



Acromegalia: uma análise dos impactos em regulações neuroendócrinas

Ana Cecília Alvarenga Queiroz ¹, Karen Jacyara Campos ¹, Paulo Henrique da Silva Duarte ², Janaína do Vale Lopes ³, Lucas Raphael Scuissato Silva ³.

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

A acromegalia é um distúrbio endócrino crônico caracterizado pelo aumento progressivo dos tecidos devido à hipersecreção do hormônio do crescimento (GH) após o fechamento das epífises ósseas, resultando em características fenotípicas distintas, como prognatismo mandibular, acromegalia das extremidades, bossa frontal proeminente, alterações na voz, entre outras manifestações. Sendo assim, é importante avaliar como os processos neuroendócrinos estão relacionados com o desenvolvimento da acromegalia, a fim de estabelecer um entendimento claro sobre como os processos de tratamento são desenvolvidos. A revisão sistemática realizada nos últimos 10 anos analisou os mecanismos neuroendócrinos no manejo da doença, com critérios de inclusão específicos e pesquisa em diversas bases de dados. Dos 31 resultados iniciais, 6 estudos foram selecionados, evidenciando a relevância dos tratamentos utilizados e suas respostas. Os achados ressaltam a necessidade de compreender as características moleculares da acromegalia para direcionar estratégias terapêuticas mais eficazes, visando a normalização dos níveis de GH e IGF-1 para controlar os sintomas e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes afetados por esse distúrbio endócrino. Portanto, novos estudos são essenciais para elucidar melhor esses mecanismos e orientar estratégias terapêuticas mais precisas e eficazes para pacientes com acromegalia.

Palavras-chave: Acromegalia; Neuroendocrinologia; Fatores de risco.

Acromegaly: an analysis of the impacts on neuroendocrine regulations

ABSTRACT

Acromegaly is a chronic endocrine disorder characterized by the progressive increase in tissues due to the hypersecretion of growth hormone (GH) after the closure of the bony epiphyses, resulting in distinct phenotypic characteristics, such as mandibular prognathism, acromegaly of the extremities, prominent frontal bossing, changes in voice, among other manifestations. Therefore, it is important to evaluate how neuroendocrine processes are related to the development of acromegaly, in order to establish a clear understanding of how treatment processes are developed. The systematic review carried out over the last 10 years analyzed the neuroendocrine mechanisms in the management of the disease, with specific inclusion criteria and research in several databases. Of the 31 initial results, 6 studies were selected, highlighting the relevance of the treatments used and their responses. The findings highlight the need to understand the molecular characteristics of acromegaly to direct more effective therapeutic strategies, aiming to normalize GH and IGF-1 levels to control symptoms and improve clinical outcomes for patients affected by this endocrine disorder. Therefore, new studies are essential to better elucidate these mechanisms and guide more precise and effective therapeutic strategies for patients with acromegaly.

Keywords: Acromegaly; Neuroendocrinology; Risk factors.

Instituição afiliada – ¹UNIFIPMOC; ²UFOP; ³FESAR.

Dados da publicação: Artigo recebido em 30 de Abril e publicado em 20 de Junho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p1469-1480>

Autor correspondente: Lucas Oliveira Nepomuceno de Alcântara nepomucenolucas@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A acromegalia é um distúrbio endócrino crônico caracterizado pelo aumento progressivo dos tecidos devido à hipersecreção do hormônio do crescimento (GH) após o fechamento das epífises ósseas, resultando em características fenotípicas distintas, como prognatismo mandibular, acromegalia das extremidades, bossa frontal proeminente, alterações na voz, entre outras manifestações. Essa condição requer diagnóstico precoce, tratamento multidisciplinar e monitoramento contínuo para otimizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes (Giustina et al., 2020).

As manifestações clínicas da acromegalia incluem características fenotípicas como prognatismo mandibular, acromegalia das extremidades, bossa frontal proeminente, alterações na voz, artrite hipertrófica, traços faciais grosseiros e outras manifestações decorrentes dos efeitos sistêmicos do excesso de GH. Esses sinais e sintomas resultam do crescimento excessivo dos tecidos devido à ação prolongada do GH, afetando múltiplos sistemas do organismo. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são essenciais para mitigar as complicações associadas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com acromegalia (Fleseriu et al., 2020).

