

ÍNDICE

<u>Conteúdo</u>	<u>Páginas</u>
• Abreviaturas	2
• Resumo	3
• Abstract.....	4
• Introdução.....	5
• Metodologia.....	7
• Patologia Cardiovascular.....	8
➤ Miocardiopatia	10
➤ Hipertensão Arterial	17
➤ Arritmias.....	22
➤ Valvulopatia	25
➤ Doença Coronária e Disfunção Endotelial	28
➤ Fatores de Risco	31
• Conclusão	34
• Bibliografia.....	36

ABREVIATURAS

GH: Growth Hormone

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

mRNA: RNA mensageiro

ANP: Atrial Natriuretic Peptide

FMD: Flow Mediated Dilation

IMT: Intima Media Thickness

LDL: Low Density Lipoprotein

CEPT: Cholesteryl Ester Transfer Protein

RESUMO

A acromegalia é uma patologia endócrina que acarreta um risco de morte precoce superior à da população geral, quando não tratada adequadamente. Em larga medida, a maior mortalidade deve-se a complicações cardiovasculares que incluem, nomeadamente, a miocardiopatia, hipertensão arterial, valvulopatia, arritmias e doença coronária.

A miocardiopatia, a complicação cardiovascular mais frequente, apresenta características comuns em doentes acromegálicos, não só pelos achados histológicos típicos, mas também pela evolução da disfunção ventricular, que em casos avançados se torna irreversível.

A etiopatogenia da hipertensão arterial na acromegalia permanece em discussão, mas pensa-se que alguns dos mecanismos subjacentes estarão interligados. Já no que diz respeito às arritmias cardíacas, a fibrose miocárdica parece ser a principal responsável pelo seu aparecimento. Os eventos disrítmicos são, aliás, apontados como a principal causa de morte súbita em doentes com acromegalia.

A valvulopatia, mais comumente mitral e aórtica, raramente surge de forma isolada na acromegalia, estando normalmente associada à miocardiopatia e à hipertensão arterial.

A disfunção endotelial, a aterosclerose e a isquemia coronária são processos correlacionados, que podem ser avaliados de forma indireta por dois índices: a IMT e o FMD.

A acromegalia propicia o aparecimento de outras complicações como a diabetes mellitus ou a dislipidémia que contribuem para o agravamento das modificações cardiovasculares. A hipertensão arterial, quando presente, também atua como fator de risco cardiovascular, tendo um importante valor negativo no prognóstico.

A rapidez no diagnóstico e a escolha terapêutica pode determinar o sucesso ou fracasso no controlo e na reversibilidade das complicações cardiovasculares na acromegalia, visto que o tempo de exposição a níveis elevados de GH/IGF-1 parece ser o principal determinante da evolução da doença.

São vários os estudos que comprovam os efeitos benéficos cardiovasculares dos análogos da somatostatina e o potencial promissor do pegvisomant, relegando para as últimas linhas terapêuticas opções como os agonistas da dopamina e a radioterapia.

Palavras-chave: acromegalia, mortalidade, miocardiopatia, valvulopatia, hipertensão arterial, arritmias, doença coronária.

ABSTRACT

Acromegaly is an endocrine disorder that carries a higher risk of premature death than in the general population, when not treated properly. To a large extent, increased mortality is due to cardiovascular complications, such as cardiomyopathy, hypertension, valvular heart disease, arrhythmias and coronary disease.

Cardiomyopathy, the most common cardiovascular complication, shows common features among acromegalic patients, not only by typical histological findings, but also by development of ventricular dysfunction, which may be irreversible in severe cases.

The pathogenesis of Hypertension in acromegaly remains under discussion, but it is thought that some of the underlying mechanisms are connected.

With respect to cardiac arrhythmias, myocardial fibrosis seems to be the primary responsible for its development. Arrhythmic events are indeed identified as the main cause of sudden death in patients with acromegaly.

The valve disease, most commonly mitral and aortic, rarely appears isolated and it is usually associated with cardiomyopathy and hypertension.

Endothelial dysfunction, atherosclerosis and coronary ischemia are correlated processes, which can be assessed indirectly by two indices: IMT and FMD.

Acromegaly drives to other complications as diabetes mellitus and dyslipidemia that contribute to deterioration of cardiovascular changes. Hypertension, also acts as a cardiovascular risk factor and has an important negative prognosis.

Early diagnosis and the therapeutic choice can determine the success or the failure in control and reversibility of cardiovascular complications in acromegaly, since time of

exposure to high levels of GH/IGF-1 seems to be the main determinant of disease progression.

There are several studies showing the cardiovascular beneficial effects of somatostatin analogs and pegvisomant promising potential, relegating dopamine agonists and radiotherapy to the last therapeutic options.

Keywords: acromegaly, mortality, cardiomyopathy, valvular disease, hypertension, arrhythmias, coronary artery disease.

INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma endocrinopatia relativamente rara, que foi descrita pela primeira vez em 1886 por Pierre Marie.¹ Apresenta uma prevalência mundial de 40 casos por cada milhão de habitantes e uma incidência de 3 a 4 novos casos por milhão de habitantes por ano.² Manifesta-se essencialmente entre a quarta e quinta década de vida, afetando igualmente doentes de ambos os sexos.³

Esta doença ocorre por um excesso de produção de hormona de crescimento e do seu mediador, a IGF-1, que em mais de 90% dos casos se deve a um adenoma benigno da hipófise.¹

As manifestações clínicas incluem uma multiplicidade de distúrbios orgânicos, incluindo dismorfismos somáticos (que levam os doentes a desenvolver um fenótipo facial e corporal típico da doença) e complicações sistémicas, das quais fazem parte alterações cardiovasculares, respiratórias, metabólicas, osteoarticulares e endócrinas.⁴

As complicações sistémicas são responsáveis por algumas das consequências mais graves da doença, sendo as causas da existência de uma taxa de mortalidade superior à da população em geral.⁵ Neste sentido, a disfunção cardiovascular assume o lugar da principal causa de morte precoce nestes doentes.⁶

A doença cardiovascular na acromegalia afeta cerca de 60% dos doentes aquando do diagnóstico⁴, incluindo um amplo espectro de alterações, tais como: miocardiopatia, hipertensão arterial, incompetência valvular, arritmias e doença coronária subjacente à disfunção endotelial e aterosclerose.⁷

Cada uma destas modificações surge num contexto fisiopatológico específico, relacionado com o excesso de GH, mas cuja evolução e perpetuação estão dependentes de

outros fatores de risco cardiovasculares, que interagem e atuam de diferentes formas e com diferentes repercussões no curso da doença.

Julga-se que a acromegalia, dada a sua evolução insidiosa, seja diagnosticada com cerca de 10 anos de atraso em relação ao início da hipersecreção de GH.⁸ Assim sendo, permite-se a instalação de alterações estruturais irreversíveis, com conseqüente perda da função cardíaca e com um maior risco de morte precoce. Contudo, algumas dessas alterações são reversíveis até uma determinada fase da evolução da doença, e portanto, a implementação de um esquema terapêutico de forma adequada e atempada pode reverter a remodelagem cardíaca e melhorar a função cardiovascular nestes doentes. Para isso, é fundamental conhecer os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às alterações cardiovasculares e tentar encontrar o momento em que as mesmas ultrapassam a linha da reversibilidade.

