



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

KARLA BORGES DANIEL

CORRELAÇÃO ENTRE A CAPTAÇÃO DE ^{68}GA -DOTATATO NA REGIÃO
HIPOFISÁRIA E A RESPOSTA AOS ANÁLOGOS DE SOMATOSTINA NA
ACROMEGALIA.

CAMPINAS

2020

KARLA BORGES DANIEL

CORRELAÇÃO ENTRE A CAPTAÇÃO DE ^{68}GA -DOTATATO NA REGIÃO
HIPOFISÁRIA E A RESPOSTA AOS ANÁLOGOS DE SOMATOSTINA NA
ACROMEGALIA.

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção de título de Mestra em Ciências na Área de Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes
Co-orientador: Prof. Dr. Allan de Oliveira Santos

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À
VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA KARLA BORGES DANIEL E
ORIENTADA PELO PROF. DR. HERALDO
MENDES GARMES

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

D221c Daniel, Karla Borges, 1987-
Correlação entre a captação de ^{68}Ga -DOTATATO na região hipofisária e a resposta aos análogos de somatostatina na acromegalia / Karla Borges Daniel. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Heraldo Mendes Garmes.
Coorientador: Allan de Oliveira Santos.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Acromegalia. 2. ^{68}Ga -DOTATATO. 3. Somatostatina - Análogos e derivados. I. Garmes, Heraldo Mendes. II. Santos, Allan de Oliveira, 1971--. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Correlation between the ^{68}Ga -DOTATATE uptake at the pituitary region and the response to somatostatin analogues in acromegaly

Palavras-chave em inglês:

Acromegaly

^{68}Ga -DOTATATE

Somatostatina, Analogs and derivatives

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Heraldo Mendes Garmes [Orientador]

Marcos Antônio Tambascia

Mauro Antonio Czepielewski

Data de defesa: 31-01-2020

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-4247-5819>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9145166696445800>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

KARLA BORGES DANIEL

ORIENTADOR: PROF. DR. HERALDO MENDES GARMES

COORIENTADOR: PROF. DR. ALLAN DE OLIVEIRA SANTOS

MEMBROS:

1. PROF. DR. HERALDO MENDES GARMES

2. PROF. DR. MARCOS ANTÔNIO TAMBASCIA

3. PROF. DR. MAURO ANTONIO CZEPIELEWSKI

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 31/01/2020

Dedico esta dissertação aos meus pais, Marci e Antônio João.
Ao meu irmão, Paulo Márcio, e a minha cunhada Fernanda, por me darem o meu presente
mais valioso, meu sobrinho João Lucas, que enche meu coração de amor.
Aos meus avôs, Yolanda e Oswaldo, sempre presentes na minha trajetória.

AGRADECIMENTOS

Minha gratidão a todos os professores do serviço de endocrinologia e metabologia da UNICAMP por me receberem de braços abertos desde o primeiro dia de residência médica e por terem contribuído imensamente para minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes, meu orientador, que contribui de maneira generosa e humilde para o refinamento do meu conhecimento em neuroendocrinologia. Minha gratidão por permitir, ao longo desses dois anos, a minha participação nas discussões no ambulatório de endocrinologia geral.

Agradeço ao Prof. Dr. Allan de Oliveira Santos por coorientar meu projeto e me auxiliar no mundo da medicina nuclear, à Vânia, funcionária do serviço de medicina nuclear pela prontidão nos agendamentos dos exames de PET/CT e à residente Rebeca pela disposição em me auxiliar nos laudos dos exames.

Minha profunda gratidão aos meus queridos amigos, Adriana Fiore e Caio Fiore, por estarem sempre ao meu lado, seja nos momentos bons quanto nos ruins. Eles são meus anjos e a minha família em Campinas.

Meu agradecimento especial à Marília, minha companheira de pós-graduação, que se tornou uma grande amiga. Dividimos vitórias, decepções, contratemplos, momentos de alegrias e preocupações, mas acima de tudo nos apoiamos e nos ajudamos em toda a trajetória do mestrado. Realmente, essa jornada foi muito mais leve ao seu lado.

À minha querida madrinha Dorinha, por ser meu maior exemplo de médica e ser humano desde a minha infância.

Por fim, minha eterna gratidão aos meus pais, Marci e Antônio João, por sempre apoiarem meus sonhos, mesmo que estes lhes causem preocupações. Muito obrigada por confiarem em mim e por me permitirem traçar meu próprio caminho a minha maneira.

RESUMO

Acromegalia é uma doença crônica causada pela hipersecreção do hormônio do crescimento (GH), que estimula a produção de IGF-1 pelas células hepáticas e tecidos sistêmicos, sendo a principal etiologia o somatotropinoma hipofisário. O excesso de GH e IGF-1 está associado a uma série de comorbidades e ao aumento da mortalidade. O tratamento de primeira linha da doença é a ressecção transesfenoidal do adenoma hipofisário secretor de GH, porém, pela prevalência aumentada de macroadenomas ao diagnóstico, muitos pacientes, cerca de 50%, necessitam de tratamento medicamentoso adjuvante e a primeira escolha é o análogo de somatostatina (SSA), que suprime a secreção de GH pelos somatotrofos por meio de sua ligação ao receptor SSTR2. No entanto, cerca de 50% dos pacientes são parcialmente ou totalmente resistentes aos análogos de somatostatina e, portanto, a busca por fatores preditivos de resposta ao medicamento é de relevante valia para individualizar o tratamento medicamentoso. Diante do cenário de emergência do ^{68}Ga -DOTATATO PET/CT como método padrão ouro no diagnóstico e seguimento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, que também expressam SSTR, nosso objetivo específico foi avaliar se a captação (SUV max) do radiofármaco na região hipofisária de pacientes com o diagnóstico de acromegalia em uso de SSA seria útil como preditor de resposta ao medicamento. Para tanto, foram recrutados 15 pacientes com acromegalia em uso de SSA há pelo menos 6 meses, acompanhados no serviço de endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, que foram submetidos ao ^{68}Ga -DOTATATO PET/CT no serviço de medicina nuclear. Os pacientes foram divididos em um grupo com resposta completa ao SSA (n = 5), definida como GH < 1 µg/L e IGF-1 na faixa de normalidade para sexo e idade, e um grupo que não atingiu tal critério (n = 10). Como resultado, não encontramos maior SUV max no grupo com resposta completa (p = 0.0576), porém evidenciamos uma relação inversa significativa entre valores de GH pós uso de SSA e o SUV max na região da sela túrcica, possivelmente refletindo a maior expressão tumoral de SSTR2 nos pacientes que respondem ao tratamento. Em relação a outras variáveis, como sexo, idade, níveis de GH e IGF-1, intensidade de sinal em T2 na RNM não encontramos associação com a resposta aos SSA. Dessa forma, após essa avaliação inicial, concluímos que o ^{68}Ga -DOTATATO PET/CT deve ser, ainda, mais estudado para avaliar sua utilidade no seguimento de pacientes acromegálicos.

Palavras-chave: acromegalia; ^{68}Ga -DOTATATO; análogo de somatostatina.

ABSTRACT

Acromegaly is a chronic disease caused by growth hormone (GH) hypersecretion, which stimulates the production of IGF-1 by liver cells and systemic tissues, and the main cause is pituitary somatotropinoma. GH and IGF-1 excess is associated with many comorbidities and increased mortality. The first line treatment of the disease is the transsphenoidal resection of the GH-secreting pituitary adenoma. However, due to the increased prevalence of macroadenomas at diagnosis, many patients, about 50%, need adjuvant drug treatment and the first choice is the analogue of somatostatin (SSA), which suppresses GH secretion by somatotrophs by binding to the SSTR2 receptor. However, about 50% of patients are partially or totally resistant to somatostatin analogues, so the search for predictive factors of adequate response is of great value in individualizing drug treatment. Because of the emergence of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT as the gold standard method in the diagnosis and follow-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, which also express SSTR2, our specific objective was to evaluate whether radiopharmaceutical uptake (SUV max) in the pituitary region of patients with acromegaly diagnosis on SSA therapy would be useful as a predictor of drug response. For this, 15 acromegalic patients using SSA for at least 6 months were recruited at the endocrinology service of the Hospital de Clínicas of Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP and underwent ⁶⁸Ga-DOTATATE PET / CT at the nuclear medicine service. Patients were divided into a group with complete SSA response (n = 5), defined as GH <1 µg / L and IGF-1 in the normal range for gender and age, and a group that did not meet these criteria (n = 10). As a result, we did not find out a higher SUV max in the full-response group (p = 0.0576) to SSA, however we recognized a significant inverse relationship between postoperative GH values and the SUV max in the sella turcica, probably reflecting tumor SSTR2 expression. Regarding other variables, such as gender, age, T2 signal intensity on MRI, we found no association with the response to SSA. Thus, after this initial evaluation, ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT should be better studied to assess its usefulness in the follow-up of acromegalic patients.

Key words: acromegaly; ⁶⁸Ga-DOTATATE; Somatostatina, Analogs and derivatives.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - características clínicas dos pacientes estudados.....	22
Tabela 2 - perfil hormonal dos pacientes em uso de SSA estudados.....	24
Tabela 3 - coeficientes de correlação de Spearman entre SUV max e as demais variáveis numéricas.....	25
Tabela 4 - comparação entre SUV max e resposta bioquímica aos SSA.....	27
Tabela 5 – características dos pacientes sem tumor residual na última RNM. Pacientes em concordância com a tabela 1.....	28
Tabela 6 - correlação entre resposta bioquímica e variáveis quantitativas.....	28
Tabela 7 - correlação entre resposta bioquímica e variáveis categóricas.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIP	do inglês, <i>Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein</i>
BMN	Bócio Multinodular
cAMP	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
¹¹ C	Carbono-11
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
F	Sexo Feminino
¹⁸ F-FDG	Fluorodesoxiglicose-- ¹⁸ F
⁶⁸ Ga	Gálio-68
GH	do inglês, <i>Growth Hormone</i>
GHRH	do inglês, <i>Growth Hormone Releasing Hormone</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCTZ	Hidroclorotiazida
IGF-1	do inglês, <i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
¹¹¹ In	Índio-111
LSN	Limite superior da normalidade
mCi	Milicurie
mRNA	do inglês, <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NC	Nervo craniano
NET	Tumor neuroendócrino
PET/CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SAHOS	Síndrome da Apneia e Hipopneia do Sono
SSA	Análogo de somatostatina
SSTR	Receptor de somatostatina
SUV	do inglês, <i>Standardized Uptake Value</i>
SUV max	do inglês, <i>Standardized Uptake Value</i> máximo
VE	Ventrículo esquerdo
⁹⁰ Y	Ítrio-90

SUMÁRIO

1. Introdução	12
1.1 Epidemiologia	12
1.2 Manifestações clínicas	12
1.3 Comorbidades associadas	13
1.4 Mortalidade	14
1.5 Diagnóstico	15
1.6 Tratamento	15
1.7 Critérios de controle da doença	16
1.8 Preditores de resposta aos análogos de somatostatina	16
1.9 PET/CT com análogos de somatostatina radiomarcados	18
2. Objetivos	19
2.1 Objetivo específico	19
2.2 Objetivos gerais	20
3. Materiais e métodos	20
3.1 Desenho do estudo	20
3.2 Pacientes	20
3.3 ⁶⁸Ga-DOTATATO PET/CT	21
4. Análise estatística	21
5. Resultados	22
6. Discussão	29
7. Conclusão	35
8. Referências	36
9. Anexos	43

1. Introdução

O termo “acromegalia” foi utilizado pela primeira vez em 1886 por Pierre Marie para descrever uma condição caracterizada pelo crescimento somático exagerado. Posteriormente, Cushing, Davidoff e Bailey documentaram as características clínico-patológicas da doença. A partir de então, a acromegalia foi associada a um tumor hipofisário e, em 1900, foi evidenciado que esse tumor era composto por células eosinofílicas presentes na adenohipófise¹.

Acromegalia é uma doença crônica causada pela hipersecreção do hormônio do crescimento (GH), que estimula a produção de IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) pelas células hepáticas e tecidos sistêmicos. O excesso de GH e IGF-1 é responsável pelo crescimento somático, desenvolvimento de múltiplas comorbidades e alterações fenotípicas típicas. Mais de 95% dos casos de acromegalia são decorrentes de um adenoma hipofisário produtor de GH. Em cerca de 5% dos casos, a acromegalia é causada pelo aumento da secreção do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) por um tumor hipotalâmico ou neuroendócrino ou devido a secreção ectópica de GH².