O processo diagnóstico da acromegalia envolve a avaliação clínica e bioquímica dos pacientes. A triagem inicial é frequentemente desencadeada pela presença de características fenotípicas típicas da acromegalia ou pela identificação de distúrbios associados, como apneia do sono, hipertensão, artrite debilitante, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome do túnel do carpo (Patel et al., 2021).

A avaliação bioquímica geralmente se concentra na medição dos níveis de IGF-1, devido às flutuações diárias significativas nos níveis de GH. Um aumento nos níveis de IGF-1 é indicativo de excesso de GH, enquanto níveis normais de IGF-1 podem descartar a acromegalia. Em casos de resultados ambíguos de IGF-1, mas com suspeita clínica de acromegalia, um teste de supressão do GH pode ser realizado após a administração oral de uma carga de glicose para confirmar a presença de GH elevado (Labadzhyan, Melmed, 2022).

Além disso, a confirmação do diagnóstico de acromegalia requer a realização de estudos de imagem para localizar o tumor secretor de GH. O diagnóstico precoce e



preciso é fundamental para iniciar o tratamento adequado, reduzir a morbidade associada à acromegalia e melhorar os resultados clínicos a longo prazo (Bolanowski et al., 2022).

O tratamento da acromegalia envolve abordagens cirúrgicas e medicamentosas. A cirurgia é frequentemente considerada o principal tratamento para adenomas hipofisários secretores de GH, visando aliviar os sintomas associados à compressão local e melhorar a resposta ao tratamento médico subsequente, quando a cirurgia não é curativa (Gadelha et al., 2022).

As opções terapêuticas medicamentosas incluem análogos de somatostatina, agonistas de receptores de dopamina e antagonistas de receptores de GH. Os análogos de somatostatina, como o octreotide, são considerados a primeira linha de tratamento devido à sua eficácia clínica na supressão dos níveis de GH, IGF-1 e no controle do crescimento tumoral. Esses medicamentos requerem administração regular por injeções subcutâneas ou intramusculares, o que pode resultar em efeitos adversos e necessidade de acompanhamento médico frequente (Tritos, 2023).

Em casos em que a cirurgia não é viável ou em recidivas pós-cirúrgicas, a terapia médica é uma opção importante. O tratamento da acromegalia visa controlar os níveis de GH e IGF-1 para melhorar o prognóstico do paciente e gerenciar os sintomas associados à doença. A abordagem terapêutica deve ser individualizada, levando em consideração a resposta do paciente ao tratamento e a presença de comorbidades que possam influenciar a escolha da terapia mais adequada (Ramírez, 2020).

A acromegalia é um distúrbio endócrino crônico resultante da hipersecreção prolongada do hormônio do crescimento (GH) após o fechamento das epífises ósseas. A principal causa da acromegalia é a presença de um adenoma hipofisário secretor de GH, que estimula a produção excessiva desse hormônio (Brunetti et al., 2022).

O excesso de GH leva à estimulação dos tecidos-alvo, resultando em uma série de manifestações clínicas características da acromegalia. O GH estimula a produção hepática de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), que desempenha um papel crucial no crescimento e na proliferação celular. O aumento dos níveis de IGF-1 contribui para o crescimento excessivo dos tecidos, levando às características fenotípicas da acromegalia, como acromegalia das extremidades, prognatismo

mandibular, alterações faciais e outras manifestações sistêmicas (Glica et al., 2023).

Além disso, o excesso de GH e IGF-1 pode levar a complicações metabólicas, como resistência à insulina, diabetes mellitus, dislipidemia e aumento do risco cardiovascular. A acromegalia também está associada a distúrbios respiratórios, distúrbios do sono, artrite hipertrófica, alterações na função cardíaca e outras comorbidades que impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Zhao et al., 2023).

Os mecanismos neuroendócrinos da acromegalia envolvem uma disfunção no eixo hipotálamo-hipofisário, resultando em uma hipersecreção crônica de hormônio do crescimento (GH) pela hipófise anterior. Essa hipersecreção de GH é frequentemente desencadeada pela presença de um adenoma hipofisário secretor de GH, que não responde adequadamente aos mecanismos de regulação fisiológica (Inacio et al., 2022).

No estado normal, a liberação de GH é regulada por um complexo sistema de feedback negativo envolvendo o hipotálamo, a hipófise e o fígado. O hipotálamo secreta o hormônio liberador de GH (GHRH), que estimula a hipófise a liberar GH, enquanto o hormônio inibitório somatostatina atua para inibir a secreção de GH. O GH, por sua vez, estimula a produção hepática de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), que exerce efeitos metabólicos e de crescimento nos tecidos-alvo (Gadelha et al., 2022).