É pois necessário fazer um diagnóstico o mais precocemente possível, uma vez que se pensa que a duração da doença seja o fator preditor mais importante do aumento do risco de mortalidade.⁹

Atualmente existe à disposição dos médicos uma vasta gama de meios terapêuticos que variam entre técnicas cirúrgicas, farmacológicas e de radioterapia. Cada uma delas parece ter um papel mais ou menos definido no tratamento da acromegalia. Todavia as suas implicações na paragem e reversão da progressão das complicações cardiovasculares não estão completamente esclarecidas e são alvo de alguma discussão nos meios científicos.

Por fim, o objetivo deste artigo é rever as publicações mais recentes sobre a fisiopatologia das principais complicações cardiovasculares, a sua evolução e os efeitos das diferentes estratégias terapêuticas usadas no tratamento da acromegalia.

METODOLOGIA

O presente trabalho começou com uma pesquisa bibliográfica sobre a patologia cardiovascular na acromegalia, a partir de uma lista de artigos entre os anos de 2000 a 2012 relacionados com o tema, fornecida pela Biblioteca Central – Serviço de Documentação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Foram utilizadas como bases de dados para a pesquisa a Pubmed e a Index (revistas médicas portuguesas) Online. Da lista mencionada, foram selecionados os artigos que incidiam sobre a mortalidade, a fisiopatologia, a evolução e a resposta terapêutica da doença cardiovascular na acromegalia, com texto completo online ou disponibilizados pela referida biblioteca.

PATOLOGIA CARDIOVASCULAR NA ACROMEGALIA

Estima-se que os acromegálicos tenham uma taxa de mortalidade 2 a 4 vezes superior à da população em geral¹⁰ e uma esperança de vida reduzida em cerca de 10 anos.¹¹

Na sequência de vários estudos randomizados e controlados, sabe-se atualmente que as complicações cardiovasculares são a principal causa de mortalidade na acromegalia, sendo responsável pela morte de 60% dos doentes. A patologia respiratória e as neoplasias provocam a morte a cerca de 25% e 15% dos doentes, respetivamente (**Fig.1**).⁵ É de referir que um estudo recente apontou uma taxa de mortalidade por patologia cardiovascular que rondava os 80% em doentes com idade inferior a 60 anos.¹²

Importa salientar que a mortalidade por patologia cardiovascular está aumentada, tanto em quadros onde predominada o excesso de GH como naqueles em que existe défice da mesma hormona.¹³

Graças ao incremento das estratégias terapêuticas usadas no tratamento da acromegalia e aos novos métodos de controlo rigoroso da GH, as taxas de mortalidade têm vindo a diminuir.¹⁴ Aliás, dados epidemiológicos mostraram que doentes com níveis de GH inferiores a 2 ng/ml, em colheitas aleatórias, parecem apresentar uma taxa de sobrevivência semelhante à da população em geral.¹²

Seguidamente serão expostas de forma mais detalhada as principais manifestações da patologia cardiovascular, nomeadamente: miocardiopatia, hipertensão arterial, arritmias, valvulopatia e doença coronária.

Causas de Mortalidade

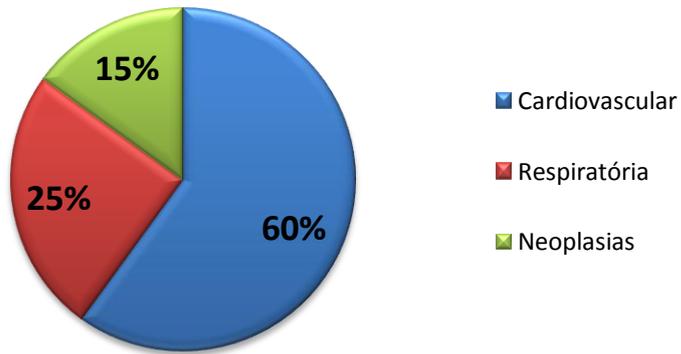


Fig. 1: Causas de mortalidade na acromegalia

MIOCARDIOPATIA

O excesso de GH/IGF-1 ao atuar no músculo cardíaco provoca alterações bem definidas a nível dos miócitos, originando uma miocardiopatia típica dos doentes acromegálicos, com modificações na estrutura e na função do coração.⁷

Os dados epidemiológicos apontam a idade do doente e o tempo de exposição à GH/IGF-1 como os principais fatores para o seu desenvolvimento.¹⁵ No entanto, devem ser considerados outros fatores, que quando presentes propiciam a progressão da miocardiopatia acromegálica, tais como a hipertensão arterial, a diabetes mellitus, a disfunção tiroideia, a dislipidémia e as arritmias ventriculares.¹⁵ Em associação, estes fatores agravam mais a função cardíaca do que cada um deles isoladamente. Por exemplo a coexistência de hipertensão arterial e de diabetes mellitus acarreta um maior risco do que quando apenas uma delas está presente.¹⁶

Em termos bioquímicos a IGF-1 desempenha funções autócrinas e parácrinas induzindo o crescimento dos cardiomiócitos, que face a estímulos como o aumento de pressão e de volume, provocam o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda.

Pensa-se que a hipertrofia dos miócitos ocorra por ação da IGF-1 nos seus recetores a nível da célula muscular cardíaca, conduzindo ao estímulo para transcrição de mRNA responsável pela tradução de proteínas do sarcómero como a cadeia leve 2 da miosina e a troponina.¹⁵ Paralelamente pode ocorrer a formação de novos sarcómeros.²

No entanto, outras publicações afirmam que a GH por si só e independentemente da IGF-1, pode ter um papel relevante na hipertrofia dos miócitos e na alteração do seu perfil metabólico.¹²

Concomitantemente, o eixo GH/IGF-1 parece aumentar a contractilidade cardíaca e prolongar o potencial de ação das células miocárdicas.⁷ Tal ocorre devido a um aumento do cálcio intracelular e à maior sensibilidade dos miócitos ao referido elemento.¹²

Histologicamente, num coração hipertrofiado por ação da GH/IGF-1, encontram-se áreas de miócitos mortos por apoptose, caracterizadas principalmente por fibrose intersticial, deposição extracelular de colagénio, infiltrado linfo-mononuclear e necrose de monócitos.^{7,15}

A hipertrofia do ventrículo esquerdo, facilmente estudada por ecocardiografia, é a alteração cardiovascular mais frequente nos acromegálicos.⁵ Estima-se que mais de 90% dos indivíduos com doença de longa duração desenvolvam esta condição.⁷ Além de ser frequente, é ainda um achado precoce, afetando cerca de 20% dos doentes com menos de trinta anos de idade e normotensos.³

É importante referir que embora a hipertensão arterial e a intolerância à glicose sejam fatores agravantes da função e da remodelagem estrutural cardíacas, a hipertrofia ventricular pode ocorrer de forma independente, mesmo quando nenhum dos referidos fatores está presente.¹²

Estruturalmente a miocardiopatia acromegálica caracteriza-se por uma hipertrofia biventricular concêntrica, mais acentuada à esquerda, inicialmente com espessamento das paredes e conservação do diâmetro das câmaras cardíacas.⁵ Embora este fenómeno seja mais frequente à esquerda, não raras vezes o ventrículo direito está igualmente envolvido.³

Do ponto de vista hemodinâmico, podem ser distinguidas três fases na evolução da miocardiopatia que têm implicações na resposta ao tratamento e na reversibilidade da remodelagem cardíaca (**Fig.2**).¹⁷

A fase precoce, caracterizada pela chamada “Síndrome Hipercinética” manifesta-se por um aumento do débito e contratilidade cardíaca com diminuição da resistência vascular periférica. Por ser assintomática, raramente a doença é diagnosticada nesta fase.¹⁵