1.1 Epidemiologia

A prevalência estimada da acromegalia é de 28-137 casos por milhão de habitantes. Estudos recentes mostram uma incidência global anual de 1,1 casos por 100000 indivíduos, maior do que relatada previamente. Esse aumento na incidência pode ser devido a uma maior suspeita clínica por endocrinologistas e outros especialistas que tratam as comorbidades acarretadas pela doença, além de melhores critérios e métodos para diagnóstico da doença³. A prevalência da acromegalia é semelhante entre os sexos feminino e masculino, com alguns estudos evidenciando discreto aumento no sexo masculino⁴. A média de idade ao diagnóstico é de 40-50 anos com uma média de atraso no diagnóstico de aproximadamente 10-11 anos^{3,5}.

1.2 Manifestações clínicas

A apresentação clínica da acromegalia costuma ser insidiosa e, em geral, o paciente e sua família não percebem as alterações fenotípicas relacionadas à doença. O período entre o início dos sintomas até o diagnóstico é variável com uma mediana de atraso diagnóstico de 4.5

a 5 anos, com alguns estudos relatando atraso de 15 e até 25 anos pelo lento desenvolvimento da doença ⁶. Aproximadamente, 40% dos diagnósticos de acromegalia são realizados por outros especialistas que não endocrinologistas, como clínicos gerais, oftalmologistas quando há alteração de campo visual, dentistas pela separação de dentes e prognatismo, reumatologistas pelas queixas articulares e pneumologistas durante investigação de Síndrome Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) ⁷.

As manifestações clínicas da acromegalia incluem as características relacionadas ao efeito somático do GH e IGF-1 nos tecidos, como, por exemplo, espessamento da pele e do tecido conjuntivo por aumento de glicosaminoglicanos, hiperidrose, oleosidade da pele, acantose nigricans e acrocordons, aumento de mãos e pés, visceromegalias como bócio tireoidiano, cardio, hepato e esplenomegalia. A fácies acromegálica caracteriza-se por macroglossia, aumento de lábios e nariz, bossa frontal, prognatismo e diastema ⁸. Devido ao efeito expansivo local do adenoma hipofisário, 60% dos pacientes manifestam cefaleia de forte intensidade que pode ter como etiologia o estiramento da dura-máter, a invasão dos seios cavernosos ou o acometimento do nervo trigêmeo ⁹. Pela maior prevalência de macroadenomas (> 10 mm) ao diagnóstico, aproximadamente, 80% dos casos, em muitos pacientes é frequente o comprometimento de campo visual por compressão do quiasma óptico¹⁰. A extensão do tumor para os seios cavernosos pode comprometer os nervos cranianos (NC) associados à motricidade ocular extrínseca: NC III (oculomotor), NC IV (troclear) e NC VI (abducente), além do ramo oftálmico (V1) e maxilar (V2) do NC V (trigêmeo) ⁸.

1.3 Comorbidades associadas

A doença cardiovascular é a comorbidade mais prevalente e uma importante causa de morte na acromegalia. A cardiomiopatia associada à doença caracteriza-se por hipertrofia biventricular, com predominância em ventrículo esquerdo (VE), com consequente disfunção diastólica. A valvopatia por deposição de colágeno e mucopolissacarídeos nos folhetos valvares e arritmias por consequência de fibrose intersticial e do desarranjo miofibrilar, também compõem a cardiomiopatia acromegálica ^{11,12}. A fisiopatologia da cardiomiopatia envolve a ação direta do GH e IGF-1 nos miócitos cardíacos associada à ação indireta de outros fatores como hipertensão, alteração no metabolismo da glicose e de lipídios ¹¹. A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) tem uma prevalência de 35% na acromegalia e é causada pela expansão do volume extracelular e aumento da resistência arterial periférica pela maior resposta à angiotensina ^{11,13}. Dados na literatura em relação à frequência de aterosclerose são conflitantes,

porém a aterosclerose deve ser lembrada, principalmente em pacientes com fatores de risco adicionais, como tabagismo, diabetes mellitus, entre outros ¹⁴.

As alterações anatômicas envolvendo os ossos e tecidos moles da região craniofacial e cervical são responsáveis pelo desenvolvimento da Síndrome da Apneia e Hipopneia do Sono (SAHOS) na acromegalia. Ainda como complicação do sistema respiratório, a alteração na função pulmonar pode ocorrer por aumento na distensibilidade e na redução da elasticidade pulmonar juntamente com as anormalidades musculares e na caixa torácica ¹¹.

Entre as doenças osteoarticulares, destaca-se a artropatia que está associada a dor e limitação funcional e acomete preferencialmente as grandes articulações. O excesso de GH e IGF-1 promove o crescimento da cartilagem articular e dos ligamentos periarticulares com consequente alteração mecânica da articulação com características de osteoartrose ⁷. Deformidades na coluna dorsal, como escoliose e cifose, também são frequentes. A fragilidade vertebral ocorre paradoxalmente a uma densidade mineral óssea normal devido ao aumento do turnover ósseo pela hipersecreção de GH e IGF-1, que gera mudanças na microarquitetura e qualidade óssea. Por essa razão, fraturas vertebrais são frequentes na acromegalia, com prevalência de 40% ^{15,16}.

Além de aumentar a produção hepática de glicose, o GH aumenta a lipólise e induz a resistência à insulina, tanto hepática quanto periférica, e, portanto, há uma maior predisposição para o desenvolvimento de intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) e dislipidemia ¹¹.

O GH e IGF-1 participam do processo de proliferação celular, apoptose e angiogênese, por isso parecem contribuir na tumorigênese. Por muito tempo acreditou-se em uma maior incidência de câncer colorretal e de tireoide nos acromegálicos, todavia, a literatura é inconsistente sobre o assunto e atualmente não há dados suficientes para afirmar que a frequência dessas neoplasias é maior na acromegalia ¹⁷.

1.4 Mortalidade

A hipersecreção de GH e IGF-1 está associada a uma maior taxa de mortalidade. Entretanto, o controle bioquímico da doença reduz esse indicador para valores semelhantes aos da população geral. Por essa razão, a introdução de medicamentos adjuvantes para o controle dos níveis de GH e IGF-1 levou a queda da mortalidade relacionada à doença na última década ¹⁸.

1.5 Diagnóstico

De acordo com a Endocrine Society, diante da suspeita clínica de acromegalia, o IGF-1 é o exame de triagem inicial, pois apresenta uma relação logarítmica linear com valores de GH com a vantagem de apresentar uma meia-vida mais longa, cerca de 15 horas, com níveis séricos mais estáveis. O teste confirmatório é realizado com a dosagem seriada de GH após sobrecarga de glicose. A ausência de supressão do GH para níveis menores do que 1 µg/L, em qualquer tempo do teste, confirma o diagnóstico de acromegalia².

A dosagem de GH randômica isolada não é recomendada devido à secreção episódica de GH tanto pela hipófise normal, quanto por tumores hipofisários¹⁹. Após a confirmação bioquímica da acromegalia, uma ressonância nuclear magnética (RNM) deve ser realizada para caracterização do tumor hipofisário e avaliação da sua relação com as estruturas adjacentes. Microadenomas, que representam 20% dos casos, se apresentam como uma lesão menor do que 10 mm, homogênea e discretamente hipointensa após a administração do gadolínio. Já os macroadenomas são tumores maiores do que 10 mm, com isointensidade em T1 e hiperintensidade após o contraste e representam 80% dos casos³.

1.6 Tratamento

A cirurgia transesfenoidal realizada por um neurocirurgião experiente é o tratamento de escolha para a acromegalia². A taxa de remissão pós-cirúrgica é de 75-90% para microadenomas e 10-20% para macroadenomas invasivos, sendo um fator preditivo positivo de remissão pós-cirúrgica um GH < 1 µg/L dentro de 72 horas no pós-operatório^{5,20}. O controle bioquímico da doença em longo prazo após a cirurgia é alcançado em menos de 65% dos pacientes, portanto o tratamento medicamentoso adjuvante deve ser instituído nos casos que não remitem após a ressecção cirúrgica²¹.

Os análogos de somatostatina (SSA) de primeira geração, octreotida e lanreotida, são recomendados como terapia de primeira linha em pacientes com doença persistente após o tratamento cirúrgico e naqueles com risco cirúrgico proibitivo³. Os SSA podem desacelerar o crescimento de tumores neuroendócrinos, através da sua atividade antitumoral provavelmente relacionada à ativação de receptores de somatostatina na superfície da célula tumoral, resultando em inibição do ciclo celular e apoptose. Podem, ainda, causar redução do tamanho tumoral em alguns pacientes por mecanismo desconhecido²⁰. Essas ações são mediadas pela

interação dos SSA com os receptores de somatostatina (SSTR), que são subdivididos em cinco subtipos (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 e SSTR5). Mais de 95% dos adenomas hipofisários produtores de GH expressam SSTR2, 85% SSTR5, 40% SSTR1 e SSTR3. O subtipo SSTR4 é quase indetectável^{22,23}. Os análogos de somatostatina apresentam afinidades diferentes para cada subtipo de receptor. O octreotide e o lanreotide se ligam preferencialmente ao SSTR2, seguido pelo SSTR5 e em menor grau ao SSTR3 e SSTR1. Já o pasireotide, um análogo de somatostatina de segunda geração, tem alta afinidade pelos subtipos SSTR1, SSTR2, SSTR3 e SSTR5²². Cerca de 50% dos pacientes são parcialmente ou totalmente resistentes aos análogos de somatostatina e a resistência tem correlação inversa a expressão de SSTR2 pelos tumores e parece estar associada a uma expressão heterogênea de subtipos de receptores²⁴.

Outras opções para o tratamento adjuvante da acromegalia são agonistas dopaminérgicos em pacientes com elevação discreta de IGF-1, de até 1,5 vezes acima do limite superior da normalidade, e GH, além do antagonista do receptor de GH, o pegvisomant²¹. A radioterapia estereotáxica ou convencional é reservada como terapia de terceira linha².

1.7 Critérios de controle da doença

O controle bioquímico da acromegalia é definido como GH basal $< 1 \mu\text{g/L}$ e normalização do IGF-1 para o sexo e idade². Valores discordantes de IGF-1 e GH podem ocorrer em até 30% dos pacientes com a maior parte dos casos apresentando níveis normais de GH e IGF-1 elevado. Não há consenso se esses casos devem ser considerados sem controle e se necessitam de tratamento²⁵. Um fator responsável seria a variabilidade de valores de GH e IGF-1 na dependência de ensaios laboratoriais, o que torna importante um método com tecnologia confiável para guiar decisões terapêuticas, além disso, o caráter pulsátil de liberação do GH, a idade, as comorbidades e as diferenças genéticas também podem induzir resultados discordantes^{21, 25}. Devido a essa dissociação entre IGF-1 e GH, alguns autores têm sugerido que valores de IGF-1 1.2 a 1.3 acima do limite superior da normalidade (LSN) seriam alvos aceitáveis no manejo da acromegalia²⁶.

1.8 Preditores de resposta aos análogos de somatostatina

Preditores de resposta ao tratamento com SSA na acromegalia são úteis, pois auxiliam na individualização do tratamento de acordo com características clínicas, laboratoriais

e de imagem, além de auxiliar no reconhecimento precoce dos não respondedores para readequar a terapia mais precocemente com o objetivo de alcançar o controle bioquímico.

Fatores clínicos preditores de melhor resposta aos SSA são sexo feminino, maior idade e menores valores séricos de IGF-1 e GH ao diagnóstico ²³.

A expressão de mRNA dos receptores SSTR2, a positividade de SSTR2 na imunohistoquímica e a densidade desses receptores na membrana celular correlacionam-se positivamente com a supressão do GH em resposta aos SSA^{27,28}. De fato, a expressão reduzida de SSTR2 tem um maior valor preditivo negativo para resposta ao tratamento com SSA, pois tumores que o expressam pobremente não respondem a essa classe de medicamento, já o contrário nem sempre é verdadeiro. Além disso, sabe-se que a baixa relação SSTR2/SSTR5 é um preditor de pior resposta aos análogos de somatostatina de primeira geração ²².