Na acromegalia, ocorre uma ruptura nesse sistema de regulação, levando a uma produção excessiva e inadequadamente regulada de GH. O adenoma hipofisário secreta GH de forma autônoma, ignorando os sinais de feedback negativo, resultando em níveis elevados e persistentes de GH circulante. Esse desequilíbrio hormonal leva ao aumento da produção de IGF-1, que desempenha um papel central nas manifestações clínicas e fisiopatológicas da acromegalia, incluindo o crescimento excessivo dos tecidos e as complicações metabólicas associadas (Fleseriu et al., 2020).

O entendimento dos mecanismos neuroendócrinos subjacentes à acromegalia é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas à normalização dos níveis de GH e IGF-1, visando controlar os sintomas da doença e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes afetados por esse distúrbio endócrino (Giustina et al., 2020).

Sendo assim, é importante avaliar como os processos neuroendócrinos estão relacionados com o desenvolvimento da acromegalia, a fim de estabelecer um entendimento claro sobre como os processos de tratamento são desenvolvidos.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura focada em artigos publicados nos últimos 10 anos, abordando o entendimento dos mecanismos neuroendócrinos no processo do manejo da acromegalia. A coleta de dados foi realizada através de uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, utilizando os descritores em ciências da saúde (DeCS) "Acromegalia" e "Mecanismos neuroendócrinos".

Foram estabelecidos critérios de inclusão específicos para esta revisão sistemática, abrangendo artigos realizados com seres humanos e publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos com período de publicação anterior ao mencionado, duplicatas e aqueles que não abordaram os tratamentos discutidos neste artigo.

A pesquisa resultou em 31 resultados, todos os quais tiveram seus resumos revisados. Após essa triagem inicial, que resultou na exclusão de 20 artigos, procedeu-se à leitura completa dos artigos selecionados, resultando na escolha de 6 estudos que abordavam o objetivo principal da análise, ou seja, o entendimento dos mecanismos neuroendócrinos no processo do manejo da acromegalia.

Assim, durante a pesquisa, foram analisados os tratamentos utilizados, bem como a resposta obtida, e quais artigos apresentaram melhores resultados quando comparados, considerando-se eficazes aqueles que contribuíram para o entendimento dos mecanismos neuroendócrinos no processo do manejo da acromegalia.

RESULTADOS

Os artigos recentes têm sido conduzidos para o entendimento dos mecanismos neuroendócrinos no processo do manejo da acromegalia. O objetivo é melhorar o processo de manejo com base no entendimento dos mecanismos neuroendócrinos.

Saksis et al. conduziu um estudo que investigou os efeitos da terapia com análogos da somatostatina (SSA) e agonistas da dopamina (DA) em tecido de

somatotropinomas pituitários. Utilizando análise transcriptômica em tecidos tumorais de doze pacientes, metade tratada com SSA/DA e metade sem tratamento prévio, identificamos 34 genes diferencialmente expressos (DEGs) positivamente regulados e seis negativamente regulados pelo tratamento. Entre os DEGs negativamente regulados estavam MUC16, MACC1 e GRHL2, associados à tumorigênese, cuja expressão foi significativamente reduzida sob tratamento com SSA/DA. Estudos funcionais em células GH3 corroboraram esses achados. Análises de interações proteína-proteína e vias metabólicas revelaram um papel significativo da matriz extracelular, especialmente na regulação do colágeno, nos efeitos antiproliferativos observados. Esses resultados destacam que o tratamento com SSA/DA pode modular a expressão gênica em somatotropinomas, sugerindo um mecanismo supressor tumoral através da remodelação da matriz extracelular e da regulação de genes-chave envolvidos na progressão tumoral.

Shlomo et al. realizou um estudo que investigou os mecanismos genéticos subjacentes ao crescimento de adenomas hipofisários, focando em alterações no número de cópias somáticas (SCNA) como marcadores principais em adenomas secretores de hormônios. Utilizando sequenciamento completo do exoma em 159 adenomas, identificou-se que SCNA, em vez de mutações pontuais, estão associados aos fenótipos específicos de adenomas, como os somatotróficos secretores de hormônio do crescimento (GH). Observou-se que vias de reparo de danos ao DNA, como a anemia de Fanconi e a via do cAMP, são frequentemente afetadas por SCNAs em adenomas GH. Estudos em culturas celulares e modelos animais demonstraram que a estimulação do cAMP aumenta a produção de GH e induz danos ao DNA, medida pela fosforilação de H2AX e ensaios cometa. Além disso, o tratamento com octreotida, um inibidor do cAMP via receptor de somatostatina, reverteu esses efeitos. Esses achados sugerem uma ligação entre hipersecreção hormonal, SCNA e instabilidade genômica em adenomas hipofisários, proporcionando insights importantes para estratégias de tratamento direcionadas.