A maioria dos doentes é diagnosticada na 2ª fase de evolução da cardiopatia, que se manifesta por uma capacidade de enchimento ventricular insuficiente, com disfunção diastólica em repouso e diminuição da performance sistólica durante o exercício.^{15,17} Esta condição apresenta-se em cerca de 29% dos doentes não tratados, sendo que a sua prevalência aumenta para perto de 50% quando a acromegalia é complicada com hipertensão arterial.¹²

A última fase, típica da doença de longa evolução, apresenta uma diminuição das funções diastólica e sistólica em repouso, e diminuição do débito cardíaco, com possível progressão irreversível para insuficiência cardíaca congestiva.¹⁷ Também nesta fase a disfunção e insuficiência das válvulas aórtica e mitral são achados frequentes.¹⁵ Quando esta última fase é atingida, pensa-se que a mortalidade seja aproximadamente de 25% e de 37.5% ao fim de 1 e 5 anos, respectivamente.¹⁸ No entanto, quando tratados menos de 3% dos doentes atinge esta fase de mau prognóstico da doença.¹²

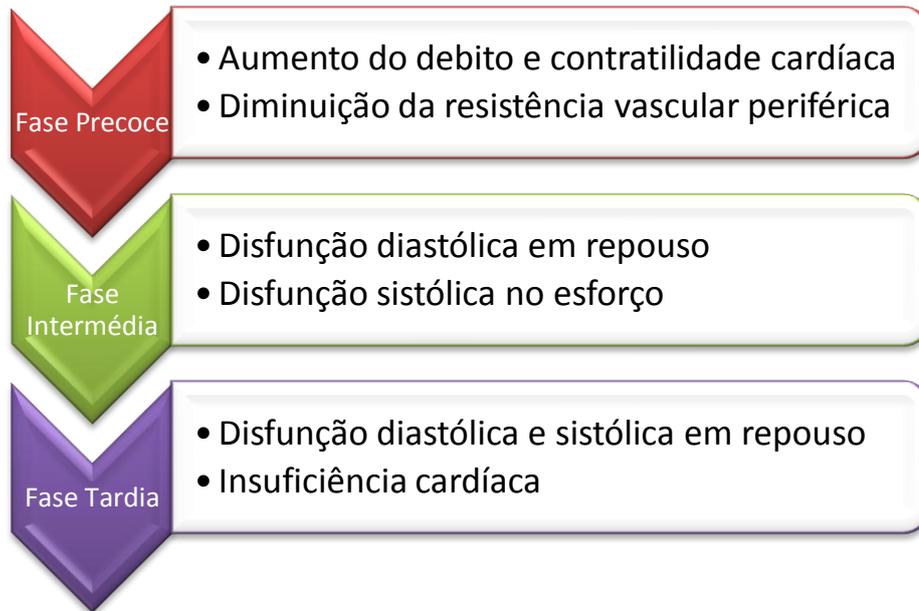


Fig. 2: *Evolução da miocardiopatia na acromegalia*

Sabe-se que durante toda a evolução da miocardiopatia o melhor fator preditor da hipertrofia ventricular é a pressão diastólica⁵, provavelmente até mais determinante do que a exposição prolongada à GH.¹² Contudo, está bem estabelecido que quanto maior o tempo de exposição a níveis elevados de GH/IGF-1, maior é o risco de desenvolver disfunção ventricular, dada a correlação inversa que parece existir entre a duração da doença e os valores da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.¹⁶

Vários estudos têm tentado encontrar o momento exato na progressão da doença em que as alterações morfológicas se tornam irreversíveis, tendo sido feitas algumas considerações sobre esse assunto.

Numa publicação de 2004 é mencionado que a reversibilidade de algumas das modificações estruturais cardíacas é mais provável em doentes com características particulares, nomeadamente: idade inferior a 45 anos, curta exposição à hipersecreção de GH ou naqueles em que os níveis de GH estão farmacologicamente estabilizados há mais de 5 anos.¹⁸

Considera-se que o tempo médio necessário para que ocorra esta reversão é de aproximadamente um ano,¹⁹ embora se pense que esse período temporal possa estar dependente dos níveis de GH após o controlo da acromegalia.²⁰

Contrariamente, parece lógico afirmar que a probabilidade de recuperação da remodelagem cardíaca seja nula quando o doente começa a apresentar sinais de insuficiência cardíaca congestiva.¹⁸

Em termos dos resultados da instituição das várias opções terapêuticas disponíveis, parece ser de fácil compreensão que, se os sinais e sintomas da acromegalia são desencadeados pela exposição aos efeitos da hipersecreção do eixo GH/IGF-1, então a sua supressão ou normalização deveria reverter, ou pelo menos, parar a progressão das modificações sistémicas e somáticas.³

Um estudo recente de 2011 mostrou que, independentemente da estratégia terapêutica seguida, havia uma melhoria da função diastólica e sistólica quando os níveis de GH/IGF-1 eram devidamente controlados.²¹

Outro estudo mostra que a função diastólica está mais prejudicada em doentes controlados cronicamente com octreotido, apesar de apresentarem massa e dimensões do ventrículo esquerdo normais, do que naqueles curados cirurgicamente.²² Contrariamente, um estudo mais recente, que comparou a cirurgia e os análogos da somatostatina como primeiro meio terapêutico, concluiu haver uma melhoria idêntica da hipertrofia ventricular esquerda e da pressão de enchimento diastólica em ambos os casos, mas uma melhor função sistólica nos doentes tratados farmacologicamente primeiro. Tais conclusões podem relacionar-se com uma maior preservação das células hipofisárias ou com ações diretamente desempenhadas pelos fármacos no tecido cardíaco. No entanto, estas questões não foram ainda totalmente esclarecidas.²³

Um estudo prospectivo de 5 anos, procurou testar a reversibilidade da miocardiopatia após um correto tratamento com octreotido. Os resultados obtidos mostraram que todos os doentes tiveram uma melhoria da função do ventrículo esquerdo e, que em cerca de metade dos casos, houve mesmo reversão completa das alterações. De salientar que apesar do tratamento, a maioria dos doentes manteve níveis ligeiramente elevados de GH/IGF-1, o que determinou algum rebate na “performance” miocárdica.²⁴ Estes dados reforçam a necessidade de um controlo apertado do eixo GH/IGF-1 para se conseguir repor uma função cardíaca o mais normal possível.

De uma forma geral, os análogos da somatostatina parecem melhorar a miocardiopatia, mesmo em doentes em que o controlo dos níveis de GH não foi completamente atingido.²⁵

Os agonistas da dopamina, apesar de contribuírem para a diminuição da hipertrofia ventricular, não parecem melhorar os parâmetros de avaliação da função cardíaca, pela que a sua aplicação deve ser relegada para segundo plano.¹²

O pegvisomant, um antagonista dos recetores da GH, parece ter demonstrado efeitos benéficos na função sistólica e diastólica nos doentes testados.²⁶ Contudo, uma vez que é um fármaco relativamente recente e pouco utilizado, não existem muitos estudos consistentes até ao momento.