O Ki-67 é uma proteína nuclear marcadora de proliferação celular. Esse antígeno também se mostrou um preditor de controle da acromegalia com o uso de octreotide-LAR e de maneira independente da presença de SSTR2. Níveis elevados de Ki-67 estão associados a tumores maiores, mais agressivos e que respondem menos aos SSA²⁹.

Ao estudo histopatológico, o padrão de granulação do tumor correlaciona-se a resposta aos SSA. Tumores densamente granulados e com maior expressão de SSTR2, respondem melhor ao tratamento em comparação com tumores esparsamente granulados e com menor positividade para SSTR2 ^{23,30}. No entanto, todos os parâmetros histológicos apresentam a limitação de só poderem ser avaliados após a ressecção cirúrgica do adenoma hipofisário.

Os adenomas produtores de GH podem ser caracterizados na sequência T2 da RNM como iso, hipo ou hiperintensos. Essa classificação não é homogênea entre as publicações pelo referencial de comparação do sinal não ser um consenso. Uma proposta mais atual seria a comparação de sinal entre o tumor hipofisário e o parênquima hipofisário normal. Quando a hipófise não é visualizada, a comparação de sinal do adenoma deve ser feita com a substância cinzenta do lobo temporal, que apresenta uma intensidade de sinal semelhante ao tecido hipofisário ^{31,32}. Estudos apontam que a hipointensidade em T2 ao diagnóstico correlaciona-se com uma melhor resposta bioquímica e antitumoral aos SSA. Nesse sentido, um estudo multicêntrico evidenciou que adenomas hipointensos em T2 apresentaram melhor resposta a terapia primária com SSA, com uma mediana de queda do GH basal e do IGF-1 de 88% e 59%, respectivamente, além da redução tumoral de 38% em comparação a tumores iso e hiperintensos que reduziram menos de 10% do volume inicial ³³.

Em relação a marcadores moleculares, a redução da expressão de E-caderina evidencia uma pior resposta aos SSA. A E-caderina é uma molécula proteica de adesão celular,

localizada na membrana citoplasmática, que age como um supressor tumoral ³⁴. Venegas-Moreno e colaboradores realizaram imuno-histoquímica para E-caderina, utilizando anticorpo monoclonal de camundongo, em 55 adenomas produtores de GH, com antecedente de uso de SSA previamente a cirurgia e reintroduzido 3 meses por ausência de critérios de cura. Os tumores com imunorreatividade em mais de 50% das células para E-caderina eram menores em relação aqueles com menor expressão da molécula, sugerindo menor agressividade tumoral. Além disso, a perda de expressão de E-caderina na membrana celular associou-se a pior resposta aos SSA, mesmo em tumores com níveis elevados de SSTR2 ³⁵.

Sabe-se que a presença de mutação germinativa do gene supressor tumoral AIP (*Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*) caracteriza-se pelo aparecimento precoce de adenomas hipofisários produtores de GH, prolactina ou GH e prolactina de comportamento agressivo e resistentes aos SSA. Somatotropinomas esporádicos com baixa expressão da proteína AIP, sem mutação gênica, demonstram maior invasividade ³⁶. Estudos recentes em camundongos e humanos demonstram que o AIP é essencial para manter baixos níveis intracelulares de cAMP nos somatotrofos normais e a deficiência dessa proteína causa um acúmulo de cAMP com desvio da cascata de sinalização intracelular para proliferação celular em detrimento da apoptose. O AIP age como um mediador da ativação do SSTR pelos SSA e é considerado preditor de resposta ao tratamento ³⁷.

Estudos prévios apontaram a captação tumoral na cintilografia com ¹¹¹In-pentetreotide, também conhecida pelo nome comercial do radiofármaco, Octreoscan®, como preditora de queda maior do que 50% dos valores de GH com SSA em pacientes não submetidos ao tratamento cirúrgico da acromegalia. Porém, o Octreoscan não foi incorporado à prática clínica na acromegalia ^{38,39}.

1.9 PET/CT com análogos de somatostatina radiomarcados

Imagens de medicina nuclear são úteis para caracterizar anatômica e fisiologicamente tecidos saudáveis e neoplásicos. Para essa modalidade de estudo são utilizados radiofármacos, que se acumulam em diversos tecidos e liberam energia radioativa que é detectada por aparelhos especiais com o objetivo de diagnosticar, localizar e tratar diversas doenças ⁴⁰.

A imagem funcional utilizando análogos de somatostatina radiomarcados tem despontado como modalidade diagnóstica e de seguimento de tumores neuroendócrinos (NETs) bem diferenciados, já que estes expressam receptores de somatostatina ⁴¹. O ⁶⁸Ga-DOTATATO

(DOTA-DPhe,1 Tyr3-octreotide (DOTATATE), análogo de somatostatina, marcado com ^{68}Ga) tem alta afinidade por SSTR2 e, por ser rapidamente clareado de órgãos não alvo, é um bom radiotraçador para o estudo funcional de NETs ⁴². A captação é expressa em SUV (*standardized uptake value*) máximo (SUV max).

Em relação aos tumores hipofisários, existem poucos relatos do uso de imagem funcional. O PET/CT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons) com ^{68}Ga -DOTA-TOC foi utilizado como método para confirmar a recorrência de um adenoma hipofisário produtor de TSH no contexto de sela vazia ⁴³. Um grupo comparou a captação de ^{68}Ga -DOTATATO em relação a de ^{18}F -FDG para auxiliar a diferenciação entre adenoma hipofisário residual do tecido hipofisário normal remanescente após abordagem transesfenoidal. Evidenciou-se que 33 de 34 adenomas residuais apresentaram maior captação de ^{18}F -FDG em comparação ao ^{68}Ga -DOTATATO, enquanto este apresentou maior captação no parênquima hipofisário normal ⁴⁴. O ^{68}Ga -DOTATATO PET/CT também já foi utilizado para avaliação de carcinoma de hipófise e pela menor captação desse traçador em relação ao ^{18}F -FDG (SUV 4.4 x 33, respectivamente), corroborando uma maior agressividade tumoral, excluiu-se a terapia alvo com radioisótopos baseados em análogos de somatostatina ⁴⁵. Waligórska-Stachura et al. relataram o caso de um paciente com o diagnóstico de acromegalia, que foi submetido a ressecção transesfenoidal do adenoma, seguido do uso de análogos de somatostatina sem sucesso no controle bioquímico e do volume tumoral. Pela captação positiva no ^{68}Ga -DOTATATO PET/CT, o paciente foi tratado com uma dose total de 400 mCi of $^{90\text{Y}}$ -DOTATATO (100 mCi a cada 3 meses) com obtenção de controle bioquímico parcial e regressão parcial do tumor ⁴⁶.

Os dados de captação de ^{68}Ga -DOTATATO no contexto de um adenoma hipofisário devem ser interpretados com cautela, pois a hipófise normalmente apresenta captação fisiológica do radiotraçador ^{47,48}.

Não há dados na literatura até o momento avaliando o uso do ^{68}Ga -DOTATATO PET/CT em pacientes com acromegalia para correlacionar a captação do radiofármaco com a resposta aos análogos de somatostatina.

2. Objetivos

1. Objetivo Específico: avaliar a captação do ^{68}Ga -DOTATATO (SUV max) e relacionar com a resposta ao tratamento com análogos de somatostatina em pacientes com acromegalia.

2. Objetivos gerais:
 - a. Avaliar se dados clínicos dos nossos pacientes são preditores de resposta à terapia medicamentosa com SSA.
 - b. Avaliar se dados bioquímicos dos nossos pacientes são preditores de resposta à terapia medicamentosa com SSA.
 - c. Avaliar se dados da RNM dos nossos pacientes são preditores de resposta à terapia medicamentosa com SSA.

3. Materiais e métodos

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal que avaliou pacientes com diagnóstico já estabelecido de acromegalia em tratamento medicamentoso com SSA para controle da doença, em seguimento no ambulatório de Endocrinologia Geral da Disciplina de Endocrinologia em funcionamento no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

A avaliação foi realizada por intermédio da coleta de informações clínicas, laboratoriais e de RNM através de revisão de prontuários médicos, além da realização de ⁶⁸Ga-DOTATATO PET/CT para correlacionar a captação do radiofármaco na região da sela túrcica com a resposta bioquímica ao tratamento com SSA, considerada completa a associação de GH < 1 µg/L e IGF-1 dentro do valor de normalidade para sexo e idade, conforme diretrizes vigentes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em seres humanos sob número 70882317.4.0000.5404. (Anexo 1).

3.2 Pacientes

Foram selecionados 15 pacientes, maiores de 18 anos de idade, com o diagnóstico de acromegalia, em tratamento com lanreotida autogel ou octreotida LAR há pelo menos 6 meses. Os 15 primeiros pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para o estudo.

Foram excluídos os pacientes agudamente enfermos, portadores de doença renal crônica ou hepatopatia com o intuito de evitar fatores que interferissem nas dosagens de IGF-1 e GH, além da acromegalia com critérios de cura bioquímica após tratamento cirúrgico.

Foram coletados os seguintes dados durante revisão de prontuário:

1. Idade ao diagnóstico.
2. Informações sobre o tumor através da análise de RNM ao diagnóstico e atual: maior diâmetro do tumor, compressão de quiasma óptico, invasão de seios cavernosos, intensidade de sinal em T2.
3. Cirurgia de ressecção transesfenoidal prévia.
4. Análogo de somatostatina utilizado: octreotide LAR ou lanreotide autogel.
5. Tempo de uso do análogo de somatostatina.
6. Dados laboratoriais antes e pelo menos 6 meses após o uso de análogos de somatostatina: GH, porcentagem de queda de IGF-1 com o tratamento medicamentoso, relação entre IGF-1 com limite superior da normalidade (LSN), já que seu valor de referência varia de acordo com sexo e idade.
7. Presença de hipopituitarismo e hiperprolactinemia associados.

Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

3.3 ^{68}Ga DOTATATO PET/CT

As imagens de ^{68}Ga -DOTATATO PET/CT foram adquiridas utilizando um equipamento PET-CT de 16 canais (Biograph, True V: Siemens Healthcare Solutions). A aquisição das imagens teve início, aproximadamente, 45 minutos após a injeção endovenosa de 185 MBq (5 mCi) de ^{68}Ga -DOTATATO (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN). As imagens foram obtidas da raiz das coxas até a cabeça (6 a 7 posições de maca – bed positions) com 5 minutos/posição e foram reconstruídas de forma interativa. As imagens de tomografia computadorizada foram adquiridas com 130 kV, 15 mAs, com velocidade de rotação de 0,8 s 2 milímetros de espessura de corte. As doses do ^{68}Ga -DOTATATO foram doadas pelo IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares) por meio de convênio de cooperação técnica com o serviço de medicina nuclear. As imagens foram obtidas após 30 dias da última aplicação de octreotide-LAR ou lanreotide autogel conforme padronização. Os laudos foram realizados pelo mesmo médico.

4. Análise estatística

Para análise estatística foram utilizados os seguintes programas computacionais: The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4. SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo, máximo e mediana.

Para avaliar a relação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher. Para avaliar a relação entre variáveis categóricas e numéricas foram utilizados os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Para verificar a relação entre medidas numéricas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman ^{49,50}.

O nível de significância adotado para o estudo foi de 5%.

5. Resultados

Em relação às características da população estudada, a média de idade ao diagnóstico foi de 44.8 (DP \pm 13.0) e 80% (n = 12) dos pacientes eram do sexo feminino. As características de cada paciente estão especificadas na tabela 1.

Tabela 1 – características clínicas dos pacientes estudados.

