 2002
34. TELLA Jr OI, ZYMBERG ST: Tumores da região diencéfalo-hipofisária. In Prado FC, Almeida Ramos J, Ribeiro do Valle J (eds): *Atualização terapêutica*. Manual prático de diagnóstico e tratamento. Ed 17. São Paulo, Editora Artes Médicas, 1995, pp 732-4.
35. TINDALL GT, McLANAHAN CS: Hyperfunctional pituitary tumors: pre-and postoperative management considerations. *Clin Neurosurg* 27:48-82, 1980.
36. TINDALL GT, BARROW DL: Tumors of the sellar and parasellar area in adults. In Youmans JR (ed): *Neurological surgery*. Ed 2. Philadelphia, Saunders, 1990, vol 5, cap 119, pp 3447-98.
37. TINDALL GT, McLANAHAN CS: Hyperfunctional pituitary tumors: pre-and postoperative management considerations. *Clin Neurosurg* 27:48-82, 1980.
38. TURNER HE, WASS JHA: Modern approaches to treating acromegaly. *QJ Med* 93:1-6, 2000.
39. VILAR L, NAVES L, FREITAS MC, OLIVEIRA Jr S, LYRA R: Eficácia da cabergolina no tratamento da acromegalia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 46:269-74, 2002.
40. WEISS MH: Acromegaly: selection parameters and operative results. *Clin Neurosurg* 27:31-7, 1980.
41. WILSON CB: A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona Lecture. *J Neurosurg* 61:814-33, 1984.
42. WOLPERT SM: The radiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:553-84, 1987.

Original recebido em junho de 2004

Aceito para publicação em novembro de 2004

Endereço para correspondência:

Nazareno Pearce Brito

Hospital São Marcos

Rua Olavo Bilac, 2300

CEP 64001-280 – Teresina, PI