Já a radioterapia teve efeitos nefastos na miocardiopatia, agravando as alterações ecográficas nos doentes a ela submetidos³, com maior risco de mortalidade do que os doentes tratados por meios cirúrgicos e/ou médicos.¹²

Apesar dos vários estudos publicados, o consenso parece apontar para o facto da associação de métodos terapêuticos cirúrgicos e farmacológicos, continuar a ser a melhor estratégia a seguir, obviamente tendo em conta que cada doente deve ser avaliado de forma

personalizada.²⁶ O princípio fundamental a apontar é que, quanto menor for o tempo de evolução da doença e quanto mais controlados estiverem os valores de GH/IGF-1, mais significativas serão as melhorias verificadas ao nível da miocardiopatia.¹² De igual forma, importa manter sob monitorização constante fatores de risco como a hipertensão arterial, a hiperglicemia e a dislipidémia.²

HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial é considerada, por vários autores, o fator de prognóstico mais importante em termos de mortalidade na acromegalia.⁷

Embora a prevalência exata não seja conhecida, estima-se que aproximadamente um terço dos doentes apresenta hipertensão arterial⁵, existindo um intervalo de resultados que varia entre 18% e 60%. Esta grande variação deve-se muito provavelmente aos diferentes critérios usados nos estudos.²⁷

Dados epidemiológicos apontam para uma maior incidência de hipertensão arterial em doentes acromegálicos comparativamente com a população normal.²⁷ Além disso, sabe-se que a hipertensão associada à acromegalia tende a ocorrer mais cedo, sem predominância em nenhum dos sexos e sem relação com a história familiar, mas existindo um aumento do risco com o aumento da idade.¹²

Ocorre principalmente à custa da elevação da pressão diastólica, pois a GH/IGF-1 provocam a hiperplasia das células do músculo liso com conseqüente aumento da resistência vascular.²

A diminuição dos valores de tensão arterial após o tratamento bem-sucedido da acromegalia, com conseqüente redução dos níveis de GH/IGF-I, sugere uma relação entre este eixo e a ocorrência de hipertensão.²⁷ Contudo, a gravidade da hipertensão arterial não está diretamente dependente dos níveis de IGF-I²⁸, nem do tempo de duração da doença.²

Tal como ocorre na população em geral, também na acromegalia a hipertensão é de etiologia multifactorial²⁸, sendo que os mecanismos que levam à sua gênese estão ainda mal esclarecidos. Estudos experimentais e clínicos sugerem algumas hipóteses possíveis, nomeadamente (**Fig.3**):

- Expansão do volume plasmático
- Ação direta da GH/IGF-I
- Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
- Secreção aumentada do péptido auricular natriurético (ANP)
- Hiperinsulinemia
- Ativação do sistema nervoso simpático
- Hiperincinésia cardíaca
- GH/IGF-I como fatores de crescimento.⁵

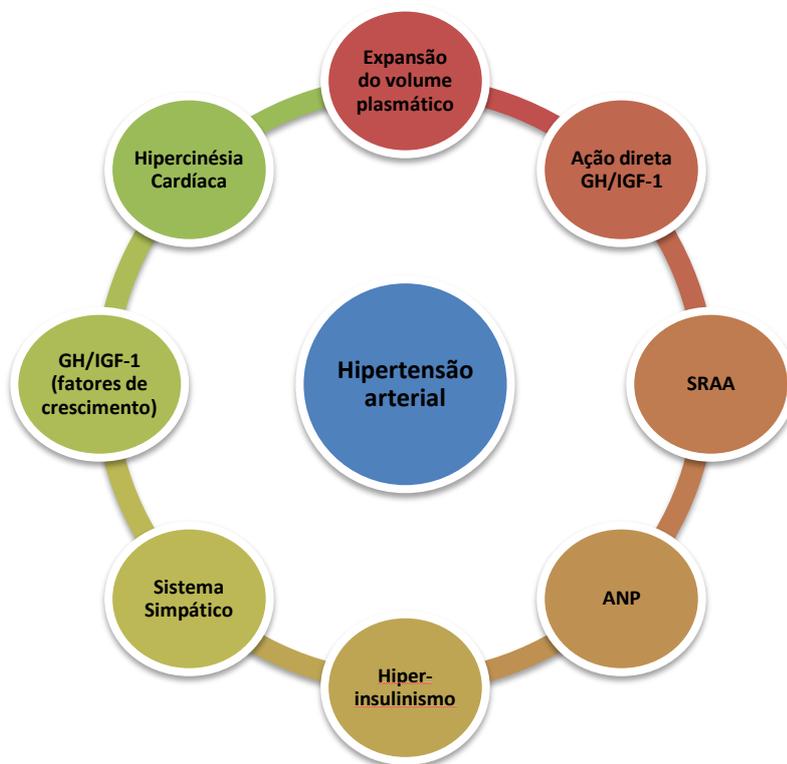


Fig. 3: Fatores etiológicos da hipertensão arterial na acromegalia

Pensa-se que a expansão do volume plasmático ocorra por alterações na homeostasia do sódio e por diminuição da diurese. A retenção de sódio estará relacionada com a ação

direta da GH no túbulo distal renal, mas também devido à ativação secundária do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Muitas dúvidas existem sobre o real papel da renina e da aldosterona neste processo, devido às informações contraditórias da literatura. Recentemente, um estudo mostrou a existência de um polimorfismo C-344T no gene CYP11B2, que codifica a enzima responsável pela síntese da aldosterona, e que estaria presente na maioria dos doentes acromegálicos com hipertensão arterial. Os doentes com este polimorfismo apresentavam um aumento da pressão sistólica, julgando-se que a explicação residiria numa maior taxa de transcrição da aldosterona, devido a uma maior sensibilidade à ação estimulante da GH.³ Além disso, pensa-se que a hipersecreção de GH esteja associada a um aumento da aldosterona por um mecanismo independente dos níveis de renina e de IGF-1.²⁹

Por outro lado, a redução dos níveis de ANP é o principal responsável pela baixa diurese observada nos doentes com acromegalia.⁵ Os peptídeos natriuréticos têm vindo a ser estudados, dado saber-se que são hormonas cardioprotetoras, produzidas pelos miócitos ventriculares e libertados em resposta à disfunção cardíaca. Quando ocorre expansão do volume e aumento da tensão sobre a parede dos ventrículos, o ANP é libertado estimulando a diurese. Obviamente, este mecanismo estará comprometido na acromegalia.³

O hiperinsulinismo parece igualmente estar associado ao desenvolvimento de hipertensão, visto que a resistência periférica á insulina é mais elevada em doentes hipertensos do que naqueles que têm uma tensão arterial normal.⁵ Este fenómeno explica-se pelo facto de a insulinoresistência diminuir a produção de óxido nítrico, o que dificulta a vasodilatação do músculo liso presente no endotélio vascular.² Além disso, a hiperinsulinémia influencia diretamente a pressão arterial ao promover a retenção renal de sódio.³

Em relação à ação do sistema nervoso simpático, os estudos publicados são contraditórios. Se por um lado alguns afirmam existir elevação dos níveis séricos e urinários de catecolaminas, outros defendem a presença de valores normais. Há, ainda, alguns estudos que mencionam a correção das alterações no ritmo circadiano da noradrenalina com a terapêutica da acromegalia, e conseqüentemente, com a normalização ou redução dos níveis de GH/IGF-I.²⁷

Também a apneia do sono, frequentemente presente nos acromegálicos, parece ter algumas implicações, embora mal esclarecidas, sobre a hipertensão arterial, ao impedir a diminuição da pressão arterial que ocorre fisiologicamente durante a noite.²

Por fim, pensa-se que a IGF-I possa estar envolvida no fenómeno de elevação da tensão arterial, tanto por promover a hipertrofia vascular como pelos seus efeitos a nível do tónus vascular. É cientificamente aceite que o gene da IGF-I é expresso no endotélio e no músculo liso vascular, pelo que alguns estudos indicam que fatores genéticos podem influenciar a resposta vascular, e conseqüentemente a hipertensão, em função dos níveis de IGF-I.²⁷

Apesar de não existir um consenso na comunidade científica no que diz respeito aos mecanismos etiopatogénicos subjacentes, é ponto assente que a exposição crónica a níveis elevados de GH/IGF-I favorece o desenvolvimento de hipertensão arterial, constituindo um importante fator de risco cardiovascular.