Paciente	Idade ao diagnóstico	Sexo	Comorbidades	Medicamentos em uso
1	55	F	HAS Pré-diabetes Dislipidemia	Losartan Metformina Sinvastatina
2	23	F	Hipotireoidismo primário, Dislipidemia	Levotiroxina Atorvastatina
3	50	F	HAS DM2 Dislipidemia BMN atóxico Osteoartrose	Losartan Metildopa Metformina Sinvastatina
4	38	F	HAS Pré-diabetes	HCTZ
5	59	M	BMN tóxico DM2	Tapazol

			Osteoartrose	Metformina Gliclazida
6	49	M	HAS Pré-diabetes Estenose do canal medular BMN atóxico	HCTZ Enalapril Metformina Pregabalina
7	45	F	Hipotireoidismo primário Dislipidemia BMN atóxico Hemangiomas hepáticos	Levotiroxina Sinvastatina
8	20	F	Hipopituitarismo	Levotiroxina Prednisona Suprema
9	41	M	HAS Investigação de Hiperparatireoidismo TSHoma	Losartan Atenolol HCTZ
10	40	F	Dislipidemia Hipopituitarismo	Sinvastatina Prednisona Levotiroxina
11	38	F	HAS Osteoporose Depressão Colectomia segmentar (adenoma túbulo-viloso de alto grau)	Losartan Alendronato Carbonato de cálcio Clonazepam Trazodona Risperidona
12	37	F	Pênfigo foliáceo Osteopenia Pré diabetes BMN atóxico	Prednisona Carbonato de cálcio Colecalciferol
13	68	F	HAS Dislipidemia DM2 BMN atóxico DPOC Osteopenia Tabagismo	Losartan Sinvastatina Metformina Glibenclamida Beclometasona Colecalciferol
14	57	F	Carcinoma papilífero de tireoide HAS	Levotiroxina Losartan

			DM2 Osteoporose Pólipos colônicos Pólipos de vesícula biliar	Atenolol Nifedipino HCTZ Metformina Gliclazida Alendronato
15	52	F	Pré-diabetes Dislipidemia HAS Osteopenia	Metformina Atorvastatina HCTZ Losartan Colecalciferol

Fonte: Tabela elaborada pela pesquisadora Karla Borges Daniel.

Em relação às características tumorais, a média do maior diâmetro em milímetros (mm) do adenoma hipofisário ao diagnóstico foi de 26.1 (DP \pm 9.1). 53.3% (n = 8) e 26.7% (n = 4) dos tumores apresentavam, respectivamente, invasão de seios cavernosos e extensão supraselar com compressão do quiasma óptico na imagem de RNM inicial. Os adenomas foram classificados de acordo com a intensidade de sinal em T2 na RNM em hipointensos, isointensos e hiperintensos em 26.7% (n = 4), 46.7% (n = 7) e 26.7% (n = 4), respectivamente. A maioria dos pacientes, 73.3% (n = 11), foi submetida à ressecção transesfenoidal incompleta do tumor hipofisário em algum momento do seguimento. Para finalizar, a média do maior diâmetro do adenoma hipofisário na última RNM realizada pelos pacientes foi de 13 mm (DP \pm 11.8), sendo que 4 pacientes não apresentavam tumor residual identificável na imagem, apesar de atividade bioquímica da doença e da captação do ^{68}Ga -DOTATATO ao PET/CT.

A evolução do perfil de GH e IGF-1 está representada na tabela 2. A mediana e média de GH em $\mu\text{g/L}$ antes do tratamento com SSA foram de 13.1 (1.0 – 80) e 19.7 (DP \pm 22.8), com queda para 1.6 (0.1 – 50) e 6.0 (DP \pm 12.8), respectivamente, após pelo menos 6 meses de uso do medicamento. Apenas 33.3% (n = 5) dos pacientes obtiveram resposta bioquímica completa com SSA. Quanto ao SSA utilizado, o lanreotide autogel foi utilizado por 73.3% (n = 11) dos pacientes na dose de 120 mg e o octreotide-LAR por 26.7 (n = 4) nas doses de 20 ou 30 mg.

Tabela 2- perfil hormonal dos pacientes em uso de SSA estudados.

Variável	Valor em mediana	Valor em média
GH pré tratamento - $\mu\text{g/L}$	13.1 (1.0-80)	19.7 \pm 22.8
GH pós tratamento - $\mu\text{g/L}$	1.6 (0.1-50)	6.0 \pm 12.8

IGF-1 / LSN pré tratamento	2.3 (1.3-5.4)	2.5 ± 1.3
IGF-1 / LSN pós tratamento	1.3 (0.7-2.3)	1.3 ± 0.5
Porcentagem de queda do IGF-1 com uso de SSA	-49.3 (-75.4 a 11.3)	-42.1 ± 27.9

No que diz respeito à função hipofisária, apenas 2 (13.3%) pacientes apresentavam hipopituitarismo associado, 1 paciente apresentava tumor hipofisário misto produtor de GH e TSH confirmado pelo teste de estímulo com TRH (hormônio liberador de tireotrofina). 46.7% (n = 7) manifestaram hiperprolactinemia atribuída à compressão da haste hipofisária ao diagnóstico.

Em relação aos resultados de imagem do PET/CT, a mediana e a média de captação de ⁶⁸Ga-DOTATATO em SUV max foram de 12.2 (2.1 – 33.4) e 14.0 (DP ± 8.2), respectivamente. Não houve relação entre SUV max e sexo (p = 0.1296), intensidade de sinal em T2 (p = 0.8984), ressecção tumoral incompleta prévia (p = 0.9480) e SSA utilizado (p = 0.1704). A correlação entre o SUV max e as variáveis numéricas evidenciou uma correlação inversa, estatisticamente significativa (p = 0.0188), entre a captação no PET/CT e níveis de GH pós tratamento com SSA (tabela 3).

Tabela 3 – coeficientes de correlação de Spearman entre SUV max e as demais variáveis numéricas.

Variáveis	Coefficiente	Valor – p
Idade ao diagnóstico	-0.18231	0.5155
Maior diâmetro do tumor ao diagnóstico	-0.06637	0.8142
Maior diâmetro do tumor na última RNM	-0.33906	0.2164
GH pré SSA	-0.20902	0.4733
GH pós SSA	-0.59696	0.0188
IGF-1/LSN pré SSA	-0.36964	0.1933
IGF-1/LSN pós SSA	-0.27143	0.3278
Porcentagem de queda IGF-1 durante uso SSA	0.13407	0.6477
Tempo de uso de SSA	-0.24211	0.3846

Dentre os pacientes que apresentaram resposta bioquímica completa, houve uma tendência a maior captação de ^{68}Ga -DOTATATO na região hipofisária, com mediana de SUV max de 15.8 (11.9 – 33.4), em relação àqueles que não obtiveram o controle da acromegalia, com mediana de SUV max 11.2 (2.1 – 19.3) ($p = 0.0576$) (figuras 1 e 2). Quando realizada a correção do SUV max pelo tamanho do resíduo tumoral, utilizando a análise de variância (ANOVA), não houve diferença estatística ($p = 0.0950$) (tabela 4). Não encontramos correlação entre a porcentagem de queda de IGF-1 em resposta ao SSA e o SUV max ($p = 0.6477$).

Figura 1 – Imagem do PET/CT de paciente do grupo com resposta completa ao SSA (GH pós tratamento de $0.58 \mu\text{g/L}$ e IGF1/LSN 0.74) com maior SUV max encontrado em nosso estudo (33.4).

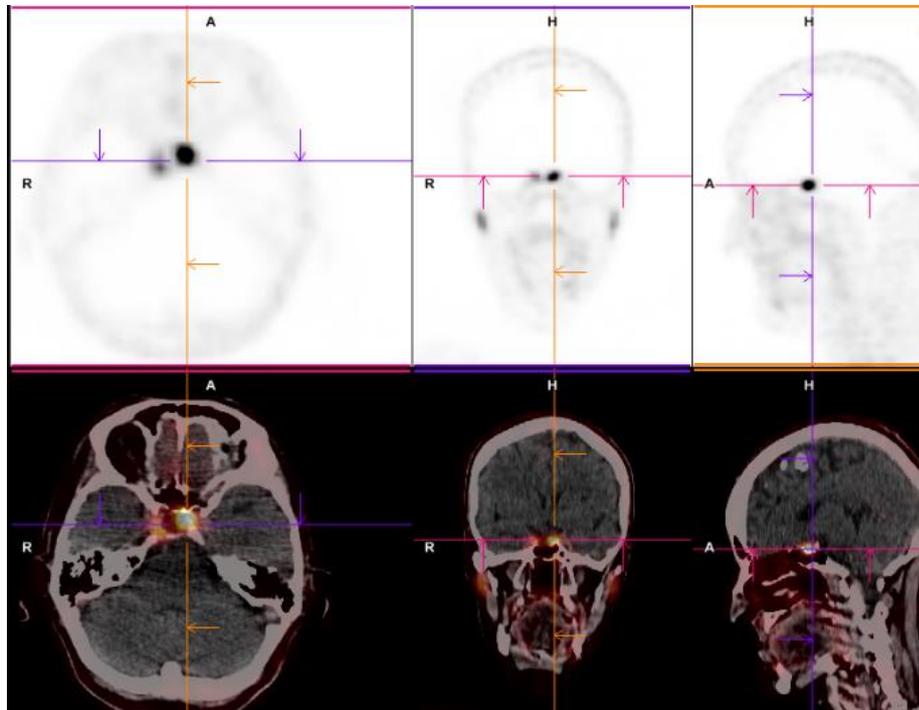


Figura 2 – Imagem do PET/CT de paciente do grupo sem resposta completa ao SSA (GH pós tratamento de $1.7 \mu\text{g/L}$ e IGF1/LSN 1.47) com SUV max 7.4.

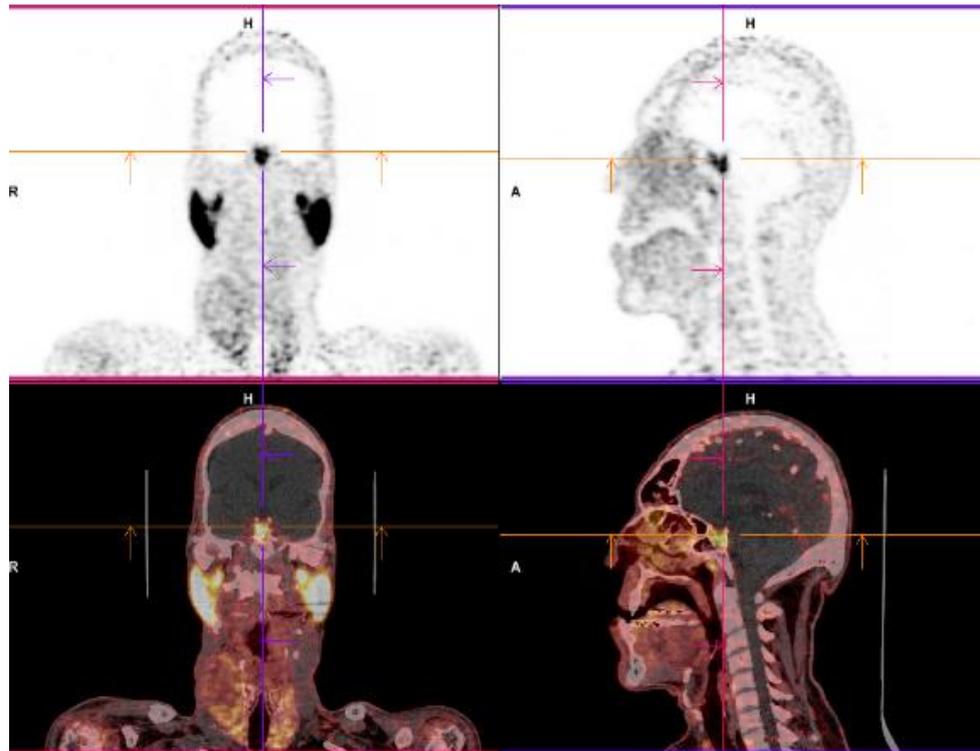


Tabela 4 – comparação entre SUV max e resposta bioquímica aos SSA.

SUV max	Resposta Completa (n = 5)	Resposta incompleta (n = 10)	Valor – p	Valor – p ¹
Média ± DP	20.2 ± 9.7	11.0 ± 5.5		
Mediana (mínimo – máximo)	15.8 (11.9-33.4)	11.2 (2.1-19.3)	0.0576	0.0950

¹. Ajuste para tamanho tumoral baseado na ANOVA

Nos quatro pacientes submetidos a tratamento cirúrgico prévio e sem tumor residual na última RNM realizada, houve captação do radiofármaco na região hipofisária com os seguintes SUV max 2.1, 12.3, 15.8, 19.3 (figura 3). Destes, apenas o indivíduo com o maior SUV max (19.3) tinha hipopituitarismo associado. As características de cada paciente estão descritas na tabela 5.

Figura 3 – Acima, imagem do corte coronal em T2 de RNM, sem evidência de resíduo tumoral. Abaixo, imagem 68Ga-DOTATATO PET/CT evidenciando captação na região hipofisária com SUV max 15.8.