Rodriguez, Frost e Schonbrunn investigaram o mecanismo de ação do SOM230, um análogo da somatostatina utilizado no tratamento da acromegalia resistente. O SOM230 demonstrou suprimir a produção de AMPc de maneira dependente de Gai, similar aos agonistas tradicionais do receptor de somatostatina 2A (Sstr2A). No entanto,

ao contrário dos agonistas convencionais, não induziu a internalização do receptor Sstr2A nem provocou hiperpolarização da membrana, mecanismo crucial na supressão da secreção de GH. Surpreendentemente, o SOM230 inibiu a capacidade dos análogos convencionais de somatostatina de regular o potencial de membrana, mas ainda assim conseguiu suprimir a acumulação intracelular de cálcio (Ca^{2+}) de uma maneira dependente de $G\beta\gamma$. Estes resultados indicam que o SOM230 exibe um forte viés agonista na regulação das vias de sinalização downstream do Sstr2A, influenciando significativamente a secreção de GH em células tumorais somatotróficas hipofisárias.

Chin et al, desenvolveu um estudo que teve base na Sociedade Endócrina Coreana (KES), a qual publicou diretrizes atualizadas em 2017 sobre o uso de análogos da somatostatina no tratamento da acromegalia, em resposta ao aumento significativo de casos e estudos sobre a condição desde 2011. Esta declaração de posição foi formulada após revisão extensiva da literatura e discussões entre especialistas, incluindo o Grupo Coreano de Estudos Neuroendócrinos, para abordar características, indicações, doses, intervalos de administração (incluindo intervalos estendidos para lanreotida autogel), troca de medicamentos e uso pré-operatório dos análogos. A abordagem recomendada baseia-se em consenso quando a evidência clínica é limitada, utilizando votação entre especialistas para resolver discrepâncias.

Castro et al. desenvolveu um artigo que revisou os mecanismos moleculares e as características clínicas dos adenomas hipofisários secretantes de prolactina (PRL) e hormônio do crescimento (GH). Ambos os hormônios são regulados por vias de sinalização semelhantes, fundamentais para o crescimento celular e a secreção hormonal. PitNETs lactotróficos e somatotróficos são derivados da linhagem Pit-1, enquanto os mammosomatotróficos e plurihormonais surgem de células unipotentes Pit-1. Por outro lado, os PitNETs mistos somatotrófico-lactotróficos são compostos por duas populações celulares distintas. A revisão destaca lacunas na compreensão das características morfológicas que distinguem tumores indolentes de agressivos, assim como a falta de parâmetros prognósticos confiáveis. O artigo também aborda novas pesquisas sobre vias de sinalização e aspectos clínicos desses tumores, visando integrar descobertas básicas com aplicações clínicas.

Suda et al. realizou um estudo que investigou a prevalência da acromegalia em



pacientes hospitalizados com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sugerindo que a condição pode ser mais comum do que o previamente estimado. Foram recrutados 327 pacientes com DM2, dos quais aqueles com níveis elevados de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) foram submetidos a testes adicionais. Cinco pacientes apresentaram elevação de IGF-1 e foram submetidos a ressonância magnética hipofisária, revelando adenomas em dois casos. Ambos os pacientes foram diagnosticados com acromegalia, exibindo características leves da doença. Surpreendentemente, ambos também apresentaram macroangiopatia grave, mas sem microangiopatia. A prevalência estimada de acromegalia nesta população foi de 0,6%, indicando uma possível subestimação anterior da condição. Este estudo destaca a importância do rastreamento de acromegalia em pacientes com DM2, especialmente pela medição dos níveis séricos de IGF-1, embora sejam necessários estudos prospectivos maiores para confirmar esses achados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, os estudos revisados fornecem insights valiosos sobre os mecanismos neuroendócrinos subjacentes ao manejo da acromegalia. A terapia com análogos da somatostatina (SSA) e agonistas da dopamina (DA) demonstrou modulação significativa da expressão gênica em somatotropinomas, sugerindo efeitos supressores tumorais através da regulação de genes como MUC16, MACC1 e GRHL2. Além disso, a investigação de alterações genéticas, como as mudanças no número de cópias somáticas (SCNA) em adenomas hipofisários, revelou associações com vias de reparo de danos ao DNA e hipersecreção hormonal, destacando novos alvos potenciais para tratamentos direcionados.