Em 2011 foi desenvolvido um estudo que procurou avaliar as diferenças existentes, no que refere à hipertensão, entre doentes controlados e casos com doença ativa. A conclusão a que chegaram foi que os valores de pressão sistólica estavam dependentes dos níveis de IGF-1 no caso da doença ativa, existindo uma elevação importante nos valores de microalbuminúria, tradutores de comprometimento renal. Já nos doentes com acromegalia controlada, a

hipertensão arterial estaria relacionada com outros fatores de risco cardiovasculares como a dislipidemia e a diabetes mellitus.³⁰

Também os efeitos da terapêutica disponível para tratamento da acromegalia, no que diz respeito à hipertensão arterial, continuam por esclarecer, dadas as diferenças consideráveis que existem entre estudos. Se por um lado existem publicações que reportam uma diminuição da prevalência de hipertensão arterial de 46,7% para 22,2% em doentes tratados com octreotido¹², outros estudos mostram apenas uma ligeira melhoria da pressão sistólica, sendo mesmo que alguns negam qualquer melhoria após o tratamento.³

Independentemente da estratégia terapêutica utilizada, recomenda-se a monitorização da pressão arterial a cada 6 meses ou aquando de uma mudança no tratamento.³¹

ARRITMIAS

Comparativamente com a miocardiopatia e a hipertensão, as alterações do ritmo são um assunto muito menos discutido na literatura. Contudo, estudos por electrocardiograma e holter em doentes acromegálicos têm demonstrado anomalias da condução cardíaca em mais de 40% aquando do diagnóstico.⁵

A etiopatogenia destas arritmias não é ainda completamente conhecida. No entanto pensa-se que a fibrose presente no miocárdio seja responsável pela condução do impulso elétrico de forma desorganizada e não homogénea.²

Como consequência destes eventos, foram documentados vários tipos de disritmias (extra-sístoles, fibrilação auricular paroxística, taquicardia supra-ventricular paroxística, doença do nódulo sinusal, taquicardia ventricular e bloqueios de ramo) com especial incidência no pico de exercício físico.⁵

Devem ser diferenciados dois tipos particulares de disritmias nestes doentes: as arritmias supra-ventriculares (com uma frequência semelhante em doentes acromegálicos e na população geral) e as arritmias ventriculares. Estas são encontradas num número significativamente maior em doentes acromegálicos do que na população geral⁵, sendo aliás apontadas como uma das principais causas de morte súbita nestes doentes,³² que caracteristicamente apresentam um prolongamento do intervalo QT.³

Pensa-se que a maior incidência de arritmias ventriculares esteja relacionada com o tempo de exposição a níveis elevados de GH, mas principalmente com a massa do ventrículo esquerdo (**Fig.4**).¹²

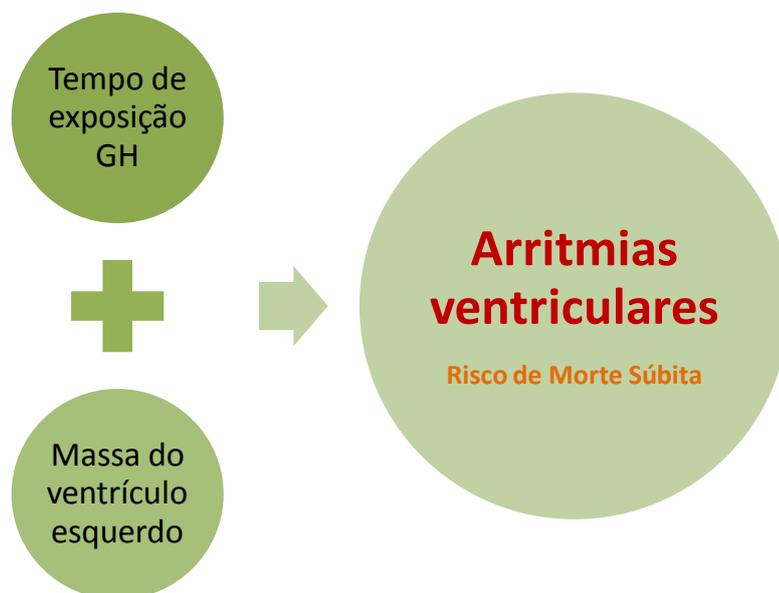


Fig. 4: Fatores determinantes das arritmias ventriculares na acromegalia

O conceito de “potenciais tardios” (caracterizado por potenciais de ação de baixa amplitude e alta frequência na porção terminal do complexo QRS) foi apontado como estando correlacionado com o aumento da fibrose intersticial observada no miocárdio destes doentes, em virtude da acentuada morte dos cardiomiócitos.⁵ Estes potenciais foram encontrados em 56% dos doentes com acromegalia ativa, em 6% dos indivíduos com doença controlada e em nenhum dos controles.³ Por este fato, são indicados como potentes preditores de arritmias em doentes com enfarte agudo do miocárdio prévio.⁷ Todavia, a sua validade como indicador prognóstico necessita ainda de mais estudos de longa duração.²

A partir de um estudo levado a cabo em 2008, conclui-se que, além de uma melhoria significativa da miocardiopatia, o tratamento com análogos da somatostatina, como o octreotido ou o lanreotido, diminuíram a frequência cardíaca e a ocorrência de fenômenos disrítmicos, e consequentemente o risco de morte súbita nos doentes testados.²³

Dado saber-se que a somatostatina interfere com a condução do impulso cardíaco, um outro estudo demonstrou que o tratamento durante 6 meses com lanreotido reduziu para 17%

a ocorrência de arritmias. Pensa-se que o mecanismo subjacente estará relacionado com um encurtamento do intervalo QT registado no electrocardiograma.¹²

Quando numa fase mais avançada da doença, surge a insuficiência cardíaca congestiva, ocorre um aumento significativo do risco de fenómenos arrítmicos potencialmente fatais, pelo que se aconselha o recurso complementar a terapêutica antiarrítmica, tentando prevenir a possibilidade de morte súbita.¹⁸

Assim, recomenda-se o estudo electrocardiográfico anual destes doentes³¹, visto que as anomalias do ritmo podem ser uma causa importante de síncope inexplicada ou morte súbita, mesmo em doentes com um coração aparentemente normal.

VALVULOPATIAS

A valvulopatia é muito mais prevalente nos doentes acromegálicos do que na população em geral, independentemente de os primeiros terem a doença ativa ou controlada.³³

A afeção valvular envolve principalmente as válvulas aórtica e mitral, com predomínio da insuficiência com regurgitação sanguínea, por fragilidade do anel e incompetência das valvas.³

Pode-se afirmar que, apesar da valvulopatia estar associada á hipertrofia ventricular, a primeira não apresenta o mesmo potencial de reversibilidade que a segunda², donde se depreende que as alterações valvulares não estão diretamente dependentes das alterações estruturais do ventrículo esquerdo, mas sim dos efeitos da GH/IGF-1 sobre o tecido conjuntivo.³⁴

De vários fatores analisados, apenas a duração da doença pareceu ter alguma relação causal com a ocorrência de disfunção valvular.³ No entanto, no caso particular da regurgitação mitral, foi documentado que esta poderia estar também relacionada com a hipertensão arterial.³⁴