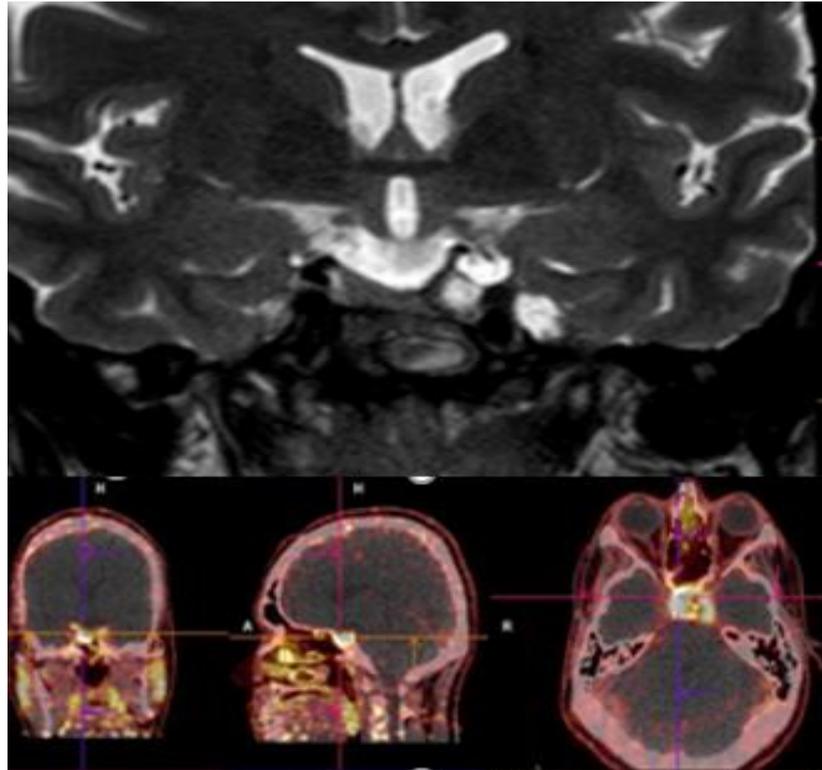


Tabela 5 – características dos pacientes sem tumor residual na última RNM.

Pacientes em concordância com a tabela 1.

Paciente	Sexo	Maior diâmetro em mm do tumor ao diagnóstico	Invasão de seios cavernosos	Hipopituitarismo associado	IGF-1/LSN pós SSA	GH em $\mu\text{g/L}$ pós SSA	SUV max
1	F	17	Sim	Não	0.68	0.42	12.3
2	F	26	Não	Não	0.76	0.43	15.8
3	F	15	Não	Não	1.25	12	2.1
11	F	21	Sim	Sim	1.39	0.38	19.3

Não houve correlação entre controle bioquímico completo e outra variável descrita na literatura como preditora de resposta aos SSA (tabelas 6 e 7).

Tabela 6 – correlação entre resposta bioquímica e variáveis quantitativas.

Variável	Resposta completa (n = 5)	Resposta incompleta (n = 10)	Valor – p
Idade ao diagnóstico	42.0 \pm 14.1	46.2 \pm 13.0	0.5399
GH pré SSA	11.1 \pm 19.3	23.2 \pm 24.1	0.3217
IGF-1 / LSN pré SSA	1.8 \pm 0.4	2.8 \pm 1.4	0.2288

Tabela 7 – correlação entre resposta bioquímica e variáveis categóricas.

Variável	Categoria	Resposta completa (n = 5)	Resposta incompleta (n = 10)	Valor – p
Sexo	Feminino	5	7	0.5055
	Masculino	0	3	
Intensidade de sinal em T2	Hipossinal	0	4	0.2541
	Isossinal	4	3	
	Hiperssinal	1	3	

6. Discussão

A busca por fatores preditivos de resposta aos SSA que auxiliem na individualização do tratamento da acromegalia é bem relatada na literatura, dentre eles é bem estabelecida a necessidade de expressão de SSTR2 para supressão da produção excessiva de GH por essa classe de medicamento ²². Diante disso, associado ao fato do ⁶⁸Ga-DOTATATO, um análogo de somatostatina com alta afinidade pelo SSTR2, ter despontado como radiotraçador no diagnóstico de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos bem diferenciados ⁵¹, o presente estudo teve como objetivo avaliar a captação do ⁶⁸Ga-DOTATATO no PET/CT na região hipofisária de acromegálicos e associa-la à resposta bioquímica de pacientes em uso de SSA. A hipótese aventada seria de que tumores com maior SUV max apresentariam uma maior densidade de receptores SSTR2 e, portanto, responderiam satisfatoriamente aos SSA. Porém, não evidenciamos correlação entre a resposta aos SSA e SUV max ($p = p = 0.0576$), nem como dados clínicos, laboratoriais e de imagem. Por outro lado, encontramos associação significativa entre valores de GH pós uso de SSA e o SUV max ($p = 0.0180$).

A primeira modalidade de imagem funcional descrita para o manejo de NETs, tumores que expressam SSTR, foi a cintilografia utilizando ¹¹¹In-pentetreotide, um análogo de somatostatina radiomarcado, conhecida pelo nome comercial do radiofármaco como Octreoscan ⁵². No que diz respeito ao uso desse exame em somatotropinomas, poucos estudos correlacionaram positivamente o grau de captação na cintilografia com a queda do GH em resposta ao octreotide ^{38,53}. Em relação ao manejo de tumores hipofisários, o uso do octreoscan não ganhou a prática clínica devido ao custo do exame e a falta de padronização quanto ao que seria uma captação anormal ³⁹. Por outro lado, foi considerado por muitos anos o exame funcional principal para localizar NETs gastroenteropancreáticos, com sensibilidade variando de 67-100% ^{51,54}. Entretanto, nos últimos anos o Octreoscan foi substituído pelo PET/CT com a utilização de análogo de somatostatina radiomarcado, como o ⁶⁸Ga-DOTATATO, como

exame de escolha para diagnóstico, seguimento e para seleção de pacientes para a terapia radionuclídica por apresentar maior sensibilidade, menor tempo de exame, melhor resolução espacial e menor dose de radiação^{51,54}. Além de se concentrar em tecidos tumorais, o ⁶⁸Ga-DOTATATO exibe captação fisiológica em órgãos como baço, adrenais, rins e hipófise⁵⁴. Um estudo de um grupo de brasileiros e americanos avaliou a captação do ⁶⁸Ga-DOTATATO em órgãos normais de pacientes com NETs e evidenciou uma média de SUV max na hipófise de 6.4 (\pm 1.8), refletindo a presença de SSTR2 na glândula normal⁵⁵.

No presente estudo, a média e a mediana do SUV max na região hipofisária foram de 14 ± 8.2 e 12.2 (2.1 – 33.4), respectivamente. Dos quinze pacientes estudados em uso de SSA, apenas cinco preenchiam critérios para acromegalia controlada, definida como GH < 1 μ g/L e IGF-1 normal para sexo e idade. Entre estes, a média do SUV max foi de 20.2 ± 9.7 em comparação a 11.0 ± 5.5 no grupo com resposta incompleta ($p = 0.0576$). Apesar da ausência de significância estatística, houve uma tendência de maior valor de SUV max no grupo controlado com SSA, sugerindo que nossa hipótese não pode ser descartada e que provavelmente o baixo número de pacientes tenha influenciado o resultado final.

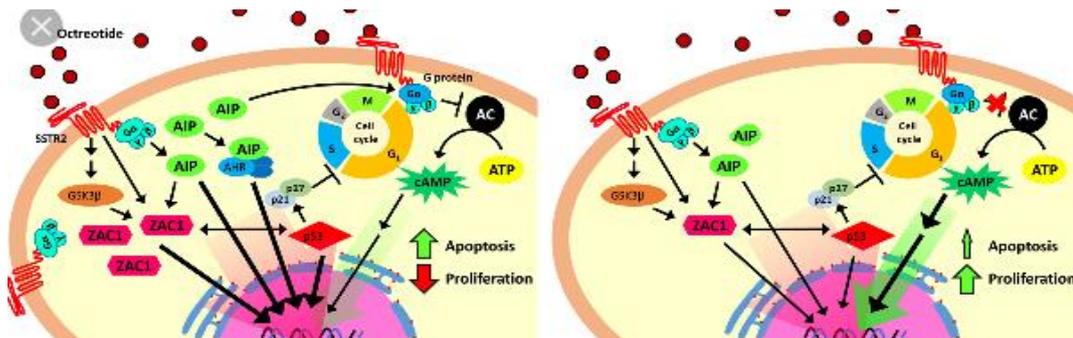
Um dado que chamou a atenção nos resultados obtidos foi a grande variabilidade de SUV max encontrada em ambos os grupos. A mediana de SUV max no grupo com resposta completa aos SSA foi de 15.8, variando de 11.9 a 33.4, já no grupo com resposta incompleta foi de 11.2, variando de 2.1 a 19.3. Diante dessa informação, avaliamos se o tempo de uso de SSA teria influenciado no SUV max. Um estudo prévio que avaliou mudanças interindividual na biodistribuição do ⁶⁸Ga-DOTATATO após um período variável de uso de SSA (média 6 meses), tanto em sítios fisiológicos quanto metastáticos, demonstrou um aumento discreto na média do SUV max na hipófise de 10.2 para 11.9 ($p = 0.004$), sugerindo alteração na cinética do SSTR em diferentes órgãos⁵⁶. Na nossa avaliação, entretanto, o tempo de uso de SSA não apresentou correlação com o SUV max ($p = 0.3846$). É importante ressaltar que foi seguido o protocolo sugerido pela Associação Europeia de Medicina Nuclear de aguardar 4 semanas após a última dose do SSA para realizar o ⁶⁸Ga-DOTATATO PET/CT⁵⁷. De fato, a taquifilaxia ao SSA é um mecanismo improvável para explicar a variação do SUV max na região hipofisária, pois o escape ao medicamento não tem sido descrito nem mesmo com o seu uso prolongado⁵⁸.

Quando realizado ajuste do SUV max pelo maior diâmetro atual do tumor, não houve diferença estatística entre os grupos com resposta completa e incompleta aos SSA ($p = 0.0950$). Realizamos essa correção para avaliar a suposição de que quanto maior o adenoma hipofisário, maior poderia ser a densidade de SSTR2, o que influenciaria a captação do ⁶⁸Ga-DOTATATO

e, assim, essa hipótese foi refutada. Inclusive, o tamanho alterando a captação, já é muito pouco provável com o uso do SUV max.

Por outro lado, houve correlação inversa significativa entre o SUV max e o GH após pelo menos 6 meses de tratamento com SSA ($p = 0.0188$), o que associado tendência de maior SUV max no grupo de reposta completa ao medicamento, nos mostra que o PET/CT possivelmente reflete a densidade tumoral de SSTR2. Porém, já é bem estabelecido que apenas a presença de SSTR2 não é garantia de controle bioquímico com o uso de SSA, já que a ligação ao receptor ainda deve gerar uma cascata de sinalização intracelular mediada pela subunidade alfa da proteína G acoplada ao SSTR que culmina na redução de geração de cAMP, com consequente supressão da liberação de GH e redução da proliferação celular⁵⁸. Qualquer alteração nesse processo, como, por exemplo níveis reduzidos de AIP, compromete a ação final do SSA (Figura 4). Como avaliamos o ⁶⁸Ga-DOTATATO PET/CT que se correlaciona apenas com a expressão de SSTR2 e não avalia os marcadores moleculares que influenciam a reposta aos SSA, isso pode justificar a captação do ⁶⁸Ga-DOTATATO região intrasselar e ausência de resposta ao tratamento em alguns dos nossos pacientes.

Figura 4 - Cascata de sinalização intracelular em reposta ao SSA



Fonte: Ibáñez-Costa A. et al. AIP and somatostatin system in pituitary tumors. *Journal of Endocrinology*, 2017.

Um outro fator que pode ter influenciado nos resultados é que todos os pacientes estudados já estavam em vigência de tratamento medicamentoso durante tempo variável e 73.3% ($n = 11$) foram submetidos previamente a tentativa de ressecção transesfenoidal do somatotropinoma.

De fato, estudos recentes evidenciam menor expressão de SSTR2 na membrana dos tumores expostos aos SSA antes de sua ressecção cirúrgica, mas não redução dos níveis mRNA, em comparação a tumores de pacientes que não realizaram tratamento medicamentoso no pré-operatório, sugerindo o fenômeno de internalização dos receptores⁵⁹. Por esses motivos, a

realização do ^{68}Ga -DOTATATO PET/CT em pacientes virgens de tratamento provavelmente refletiria de maneira mais fidedigna a expressão de SSTR2 na superfície tumoral, porém por se tratar de uma doença rara não conseguimos casos novos de acromegalia suficientes para compor nossa amostra.