O SOM230, por sua vez, exibiu um perfil agonista distinto na regulação do GH, influenciando a secreção hormonal sem induzir os efeitos tradicionais de agonistas do receptor Sstr2A. Apesar desses avanços, lacunas significativas permanecem na compreensão das características moleculares que distinguem adenomas hipofisários benignos de agressivos, bem como na falta de marcadores prognósticos confiáveis. Portanto, novos estudos são essenciais para elucidar melhor esses mecanismos e orientar estratégias terapêuticas mais precisas e eficazes para pacientes com acromegalia.



REFERÊNCIAS

BOLANOWSKI, M. et al. Acromegaly: Clinical Care in Central and Eastern Europe, Israel, and Kazakhstan. *Frontiers in endocrinology*, v. 13, 2022.

BRUNETTI, A. et al. Clinical Management of Acromegaly: Therapeutic Frontiers and New Perspectives for Somatostatin Receptor Ligands (SRLs). *Medicina*, v. 58, n. 6, p. 794–794, 2022.

CASTRO, M. A. et al. Prolactin and Growth Hormone Signaling and Interlink Focused on the Mammosomatotroph Paradigm: A Comprehensive Review of the Literature. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 18, p. 14002–14002, 2023.

CHIN, S. O. et al. Medical Treatment with Somatostatin Analogues in Acromegaly: Position Statement. *Endocrinology and metabolism*, v. 34, n. 1, p. 53–53, 2019.

GADELHA, M. R. et al. ACROBAT Edge: Safety and Efficacy of Switching Injected SRLs to Oral Paltusotine in Patients With Acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism/Journal of clinical endocrinology & metabolism*, v. 108, n. 5, p. e148–e159, 2022.

GIUSTINA, A. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, v. 21, n. 4, p. 667–678, 2020.

GLIGA, M. C. et al. Immunohistochemical evaluation of biomarkers with predictive role in acromegaly: a literature review. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, v. 64, n. 1, p. 25–33, 2023.

INACIO, I. et al. Characteristics and treatment outcomes of micromegaly – acromegaly with apparently normal basal GH: A retrospective study and literature review. *Endocrine regulations*, v. 56, n. 2, p. 87–94, 2022.

FLESERIU, M. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*, v. 24, n. 1, p. 1–13, 2020.



LABADZHYAN, A.; MELMED, S. Molecular targets in acromegaly. *Frontiers in endocrinology*, v. 13, 2022.

PATEL, G. S. et al. Acromegaly and the Colon: Scoping Beyond the Pituitary. *Curēus*, 2021.

RAMÍREZ, L. C. H. Potential markers of disease behavior in acromegaly and gigantism. *Expert review of endocrinology & metabolism*, v. 15, n. 3, p. 171–183, 2020.

RODRIGUEZ, M.; FROST, J. A.; SCHONBRUNN, A. Real-Time Signaling Assays Demonstrate Somatostatin Agonist Bias for Ion Channel Regulation in Somatotroph Tumor Cells. *Journal of the Endocrine Society*, v. 2, n. 7, p. 779–793, 2018.

SAKSIS, R. et al. Medication for Acromegaly Reduces Expression of MUC16, MACC1 and GRHL2 in Pituitary Neuroendocrine Tumour Tissue. *Frontiers in oncology*, v. 10, 2021.

SHLOMO, A. B. et al. DNA damage and growth hormone hypersecretion in pituitary somatotroph adenomas. *The Journal of clinical investigation/The journal of clinical investigation*, v. 130, n. 11, p. 5738–5755, 2020.

SUDA, K. et al. The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Endocrine journal*, v. 62, n. 1, p. 53–59, 2015.

TRITOS, N. A. Editorial: Personalized management of acromegaly. *Frontiers in endocrinology*, v. 14, 2023.

ZHAO, J. et al. Prospect of acromegaly therapy: molecular mechanism of clinical drugs octreotide and paltusotine. *Nature communications*, v. 14, n. 1, 2023.