Comparando a disfunção valvular em doentes com acromegalia controlada com octreotido, e com acromegalia não controlada, o que se verificou foi um aumento da prevalência de regurgitação mitral nos não controlados, não tendo ocorrido nenhuma melhoria nos que apresentavam níveis de GH/IGF-1 normalizados. Dito de outra forma: o tratamento com análogos da somatostatina durante um ano, não aumentou a incidência nem agravou a prevalência de disfunção valvular nos doentes testados.³⁵ Contudo, não é conhecido qual o período de tempo necessário à terapêutica instituída para prevenir a contínua deterioração valvular.³

Um estudo mencionava que a cabergolina parecia aumentar a incidência da patologia valvular, particularmente mitral e aórtica, em doentes acromegálicos²⁶, contudo um outro, posterior, refuta o aumento do risco de regurgitação valvular com o uso do mesmo fármaco.³⁶ De igual forma, o consenso sobre o diagnóstico e tratamento das complicações da acromegalia, também refere não haver agravamento da regurgitação valvular com a cabergolina.³¹

As valvulopatias surgem raras vezes de forma isolada na acromegalia. Na maioria dos casos os doentes apresentam uma grande multiplicidade de modificações cardíacas e vasculares associadas, tal como foi reportado no caso clínico de um doente que apresentava insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia dilatada, isquemia coronária, insuficiência valvular e doença do nódulo sinusal (**Fig.5**).³⁷



Fig. 5: *Múltiplas apresentações da doença cardiovascular na acromegalia*

Por fim, é de salientar a importância de um acompanhamento ecocardiográfico anual destes doentes³¹, de modo a comprovar e avaliar a extensão da valvulopatia, visto que existem estratégias cirúrgicas capazes de solucionar, de forma mais ou menos definitiva, este problema.³⁸

DOENÇA CORONÁRIA E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Enquanto a associação direta do excesso de GH/IGF-I com algumas anomalias cardiovasculares estão bem definidas, outras permanecem alvo de discussão e controvérsia na comunidade científica, tal como acontece com a doença coronária, a disfunção endotelial e o fenómeno aterosclerótico.

Apesar de relativamente frequente, são escassos os estudos e conhecimentos sobre o impacto da acromegalia no endotélio coronário. Recentemente um estudo demonstrou que cerca de 41% dos doentes tinham risco de desenvolver aterosclerose nas artérias coronárias.³⁹

Do ponto de vista fisiológico, a GH desempenha um papel importante como fator de crescimento endotelial, promovendo a hipertrofia vascular, e a IGF-1 pode estimular a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais, propiciando a vasodilatação⁷, pelo que alguns autores apontam a IGF-1 como protetora da função endotelial.³ Contudo, este último processo é regulado por mecanismos de feedback negativo; ou seja, valores normais de IGF-1 motivam a estimulação da sintetase do óxido nítrico e o excesso de secreção deste mediador bloqueia este processo (Fig.6).⁴⁰

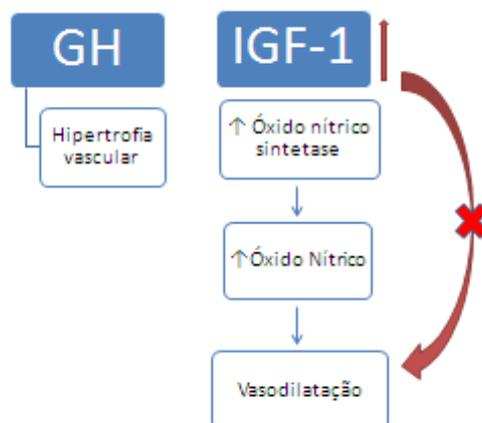


Fig. 6: Papel da GH e da IGF-1 na função endotelial

A disfunção endotelial é um achado precoce e imprescindível ao processo aterosclerótico, embora este esteja também dependente de outros fatores de risco como a dislipidemia e a insulinoresistência.⁴¹

Para se avaliar a disfunção endotelial e aterosclerótica é frequente recorrer-se à medição de dois parâmetros: o FMD (“Flow Mediated Dilation”) e à IMT (“Intima-Media-Thickness”) das artérias carótidas, que por norma se encontram diminuído e aumentado, respetivamente, numa situação de lesão endotelial por formação ateromatosa.

Alguns estudos concluíram que na acromegalia existe comprometimento endotelial, como já referido, devido à menor capacidade de vasodilatação dependente do endotélio verificada nos doentes testados.⁴²

Pensa-se que há um efeito deletério direto da GH sobre o FMD, independentemente da presença ou não de fatores de risco cardiovasculares, e que a IMT é significativamente mais elevada em doentes com doença ativa do que nos controlos.⁴¹

Resultados de uma análise imagiológica mostraram que cerca de metade dos doentes acromegálicos apresentavam calcificações coronárias com, provavelmente, maior risco isquémico.⁴³ No entanto, um estudo de 2010, mostrou que o risco de doença coronária em doentes com acromegalia não complicada era baixo aquando do diagnóstico e que permanecia estável por 4 a 5 anos após o correto tratamento. Concluiu-se assim, que a exposição crónica a valores elevados de GH/IGF-1 isoladamente não acarreta um risco acrescido de doença coronária.⁴⁴

Embora pareça não existir uma relação directa entre os níveis de GH e o risco de doença coronária, é irrefutável até ao momento que existe um maior risco de aterosclerose nestes doentes, já que foi comprovado a elevação de biomoléculas (triglicéridos, apolipoproteína B e endotelina-1) associadas a este processo.⁴⁵

Estudos sugerem que o tratamento da acromegalia com octreotido reduz o risco de agravamento do fenómeno aterosclerótico² e o lanreotido pareceu mostrar uma certa tendência para diminuir a IMT nas carótidas comuns.⁴⁶

Em doentes resistentes aos análogos da somatostatina, o pegvisomant mostrou diminuir o FMD, mas sem impacto significativo na IMT.⁴⁷

Por não parecer haver um risco de doença coronária aumentado nos doentes acromegálicos, apenas se preconiza que estes sigam as mesmas linhas terapêuticas para prevenção e avaliação indicadas para doentes não acromegálicos.⁴⁴

Por fim, embora a correlação entre acromegalia e aterosclerose seja atualmente aceite, o mesmo não se pode referir no que respeita à doença coronária, pelo que são necessários mais estudos para se atingir uma conclusão consistente.

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

Todos os fatores de risco cardiovasculares parecem estar aumentados na acromegalia.⁴⁸ No entanto, os principais determinantes de uma menor esperança de vida nestes doentes são a dislipidemia, a insulinoresistência, a doença cardíaca e a hipertensão arterial. Esta é reconhecida como um dos fatores de prognóstico negativo mais importante.⁶

No que diz respeito à dislipidemia os estudos existentes não são consensuais em alguns parâmetros. Enquanto está bem demonstrada a existência de níveis elevados de triglicéridos em praticamente todos os doentes, os níveis de colesterol total variam entre elevados, normais ou até diminuídos consoante os estudos. Apesar disso, sabe-se que os acromegálicos apresentam níveis elevados de LDL pequenas e densas, com um perfil aterogénico superior à população controlo, nomeadamente com aumento dos biomarcadores envolvidos na formação da placa ateromatosa.²

A intolerância à glicose e a diabetes mellitus são achados frequentes nestes doentes, tendo prevalências que variam entre 16-46% e 19-56% respectivamente. Sabe-se que o excesso de GH induz insulinoresistência tanto a nível hepático como nos restantes tecidos periféricos. Esta manifesta-se inicialmente com um aumento da insulinemia basal e na sua resposta à ingestão de glicose. Quando a doença não é controlada, a intolerância à glicose evolui passando a apresentar hiperglicemia em jejum, e finalmente hipoinsulinismo tanto em jejum como no período pós-prandial.³