Devido ao fato de apenas 2 pacientes apresentarem hipopituitarismo, não conseguimos avaliar se a redução da função hipofisária alteraria o SUV max ao PET/CT, já que células normais da hipófise expressam SSTR2 com captação fisiológica de ^{68}Ga -DOTATATO e, portanto, nesse cenário esperaríamos um SUV max subestimado.

Um achado adicional em nosso estudo foi que, durante o seguimento, 4 pacientes com acromegalia em tratamento com SSA, que haviam sido submetidos previamente ao tratamento cirúrgico, não apresentaram tumor na última RNM realizada, porém exibiram captação de ^{68}Ga -DOTATATO no PET/CT com valores de SUV max de 2.1, 12.3, 15.8 e 19.3. Ainda que haja captação fisiológica do radiofármaco na hipófise, conforme supracitado, com o valor médio de SUV max descrito na literatura foi de $6.4 (\pm 1.8)^{55}$, apenas um paciente demonstrou SUV max abaixo da média, enquanto os demais suplantaram esse valor. A menor captação do ^{68}Ga -DOTATATO (SUV max 2.1) foi a do paciente em uso de SSA há 20 anos e com doença não controlada, GH pós tratamento de $12 \mu\text{g/L}$ e IGF-1/LSN 1.25, enquanto o maior valor do SUV max (19.3) foi encontrado no indivíduo com tempo de uso do medicamento de 1 ano e dissociação entre valores de GH e IGF-1, GH pós tratamento de $0.38 \mu\text{g/L}$ e IGF-1/LSN 1.39. Apesar do nosso estudo não ter evidenciado influência do tempo de tratamento medicamentoso no SUV max, talvez pelo número pequeno de participantes no estudo, é possível que esse fator, realmente, tenha impacto na cinética do SSTR2, conforme descrito acima⁵⁶. O caso com SUV max de 19.3 tinha hipopituitarismo associado e, portanto, podemos concluir que a maior captação na região selar seja mesmo pelo tumor residual não identificado na RNM. Tais achados podem auxiliar na localização do tumor residual de acromegálicos, previamente submetidos a tentativa de ressecção transesfenoidal do adenoma hipofisário, sem imagem tumoral identificável na RNM e que não obtiveram controle bioquímico com SSA. Isso porque a anatomia da sela túrcica fica distorcida no pós-cirúrgico e o estudo funcional conseguiria auxiliar na localização do resto do somatotropinoma remanescente e, assim, guiar uma terapia alvo como nova cirurgia, radioterapia, além da hipótese de terapia radionuclídica. De fato, a utilização da imagem funcional com essa finalidade foi descrita por Koulouri e colaboradores, através do estudo de uma coorte de 30 pacientes acromegálicos com imagem de RNM indeterminada após terapia com cirurgia transesfenoidal isolada ($n = 23$) ou em combinação com radioterapia fracionada ($n = 3$) ou radiocirurgia estereotáxica ($n = 1$) ou tratamento

medicamentoso primário (lanreotide autogel n =1; pegvisomant n = 1; cabergolina n =1) submetidos ao PET/ CT com ^{11}C -metionina. Desses, 4 pacientes estavam em remissão bioquímica após ressecção transesfenoidal do adenoma hipofisário, porém com imagens de RNM suspeitas para resíduo no sítio tumoral inicial e o ^{11}C -metionina PET/ CT auxiliou em afastar essa hipótese pela captação do radiotraçador apenas na glândula normal. Os 26 acromegálicos restantes persistiam com doença ativa a despeito do manejo terapêutico inicial e o ^{11}C -metionina PET/ CT auxiliou na identificação do tumor em separado da hipófise normal em 25 casos e foram encaminhados para nova abordagem cirúrgica (n = 14) ou radiocirurgia estereotáxica (n = 1) ou tratamento com SSA⁶⁰. Por conseguinte, a imagem funcional com PET/CT tem um papel em auxiliar na localização do tumor residual em pacientes com doença ativa, mas com imagem de RNM inconclusiva para guiar terapia alvo.

Em relação ao sexo, à idade e ao tamanho do tumor ao diagnóstico não encontramos correlação com a resposta ao tratamento com SSA diferentemente do que é descrito na literatura, na qual estabelece que o sexo feminino, maior idade ao diagnóstico e tumores menores e não invasivos como preditores positivos de controle medicamentoso²⁷. Possivelmente, o número reduzido de pacientes em nosso estudo atrapalhou tal associação. Além disso, todos os pacientes estudados apresentavam macroadenomas hipofisários ao diagnóstico e destes 53.3% (n = 8) invadiam os seios cavernosos. Tais características são comuns em nosso serviço por se tratar de um centro terciário e de referência para tratamento da acromegalia na região. Outro fator que pode ter influenciado nossos resultados é o sexo, 80% da nossa amostra eram de pacientes do sexo feminino, porém não encontramos relação entre este fator e a resposta aos SSA.

Apesar da literatura também considerar como fator preditivo positivo de sucesso medicamentoso com SSA níveis menores de GH ao diagnóstico, não encontramos tal associação em nosso estudo, o que vai ao encontro de estudos prévios²⁹. Esse parâmetro seria válido apenas para terapia primária com SSA e a maior parte dos pacientes estudados foi submetida a tratamento cirúrgico prévio.

Já no que se refere à intensidade de sinal em T2 na RNM, apesar da hipointensidade de sinal em T2 ser considerada um preditor de controle da acromegalia com SSA^{31,32,33} não evidenciamos tal relação. Assim como também não encontramos correlação da intensidade de sinal com os valores de SUV max. Como as imagens de RNM ao diagnóstico de acromegalia foram avaliadas retrospectivamente, nem todos os exames foram realizados no mesmo aparelho nem com o mesmo protocolo e não sabemos se esse fato poderia interferir na intensidade de sinal em T2. Além disso, 46,66% dos adenomas hipofisários em nosso estudo foram

classificados como isointensos, que correspondem a intensidade de sinal entre a substância branca e cinzenta, o que torna essa classificação muito subjetiva. De fato, um estudo prévio, que avaliou o sinal em T2 de 45 adenomas hipofisários produtores de GH, relatou uma divergência na classificação realizada por 02 radiologistas de 10 casos envolvendo a categoria isointensa⁶¹, inclusive alguns autores sugerem que os tumores sejam divididos apenas em hipointensos e não hipointensos³². Além disso, o número limitado de nossa amostra pode ter influenciado na falta de correlação entre a intensidade de sinal e a resposta ao SSA.

Sem dúvidas, um fator limitante no nosso estudo foi o número reduzido de participantes. Como não há nenhum estudo semelhante na literatura, não conseguimos realizar o cálculo amostral para avaliação do poder estatístico. Diante disso, optamos por 15 pacientes por se tratar de uma doença rara e pelo custo elevado do exame de PET/CT que é realizado apenas uma vez por semana em nosso serviço. Além disso, o tempo limitado para término do trabalho de mestrado também restringiu nossa amostra. Por outro lado, esse é o primeiro estudo, de que temos conhecimento, que avalia a captação de ⁶⁸Ga-DOTATATO no PET/CT na região hipofisária de pacientes com acromegalia em uso de SSA e a correlaciona com a resposta ao medicamento e abre porta para novos estudos.

7. Conclusão

Embora não tenhamos encontrado uma relação direta entre a resposta aos SSA e o SUV max na região hipofisária, evidenciamos uma relação inversa entre valores de GH pós terapia com SSA e a captação do ^{68}Ga -DOTATATO, o que demonstra indiretamente uma associação entre a resposta ao medicamento com o SUV max, possivelmente pela maior expressão de SSTR2 no grupo de pacientes com maior supressão de GH pelo medicamento. Nessa pequena casuística, não encontramos associação entre a resposta ao tratamento com SSA e parâmetros clínicos, laboratoriais e de intensidade de sinal na RNM. Novos estudos com um maior número de pacientes são necessários para maior elucidação da utilidade do ^{68}Ga -DOTATATO PET/CT na acromegalia.

8. Referências

1. Melmed, S, Polonsky, KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 13th Edition, Elsevier 2016.
2. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):3933-51.
3. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, Pivonello R. Acromegaly. Nat Rev Dis Primers. 2019 Mar 21;5(1):20.
4. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Dec; 91(12):4769-75.
5. Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. Eur Endocrinol. 2018 Sep;14(2):57-61.
6. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. Pituitary. 2017 Feb;20(1):4-9.
7. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. Int J Endocrinol. 2012;2012:540398.
8. AlDallal S. Acromegaly: a challenging condition to diagnose. Int J Gen Med. 2018 Aug 24;11:337-343.
9. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. Pituitary. 2017 Feb;20(1):22-32.
10. Caron P, Brue T, Raverot G, Tabarin A, Cailleux A, Delemer B, Renoult PP, Houchard A, Elaraki F, Chanson P. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. Endocrine. 2019 Jan;63(1):120-129.
11. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. Pituitary. 2017 Feb;20(1):46-62.
12. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management. Treat Endocrinol. 2004;3(5):309-18.
13. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. Pituitary. 2001 Sep;4(4):239-49.

14. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, Guerrero DP, Barrera CA, Franco HI, Ribeiro-Oliveira A Jr, Vilar L, Jallad RS, Duarte FG, Gadelha M, Boguszewski CL, Abucham J, Naves LA, Musolino NR, de Faria ME, Rossato C, Bronstein MD. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016 Aug;19(4):448-57.
15. de Azevedo Oliveira B, Araujo B, Dos Santos TM, Ongaratti BR, Rech CGSL, Ferreira NP, Pereira-Lima JFS, da Costa Oliveira M. The acromegalic spine: fractures, deformities and spinopelvic balance. *Pituitary*. 2019 Sep 25.
16. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, Giampietro A, De Marinis L, Giustina A. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3402-10.
17. Tirosh A, Shimon I. Complications of acromegaly: thyroid and colon. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):70-75.
18. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jul;179(1):59-71.
19. Costa AC, Rossi A, Martinelli CE Jr, Machado HR, Moreira AC. Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jul;87(7):3142-7.
20. Selek A, Cetinarslan B, Canturk Z, Tarkun I, Hanazay Y, Vural C, Anik I, Ceylan S. The effect of somatostatin analogues on Ki-67 levels in GH-secreting adenomas. *Growth Horm IGF Res*. 2019 Apr;45:1-5.
21. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):552-561.
22. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):100-108.
23. Paragliola RM, Corsello SM, Salvatori R. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):109-115.

24. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, Melmed S. A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;100(1):122-31.
25. Schöfl C, Grussendorf M, Honegger J, Tönjes A, Thyroke-Gronostay D, Mayr B, Schopohl J; participants of German Acromegaly Register. Failure to achieve disease control in acromegaly: cause analysis by a registry-based survey. *Eur J Endocrinol.* 2015 Apr;172(4):351-6.
26. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, Chabre O, François P, Bertherat J, Cortet-Rudelli C, Chanson P; French Acromegaly Registry Group. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2017 May;176(5):645-655.
27. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol.* 2014 Jun;52(3):R223-40.
28. Wildemberg LE, Neto LV, Costa DF, Nasciuti LE, Takiya CM, Alves LM, Rebora A, Minuto F, Ferone D, Gadelha MR. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest.* 2013 Jan;36(1):38-43.
29. Kasuki L, Wildemberg LE, Neto LV, Marcondes J, Takiya CM, Gadelha MR. Ki-67 is a predictor of acromegaly control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(2):217–223. Published 2013 Jul 15. doi:10.1530/EJE-13-0349.
30. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB, Fleseriu M. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. *Pituitary.* 2013 Dec;16(4):490-8.
31. Tortora F, Negro A, Grasso LFS, Colao A, Pivonello R, Splendiani A, Brunese L, Caranci F. Pituitary magnetic resonance imaging predictive role in the therapeutic response of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Gland Surg.* 2019 Sep;8(Suppl 3):S150-S158.
32. Potorac I, Beckers A, Bonneville JF. T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):116-120.

33. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Alexopoulou O, Borot S, Sahnoun-Fathallah M, Castinetti F, Devuyst F, Jaffrain-Rea ML, Briet C, Luca F, Lapoirie M, Zoicas F, Simoneau I, Diallo AM, Muhammad A, Kelestimur F, Nazzari E, Centeno RG, Webb SM, Nunes ML, Hana V, Pascal-Vigneron V, Ilovayskaya I, Nasybullina F, Achir S, Ferone D, Neggers SJ, Delemer B, Petit JM, Schöfl C, Raverot G, Goichot B, Rodien P, Corvilain B, Brue T, Schillo F, Tshibanda L, Maiter D, Bonneville JF, Beckers A. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Nov;23(11):871-881.
34. Fougner SL, Lekva T, Borota OC, Hald JK, Bollerslev J, Berg JP. The expression of E-cadherin in somatotroph pituitary adenomas is related to tumor size, invasiveness, and somatostatin analog response. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:2334-2342.
35. Venegas-Moreno E, Flores-Martinez A, Dios E, Vazquez-Borrego MC, Ibañez-Costa A, Madrazo-Atutxa A, Japón MA, Castaño JP, Luque RM, Cano DA, Soto-Moreno A. E-cadherin expression is associated with somatostatin analogue response in acromegaly. *J Cell Mol Med*. 2019 May;23(5):3088-3096.
36. Kasuki L, Vieira Neto L, Wildemberg LE, Colli LM, de Castro M, Takiya CM, Gadelha MR. AIP expression in sporadic somatotropinomas is a predictor of the response to octreotide LAR therapy independent of SSTR2 expression. *Endocr Relat Cancer*. 2012 May 24;19(3):L25-9.
37. Ibañez-Costa A, Korbonits M. AIP and the somatostatin system in pituitary tumours. *J Endocrinol*. 2017 Dec;235(3):R101-R116.
38. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Marzullo P, Cerbone G, Di Sarno A, Longobardi S, Merola B, Salvatore M, Lombardi G. Prediction of efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jun;81(6):2356-62.
39. Legovini P, De Menis E, Billeci D, Conti B, Zoli P, Conte N. 111Indium-pentetreotide pituitary scintigraphy and hormonal responses to octreotide in acromegalic patients. *J Endocrinol Invest*. 1997 Jul-Aug;20(7):424-8.
40. Lim MMD, Gnerre J, Gerard P. Mechanisms of Uptake of Common Radiopharmaceuticals RadioGraphics Fundamentals | Online Presentation. *Radiographics*. 2018 Sep-Oct;38(5):1550-1551.
41. Deppen SA, Liu E, Blume JD, Clanton J, Shi C, Jones-Jackson LB, Lakhani V, Baum RP, Berlin J, Smith GT, Graham M, Sandler MP, Delbeke D, Walker RC.

- Safety and Efficacy of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2016 May;57(5):708-14.
42. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, Dickson J, Caplin M, Ell PJ. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ^{68}Ga -DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and ^{18}F -FDG. *Cancer.* 2008 Jun;112(11):2447-55.
 43. Gauthé M, Sarfati J, Bourcigaux N, Christin-Maitre S, Talbot JN, Montravers F. Pituitary Adenoma Recurrence Suspected on Central Hyperthyroidism Despite Empty Sella and Confirmed by ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2017 Jun;42(6):454-455.
 44. Zhao X, Xiao J, Xing B, Wang R, Zhu Z, Li F. Comparison of (^{68}Ga) DOTATATE to ^{18}F -FDG uptake is useful in the differentiation of residual or recurrent pituitary adenoma from the remaining pituitary tissue after transsphenoidal adenomectomy. *Clin Nucl Med.* 2014 Jul;39(7):605-8.
 45. Garmes HM, Carvalheira JBC, Reis F, Queiroz LS, Fabbro MD, Souza VFP, Santos AO. Pituitary carcinoma: A case report and discussion of potential value of combined use of Ga-^{68} DOTATATE and F-^{18} FDG PET/CT scan to better choose therapy. *Surg Neurol Int.* 2017 Aug 1;8:162.
 46. Waligórska-Stachura J, Gut P, Sawicka-Gutaj N, Liebert W, Gryczyńska M, Baszko-Błaszyk D, Blanco-Gangoo AR, Ruchała M. Growth hormone-secreting macroadenoma of the pituitary gland successfully treated with the radiolabeled somatostatin analog (^{90}Y) -DOTATATE: case report. *J Neurosurg.* 2016 Aug;125(2):346-9.
 47. Iglesias P, Cardona J, Díez JJ. The pituitary in nuclear medicine imaging. *Eur J Intern Med.* 2019 Sep 10. pii: S0953-6205(19)30293-6.
 48. Moradi F, Minamimoto R, Jamali M, Barkhodari A, Quon A, Mittra E, et al. Physiological distribution of ^{68}Ga -DOTA-TATE: an atlas of standardized uptake values. *J Nucl Med* 2015;56:16.
 49. Conover, W.J. (1999). *Practical Nonparametric Statistics*. 3^a ed. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.
 50. Fleiss, J.L. (1981). *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2^a ed. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.

51. Sanli Y, Garg I, Kandathil A, Kendi T, Zanetti MJB, Kuyumcu S, Subramaniam RM. Neuroendocrine Tumor Diagnosis and Management: 68Ga-DOTATATE PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Aug;211(2):267-277.
52. Cremonini N, Furno A, Sforza A, Chiarini V, Graziano E, Zampa G, Turba E. 111In-octreotide scintigraphy in endocrine tumors. Preliminary data. *Q J Nucl Med*. 1995 Dec;39(4 Suppl 1):116-20.
53. Oppizzi G, Cozzi R, Dallabonzana D, Orlandi P, Benini Z, Petroncini M, Attanasio R, Milella M, Banfi G, Possa M. Scintigraphic imaging of pituitary adenomas: an in vivo evaluation of somatostatin receptors. *J Endocrinol Invest*. 1998 Sep;21(8):512-9.
54. Tirosh A, Kebebew E. The utility of 68Ga-DOTATATE positron-emission tomography/computed tomography in the diagnosis, management, follow-up and prognosis of neuroendocrine tumors. *Future Oncol*. 2018 Jan;14(2):111-122.
55. Coura-Filho GB, Hoff AAFO, Duarte PS, Buchpiguel CA, Josefsson A, Hobbs RF, Sgouros G, Sapienza MT. 68Ga-DOTATATE PET: temporal variation of maximum standardized uptake value in normal tissues and neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun*. 2019 Sep;40(9):920-926.
56. Cherk MH, Kong G, Hicks RJ, Hofman MS. Changes in biodistribution on 68Ga-DOTA-Octreotate PET/CT after long acting somatostatin analogue therapy in neuroendocrine tumour patients may result in pseudoprogression. *Cancer Imaging*. 2018 Jan 24;18(1):3.
57. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, Papathanasiou ND, Pepe G, Oyen W, De Cristoforo C, Chiti A. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Oct;37(10):2004-10.
58. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009 Nov;119(11):3189-202.
59. Casar-Borota O, Heck A, Schulz S, Nesland JM, Ramm-Petersen J, Lekva T, Alafuzoff I, Bollerslev J. Expression of SSTR2a, but not of SSTRs 1, 3, or 5 in somatotroph adenomas assessed by monoclonal antibodies was reduced by octreotide and correlated with the acute and long-term effects of octreotide. *J Clin Endocr Metab*. 2013; 98(11):E1730–E1739.

60. Koulouri O, Kandasamy N, Hoole AC, Gillett D, Heard S, Powlson AS, O'Donovan DG, Annamalai AK, Simpson HL, Akker SA, Aylwin SJ, Brooke A, Buch H, Levy MJ, Martin N, Morris D, Parkinson C, Tysome JR, Santarius T, Donnelly N, Buscombe J, Boros I, Smith R, Aigbirhio F, Antoun NM, Burnet NG, Cheow H, Mannion RJ, Pickard JD, Gurnell M. Successful treatment of residual pituitary adenoma in persistent acromegaly following localisation by ¹¹C-methionine PET co-registered with MRI. *Eur J Endocrinol*. 2016 Nov;175(5):485-498.
61. Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Petersen J, Bollerslev J. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):72-8.



Continuação do Parecer: 2.394.942

ANEXO 1

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA À TERAPIA COM ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

Pesquisador: Karla

Borges Daniel Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 70882317.4.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.394.942

Apresentação do Projeto:

A acromegalia é uma doença sistêmica insidiosa e crônica, decorrente da produção excessiva do hormônio de crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1 – insulin-like growth factor type 1). Aproximadamente 98% dos pacientes com acromegalia apresentam adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma), sendo que 80% destes são macroadenomas (> 10 mm) por ocasião do diagnóstico. Apenas 2% dos casos são decorrentes de hipersecreção de GHRH (hormônio hipotalâmico liberador de somatotrofina) hipotalâmica ou ectópica (1). A acromegalia é uma doença rara com prevalência estimada em 40-70 casos/ milhão. Apesar de ser rara, associa-se a múltiplas comorbidades e a uma taxa de mortalidade cerca de duas vezes superior à da população geral, a qual pode ser revertida pela redução dos níveis de GH para < 2,5 g/L e normalização do IGF-1 através do tratamento adequado (1,2). Em razão de sua evolução insidiosa, ocorre um atraso médio de 6 a 10 anos no diagnóstico da doença, tal fato é de suma

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.394.942

importância já que a detecção e o tratamento precoces poderiam minimizar a morbidade associada a acromegalia (1,3).As manifestações clínicas da acromegalia incluem: aumento de extremidades, fâcies acromegálica (aumento dos lábios, nariz, aumento da mandíbula, afastamento dos dentes, macroglossia), hiper-hidrose, artralgias, cefaleia, edema de extremidades, acrocórdons, excesso de peso (3).A hipersecreção prolongada de GH está associada a várias complicações sistêmicas, entre elas:1. Cardiovasculares: miocardiopatia, hipertrofia do ventrículo esquerdo, cardiomegalia, insuficiência cardíaca, arritmias, alterações de

Página 01 de

condução.2. Metabólicas: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), resistência à insulina, dislipidemia com redução do HDL, hipertrigliceridemia e partículas de LDL pequenas e densas.3. Respiratórias: Síndrome da Apneia e Hipopneia do Sono (SAHOS) com distúrbio da ventilação-perfusão com tendência a hipoxemia, via aérea difícil por aumento de partes moles e artropatia da articulação cricoaritenóide.4. Endócrinas: hipopituitarismo por compressão tumoral sobre o tecido hipofisário normal, hiperprolactinemia (cossecreção de prolactina pelo tumor ou por compressão da haste hipofisária), bócio tireoidiano difuso ou multinodular.5. Neoplásicas: risco aumentado de câncer, principalmente de cólon e de tireoide (1,2).Diante da suspeita clínica da acromegalia, a investigação laboratorial da doença baseia-se na dosagem de GH, IGF-1 e da realização do teste de tolerância oral à glicose (TOTG), este considerado padrão-ouro para a confirmação diagnóstica, no qual um nadir de GH maior do que 0,4 g/L corrobora o diagnóstico (1).As modalidades terapêuticas incluem cirurgia, farmacoterapia e radioterapia, sendo o tratamento cirúrgico de escolha na maioria das vezes e a radioterapia é reservada para tumores não responsivos a cirurgia e a

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.394.942

farmacoterapia. A terapia medicamentosa está indicada em para pacientes não curados pela cirurgia e em casos específicos como adenomas hipofisários invasivos com pequena chance de cura cirúrgica sem comprometimento neurológico ou visual, uso pré-operatório para reduzir o risco cirúrgico em pacientes com comorbidades decorrentes da doença e em pacientes com risco cirúrgico elevado (4). A terapia medicamentosa de escolha é com análogos da somatostatina (SA), que atuam por meio dos receptores de somatostatina (SSTR) localizados no tumor, gerando supressão da secreção hipofisária de GH e inibição da proliferação dos somatotrofos. Até o momento foram sequenciados 5 subtipos de receptores SSTR, destes os SSTR2 e SSTR5 são os mais prevalentes em adenomas secretores de GH. O octreotide e o lanreotide ligam-se a esses dois subtipos de receptores, porém com uma afinidade 10 vezes maior pelo SSTR2. Alguns somatotropinomas podem não expressar qualquer subtipo de SSTR ou expressar receptores mutantes, levando a resistência à terapia com AS (1,5). Outros medicamentos disponíveis para os pacientes que não respondem aos análogos de somatostatina são: agonistas dopaminérgicos, antagonistas dos receptores de GH (pegvisomanto) (1,3). Apesar de a cirurgia ser o tratamento de escolha, 60 a 70% dos pacientes apresentam macroadenomas invasivos ao diagnóstico, dessa forma um número expressivo de pacientes está propenso a não ser curado pela cirurgia e necessitarão de tratamento medicamentoso adjuvante, sendo a escolha inicial por SA (1,4). Porém com base na literatura, até um terço dos pacientes em uso de SA não atingem o controle bioquímico da acromegalia (5). Além de ser um tratamento caro, o uso de SA não está isento de efeitos adversos, sendo os mais frequentes: sintomas gastrintestinais