Tanto a ação direta da GH como a insulinoresistência contribuem para a formação de um ambiente pró-aterosclerótico, embora de formas diferentes. A GH provoca a elevação dos níveis de LDL e endotelina -1, enquanto o aumento da atividade da CETP (“Cholesteryl ester transfer protein”) é desencadeada fundamentalmente pela insulinoresistência (**Fig.7**).⁴⁹

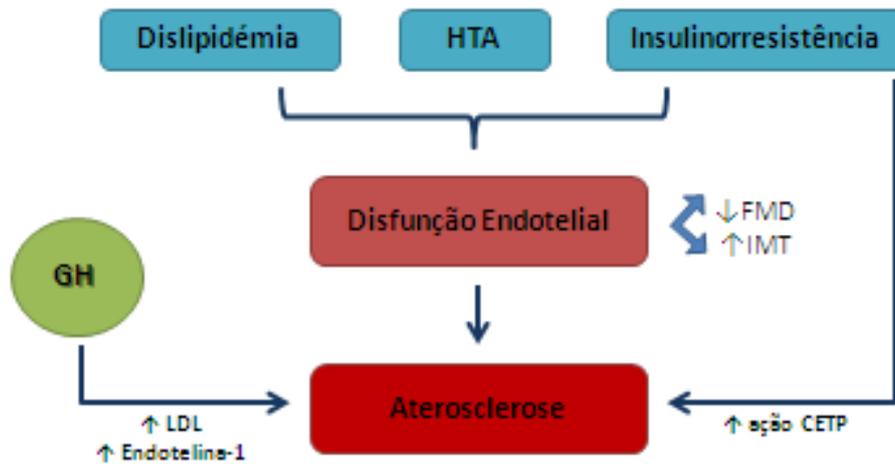


Fig. 7: *Relação entre os fatores de risco cardiovasculares, a disfunção endotelial e a aterosclerose na acromegalia*

Mais recentemente têm sido apontadas algumas mutações e polimorfismos genéticos que parecem predispor para complicações sistêmicas na doença de longa duração. Um desses polimorfismos é a deleção do exão 3 do gene do recetor da GH. Um estudo levado a cabo com 86 doentes, demonstrou existir um aumento da prevalência de co-morbilidades irreversíveis como osteoartrite, dolico colon e polipose cólica adenomatosa em doentes com esta deleção. No entanto, esta relação não foi verificada para outras complicações como os fatores de risco cardiovasculares associados à síndrome metabólica e à diabetes mellitus.⁵⁰

Cerca de 50% dos acromegálicos necessitam de terapêutica médica crónica de forma a reduzirem os riscos de mortalidade e melhorarem a sua qualidade de vida. Neste sentido, a adesão á terapêutica e um correto seguimento clínico a longo prazo são fundamentais para conseguir alcançar níveis séricos de GH normais e estáveis.⁵¹

No que diz respeito à terapêutica farmacológica, pensa-se que o tratamento prolongado e isolado com análogos da somatostatina, em doentes sem condições cirúrgicas, seja capaz de

reduzir os índices de fatores de risco cardiovasculares como a hipertensão arterial e a dislipidemia.⁵²

Um estudo de 2008 concluiu que, embora alguns fatores de risco se mantivessem inalterados, a insulinoresistência diminuiu após o tratamento com octreotido.⁵³ Mas, contrariamente existem relatos de que a terapêutica com análogos da somatostatina pode reduzir a tolerância à glicose, particularmente em fases iniciais do seu uso.⁵⁴

Em doentes resistentes aos análogos da somatostatina, o recurso ao pegvisomant contribuiu para uma redução dos valores de hipertensão arterial e da glicemia com melhoria dos níveis de insulina.²

Parece haver uma diminuição da prevalência de diabetes mellitus e uma melhoria no perfil lipídico (com diminuição dos triglicérides e aumento das HDL) nos doentes acromegálicos após a ressecção cirúrgica do somatotrofinoma.²

Já a radioterapia parece não reverter a maioria dos fatores de risco cardiovasculares, mesmo quando se verificam efeitos benéficos do ponto de vista endócrino e do controlo da doença.⁵⁵

CONCLUSÃO

A acromegalia é uma patologia está associada a uma taxa de mortalidade superior à da população em geral. Na grande maioria dos casos a morte ocorre na sequência de complicações cardiovasculares. Neste espectro incluem-se alterações como a hipertrofia biventricular e a disfunção miocárdica subjacente, as alterações do ritmo, a hipertensão arterial, a doença valvular e a afeção endotelial relacionada com a isquémia coronária. Apesar de já existir muita informação consistente no que diz respeito aos processos fisiopatológicos que estão na base destas modificações, muitas dúvidas permanecem por esclarecer, nomeadamente em relação à hipertensão arterial e à disfunção endotelial.

Para além de conhecer a fisiopatologia da doença, é importante compreender qual a sua evolução natural e como intervêm, quando presentes, os diferentes fatores de risco, agravando e acelerando o curso das complicações cardíacas e vasculares. Destes destacam-se o especial papel da hipertensão arterial como importante fator de agravamento do prognóstico, mas também a dislipidemia e a diabetes mellitus, como agentes propiciadores e agravantes das modificações cardiovasculares.

No que respeita à evolução da doença sabe-se que esta avança no sentido de ocorrer uma remodelagem na estrutura cardíaca e até vascular com impacto hemodinâmico, que progressivamente se torna irreversível. Não é conhecido o momento exato em que a doença atinge a irreversibilidade, mas sabe-se que existem fatores favorecedores deste fenómeno, entre os quais se destaca a duração da doença sem tratamento, ou seja, o tempo de exposição aos efeitos da GH/IGF-1 em excesso.

O incremento e maior acuidade dos métodos diagnósticos e terapêuticos atualmente disponíveis têm contribuído para um melhor controlo endócrino e metabólico da acromegalia, mas sem grande impacto mortalidade. Isto significa que apesar da redução dos níveis de GH,

se o tratamento não for aplicado precocemente, algumas modificações estruturais e funcionais cardiovasculares se mantêm, acarretando um risco acrescido de morte.

Contudo, os estudos persistem no sentido de verificar os efeitos positivos do controlo dos níveis de GH nas modificações cardíacas, com especial enfoque nos análogos da somatostatina e no antagonista dos recetores da GH.

Posto isto, conclui-se que a melhor e maior esperança de vida de um doente com acromegalia depende em larga medida da precocidade do diagnóstico, da adequada escolha terapêutica e sua efetividade.

Além disso, conclui-se também, que mesmo após a “cura bioquímica” da doença é importante um acompanhamento dos parâmetros cardiovasculares, aplicando terapêutica específica para cada complicação quando necessário, não esquecendo a manutenção de um apertado controlo dos fatores de risco cardiovasculares.

Em suma conhecer a fisiopatologia, a evolução natural e a respostas terapêuticas da doença cardiovascular no contexto da acromegalia, pode ser fulcral para melhorar a qualidade de vida nestes doentes e prolongá-la com menor incidência de co-morbilidades e de morte precoce.