Página 02 de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.394.942

(desconforto abdominal, náuseas, diarreia), aumento da incidência de cálculos biliares e alterações no metabolismo da glicose (1). Estes, associados ao fato da via de administração ser parenteral, podem reduzir a adesão ao tratamento. Diante do exposto, seria de grande auxílio na prática médica métodos que auxiliem na predição do sucesso do tratamento com SA, discriminando os pacientes responsivos e não responsivos ao medicamento. Vários fatores clínicos, bioquímicos e de exame de imagem já foram estudados com este objetivo. Os níveis de GH pré-tratamento se correlacionam inversamente à resposta ao tratamento medicamentoso (9,10) e um estudo evidenciou que nível de GH < 5 ng/mL após três meses e IGF-I < 550 ng/mL após 6 meses de tratamento com octreotide LAR se correlacionaram positivamente com a resposta a longo prazo à esta terapia (11). Quanto aos exames de imagem, alguns autores demonstraram que nas sequências pesadas em T2 de tumores hipofisários produtores de GH, havia correlação entre a intensidade de sinal encontrada e a resposta aos AS. Tumores com sinal hipointenso em T2 apresentaram melhor resposta ao octreotide LAR (12,13,14,15). Estudos prévios tentaram avaliar a cintilografia com octeotide marcado para avaliar a expressão de SSTR em tumores neuroendócrinos, porém falharam em identificar uma correlação entre o exame e resposta em longo prazo aos SA (6). No cenário atual, o PET-CT 68Ga-DOTATATO tem emergido como uma ferramenta auxiliar no manejo de tumores neuroendócrinos, tanto no diagnóstico quanto no tratamento, já que o 68Ga-DOTATATO é um radiofármaco análogo da somatostatina e se liga aos SSTR (7,8). No caso dos tumores neuroendócrinos a avaliação com PET-CT 68Ga-DOTATATO demonstrou melhores resultados que com o octroscan. Porém a maioria dos estudos avaliam tumores neuroendócrinos gastrintestinais, ainda com carência de dados na literatura quanto ao uso desse exame em tumores hipofisários. Neste sentido, realizaremos este estudo, objetivando detectar fatores preditivos da resposta à terapia clínica com análogos da somatostanina nos pacientes com acromegalia. Metodologia Proposta: Trata-se de estudo transversal em que se realizará a avaliação de pacientes com Acromegalia atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Geral da Disciplina de Endocrinologia, FCM-UNICAMP por meio de entrevista dirigida, obtenção de dados clínicos, laboratoriais e de imagem de prontuário (ANEXO 1). Os pacientes selecionados para o estudo serão encaminhados para realização de PET-CT 68Ga-DOTATATE no serviço de Medicina Nuclear do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.394.942

Hospital de Clínicas da UNICAMP. As dosagens séricas hormonais e de imagem serão obtidas do prontuário do paciente, fruto da investigação laboratorial de rotina. O estudo será realizado através da seleção de pacientes com diagnóstico de Acromegalia devido a tumor hipofisário produtor de hormônio de crescimento (GH). Os pacientes serão convidados a participar do estudo após as consultas de rotina no ambulatório de Endocrinologia Geral da Disciplina de

Página 03 de

Endocrinologia, realizado no Hospital das Clínicas da Unicamp. A investigação incluirá a coleta de dados clínicos, laboratoriais e de imagem a partir do prontuário médico de cada paciente, além da realização de PET 68Ga-DOTATATE pela Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp. A decisão do paciente em não participar da pesquisa não influenciará no tratamento, seguimento ou frequência de visitas ao Ambulatório. Os pacientes serão informados sobre os procedimentos da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Apenas serão incluídos no estudo pacientes que concordarem e assinarem o termo de consentimento informado. Os dados serão coletados após aprovação desse projeto e protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética em pesquisa em seres humanos (CEP) da instituição (Unicamp). Os dados serão coletados em ficha padrão do estudo e posteriormente cadastrados no banco de dados do programa estatístico Minitab, versão 14 (ou equivalente, a se definir). A este projeto, segue-se em anexo cópia do termo de consentimento livre e esclarecido e da ficha padrão para coleta de dados elaborada pelos pesquisadores. PET-CT 68Ga-DOTATATE: As imagens serão adquiridas utilizando um equipamento PETCT de 16 canais (Biograph, True V: Siemens Healthcare Solutions). A aquisição das imagens terá início cerca de 45 minutos após a injeção endovenosa de 185 MBq (5 mCi) de DOTATATO-68Ga (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.394.942

– IPEN). As imagens serão obtidas da raiz das coas até a cabeça (6 a 7 posições de maca – bed positions) com 5 minutos/posição e serão reconstruídas iterativamente. As imagens de CT serão adquiridas com 130 kV, 15 mAs, com velocidade de rotação de 0,8 s 2 milímetros de espessura de corte. As imagens serão interpretadas pelo serviço de Medicina Nuclear. Critério de Inclusão:

Pacientes com Acromegalia recém-diagnosticada, assim como pacientes já em vigência de tratamento com SA submetidos ou não a ressecção cirúrgica que tenham mais de 18 anos de idade, ambos os sexos.

Critério de Exclusão: - Pacientes agudamente enfermos. - Acromegalia com critérios de cura bioquímica por cirurgia. - Acromegalia com ausência tumor ao exame de imagem da sela túrcica. - Pacientes que realizaram radioterapia do sistema nervoso central - Pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Buscar fatores preditivos de resposta à terapia com análogos de somatostatina, em especial a imagem do PET-CT 68Ga-DOTATATO.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar se dados clínicos dos nossos pacientes podem ser preditores de resposta à terapia medicamentosa com SA.

Página 04 de

2. Avaliar se dados bioquímicos dos nossos pacientes podem ser preditores de resposta à terapia medicamentosa com SA.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.394.942

3. Avaliar se dados da Ressonância Magnética dos nossos pacientes podem ser preditores de resposta à terapia medicamentosa com SA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Prolongamento no tempo do atendimento, já que é necessário um tempo maior para aplicação do questionário e para fornecer explicações sobre o estudo.

Exposição a radiação na dose de 2,1 mSv. Reações adversas ao radiofármaco são raras, mas podem ocorrer febre, náuseas, dor ou eritema no local de aplicação Benefícios:

Avaliação adicional quanto ao comportamento da doença e tentativa de prever a resposta individual com o tratamento medicamentoso.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto intitulado "FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA À TERAPIA COM ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA", cuja pesquisadora responsável é a médica Karla Borges Daniel, será realizada no Hospital de Clínicas da UNICAMP e pretende buscar fatores preditivos de resposta à terapia com análogos de somatostatina, em especial a imagem do PET-CT 68GaDOTATATO. Para isso, serão convidados 20 participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_919637.pdf

22/10/2017 11:41:26 TCLEversao3.pdf 22/10/2017 11:41:00

respostacep.pdf 22/10/2017 11:39:38 projetofinal.pdf 22/10/2017

11:20:54 verificar o campo Conclusões

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram respondidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.394.942

Página 05 de

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data de parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		
Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887	
UF: SP	Município: CAMPINAS	
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.394.942

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Página 06 de

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_919637.pdf	22/10/2017 11:41:26		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEversao3.pdf	22/10/2017 11:41:00	Karla Borges Daniel	Aceito
Outros	respostaacep.pdf	22/10/2017 11:39:38	Karla Borges Daniel	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetofinal.pdf	22/10/2017 11:20:54	Karla Borges Daniel	Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	27/09/2017 21:13:34	Karla Borges Daniel	Aceito
Outros	matricula_unicamp.pdf	13/08/2017 16:36:40	Karla Borges Daniel	Aceito
Folha de Rosto	rostro.pdf	13/08/2017 16:34:04	Karla Borges Daniel	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.394.942

Não

CAMPINAS, 23 de Novembro de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA À TERAPIA COM ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

Versão 3; elaborado em 19/10/17

Dra. Karla Borges Daniel, Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes, Prof. Allan de Oliveira
Santos

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa garantir seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de punição ou prejuízo ao seu tratamento médico.

Justificativa e objetivos:

Avaliar a **FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA À TERAPIA COM ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA** de pacientes do ambulatório de endocrinologia. Isso significa que iremos avaliar o comportamento de tumores produtores de hormônio do crescimento através de um exame de imagem chamado PET-CT. Dessa forma, tentaremos detectar os pacientes com tumores mais agressivos que não respondem de maneira adequada aos medicamentos octreotide e lanreotide, para eu sejam encaminhados a outro tratamento como radioterapia ou nova cirurgia.

Procedimentos:

Participando do estudo você será encaminhado para realização de PET-CT ⁶⁸Ga-DOTATATO no Hospital de Clínicas - UNICAMP em data já pré-determinada que será adequada aos seus compromissos. Não haverá coleta de material biológico adicional.

Observações:

- A entrevista será realizada no Ambulatório de Endocrinologia, apenas durante a consulta médica e poderá prolongar o tempo de atendimento. Se você não quiser participar do estudo ou a desistir de participar da pesquisa em qualquer momento, não terá consequências para os atendimentos futuros neste serviço, nem qualquer outra implicação futura.

Desconfortos e riscos:

A entrevista com cada participante será realizada no consultório médico. O PET-CT ⁶⁸Ga-DOTATATO será realizado no setor de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas – UNICAMP. Caso você não se sinta à vontade para responder o questionário ou realizar os exames sugeridos, a pesquisa será interrompida sem interferência no seu atendimento médico e sem consequências para os atendimentos futuros neste serviço.

A realização do PET-CT gera exposição à dose de radiação, inferior a uma tomografia computadorizada. Podem ocorrer reações adversas ao contraste utilizado durante o exame, como febre, náuseas, dor ou irritação no local da aplicação. Não temos dados sobre a frequência desses eventos adversos relatados na literatura médica.

Benefícios:

Avaliação adicional do comportamento da sua doença e tentativa de avaliar o sucesso ao tratamento com o medicamento.

Você poderá contribuir para o melhor entendimento da sua doença, a Acromegalia.

Acompanhamento e assistência:

Caso encontremos qualquer alteração durante a pesquisa, os participantes do estudo serão prontamente encaminhados para uma avaliação mais elaborada e se necessário, encaminhados para outras especialidades (exemplo: Neurologia, Cardiologia), mesmo após o término do estudo. Em caso de eventos adversos durante a pesquisa, o participante tem direito a atendimento gratuito e pelo tempo necessário.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento:

A coleta de dados e informações relevantes será realizada durante a consulta ambulatorial de rotina. O PET-CT será agendado com antecedência para programação de transporte e de preferência nos dias de coleta de exames laboratoriais ou de consulta médica. Será oferecido ressarcimento para alimentação e transporte para você e um acompanhante para o dia do exame de PET-CT. Se você sofrer algum dano ou doença, previsto ou não neste termo de consentimento e relacionado com sua participação no estudo, o patrocinador do estudo pagará as despesas médicas necessárias e decorrentes do tratamento pelo tempo que for necessário. A equipe do estudo deverá ser notificada o mais rápido possível. O patrocinador garante assistência integral gratuita e imediata.

Você não renunciará a quaisquer dos seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento, incluindo o direito de pedir indenização por danos resultantes do estudo.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Karla Borges Daniel, Ambulatório de Endocrinologia; Hospital da Clínicas – Unicamp; Terceiro andar; Rua Vital Brasil, 251; Cidade Universitária; CEP 13083-888 Campinas – SP; telefones (19) 3521-7755 e (19) 98301-2297 e-mail: ka_borgesdaniel@hotmail.com

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 13:30hs e das 13:00hs as 17:00hs na

Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante:

_____ Data:

___/___/___.

(Assinatura do participante)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante. _____

Data: ___/___/___.

(Assinatura do pesquisador)