BIBLIOGRAFIA

1. Chanson P, Salenave S. (2008); *Acromegaly*, Orphanet Journal of Rare Diseases; 25;3:17
2. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL et al. (2012); *Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: An appraisal*, International Journal of Cardiology; 5273(12)01592-6
3. Fedrizzi D, Czepielewski MA. (2008); *Cardiovascular disturbances in acromegaly*, Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia; 52(9):1416-29
4. Lugo G, Pena L, Cordido F. (2012); *Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly*, International Journal of Endocrinology; 2012:540398
5. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G (2004); *Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis and Management*; Endocrine Reviews; 25:102-152
6. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC et al (2010); *Mortality in patients with pituitary disease*, Endocrine Reviews; 31(3):301-42
7. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A (2004); *Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management*, Treatments in Endocrinology; 3:309-18
8. Melmed S. (2009); *Acromegaly pathogenesis and treatment*, The Journal of Clinical Investigation; 119(11):3189-202
9. Valkusz Z, Tóth M, Boda J, Nagy E, Julesz J. (2011); *The importance of early diagnosis in acromegaly*, Orvosi Hetilap; 152(18):696-702

10. Killinger Z, Payer J, Lazúrová I, Imrich R, Homérová Z, Kužma M et al (2010); *Arthropathy in acromegaly*, Rheumatic Diseases Clinics of North America; 36(4):713-20
11. Ayuk J, Sheppard MC. (2008); *Does acromegaly enhance mortality?*, Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders; 9(1):33-9
12. Palmeiro CR, Anand R, Dardi IK, Balasubramaniyam N, Schwarcz MD, Weiss IA. (2012); *Growth hormone and the cardiovascular system*, Cardiology in Review; 20(4):197-207
13. Lombardi G, Di Somma C, Grasso LF, Savanelli MC, Colao A, Pivonello R. (2012); *The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency*, The Journal of Endocrinological Investigation; 35(11):1021-9
14. Holdaway IM. (2007); *Excess mortality in acromegaly*, Hormone Research; 5:166-72
15. Matta MP, Caron P (2003); *Acromegalic cardiomyopathy: a review of the literature*, Pituitary; 6:203-7
16. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P et al. (2000); *Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 85(1):193-9
17. Casini AF, Araújo PB, Fontes R, Xavier SS, Gadelha MR. (2006); *Cardiac morphology and performance alterations and analysis of determinant factors of left ventricular hypertrophy in 40 patients with acromegaly*, Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia; 50(1):82-90
18. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S et al.(2004); *Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 89(11):5308-13

19. Doshi SR, Punatar SB (2012); *A case of reversible dilated cardiomyopathy due to acromegaly with partial empty sella*, Indian Heart Journal; 64(2):209-10
20. Wexler TL, Durst R, McCarty D, Picard MH, Gunnell L, Omer Z et al. (2010); *Growth hormone status predicts left ventricular mass in patients after cure of acromegaly*, Growth Hormone and IGF Research; 20(5):333-7
21. Toumanidis ST, Evangelopoulos ME, Ilias I, Pamboucas C, Trikka C, Alevizaki M. (2011); *Is left ventricular dysfunction reversed after treatment of active acromegaly?*, Pituitary; 14(1):75-9
22. Thiel SW, Bax JJ, Biermasz NR, Holman ER, Poldermans D, Roelfsema F et al. (2005); *Persistent diastolic dysfunction despite successful long-term octreotide treatment in acromegaly*, European Journal of Endocrinology; 153(2):231-8
23. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, Cappabianca P, Auriemma RS, Galdiero M et al. (2008); *Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 93(7):2639-46
24. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM et al.(2001); *Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 86:1551-7
25. De Marinis L, Bianchi A, Mazziotti G, Mettimano M, Milardi D, Fusco A et al. (2008); *The long-term cardiovascular outcome of different GH-lowering treatments in acromegaly*, Pituitary; 11(1):13-20
26. Colao A. (2012); *Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies*, Pituitary; 15(1):50-8

27. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. (2001); *Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly*, Pituitary; 4(4):239-49
28. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S et al. (2005); *Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants*, Clinical Endocrinology; 63:470-6
29. Bielohuby M, Roemmler J, Manolopoulou J, Johnsen I, Sawitzky M, Schopohl J et al. (2009); *Chronic growth hormone excess is associated with increased aldosterone: a study in patients with acromegaly and in growth hormone transgenic mice*, Experimental Biology and Medicine; 234(8):1002-9
30. Fedrizzi D, Rodrigues TC, Costenaro F, Scalco R, Czepielewski MA. (2011); *Hypertension-related factors in patients with active and inactive acromegaly*, Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia; 55(7):468-74
31. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW et al. (2012); *A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications*, Pituitary
32. Arias MA, Pachón M, Rodríguez-Padial L (2011); *Ventricular tachycardia in acromegaly*, Revista Portuguesa de Cardiologia; 30(2):223-6
33. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C et al. (2003); *High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 88(7):3196-201
34. Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Corssmit EP et al. (2006); *Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation*, Growth Hormone & IGF Research; 16(2):101-7

35. Colao A, Marek J, Goth MI, Caron P, Kuhn JM, Minuto FM et al. (2008); *No greater incidence or worsening of cardiac valve regurgitation with somatostatin analog treatment of acromegaly*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 93(6):2243-8
36. Maione L, Garcia C, Bouchachi A, Kallel N, Maison P, Salenave S et al. (2012); *No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 97(9):E1714-9
37. Yamamoto T, Nakamura H, Ogawa T, Saga T, Ishikawa K. (2003); *Acromegaly with multiple cardiovascular complications--cardiomyopathy, chordae rupture of mitral valve, myocardial infarction and sick sinus syndrome*, Internal Medicine; 42(8):700-3
38. Omoto T, Tedoriya T, Oi M, Nagano N, Miyauchi T, Ishikawa N. (2012); *Mitral valve repair in a patient with acromegaly*, Journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons; 18(2):148-50
39. Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V et al. (2007); *Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 92(11):4271-7
40. Ronconi V, Giacchetti G, Mariniello B, Camilletti A, Mantero F, Boscaro M et al. (2005); *Reduced nitric oxide levels in acromegaly: cardiovascular implications*, Blood Pressure; 14(4):227-32
41. Kartal I, Oflaz H, Pamukçu B, Meriç M, Aral F, Ozbey N et al. (2010); *Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients*, International Journal of Clinical Practice; 64(1):39-44

42. Maison P, Démolis P, Young J, Schaison G, Giudicelli JF, Chanson P. (2000); *Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction*, Clinical Endocrinology; 53(4):445-51
43. Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT et al. (2006); *Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 91(10):3766-72
44. Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G, Ropers D, Rost C, Möhlig M et al. (2010); *Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease*, European Journal of Endocrinology; 162(5):879-86
45. Boero L, Manavela M, Gómez Rosso L, Insua C, Berardi V, Fornari MC et al.(2009); *Alterations in biomarkers of cardiovascular disease in active acromegaly*, The Journal of Clinical Endocrinology; 70:88-95
46. Colao A, Marzullo P, Lombardi G. (2002); *Effect of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly*, European Journal of Endocrinology; 146(3):303-9
47. De Martino MC, Auriemma RS, Brevetti G, Vitale G, Schiano V, Galdiero M et al. (2010); *The treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on vascular structure and function in patients resistant to somatostatin analogues*, The Journal of endocrinological investigation; 33(9):663-70
48. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. (2007); *Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly*, Endocrine Practice; 13(4):363-72

49. Boero L, Manavela M, Meroño T, Maidana P, Gómez Rosso L, Brites F. (2012); *GH levels and insulin sensitivity are differently associated with biomarkers of cardiovascular disease in active acromegaly*, *Clinical Endocrinology*; 77(4):579-85
50. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Pereira AM, van der Klaauw AA, Smit JW, Roelfsema F et al. (2009); *The exon 3 deleted growth hormone receptor polymorphism predisposes to long-term complications of acromegaly*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 94(12):4671-8
51. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Kloppenburg M, van der Klaauw AA, Tiemensma J, Smit JW et al. (2010); *Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients*, *Growth Hormone and IGF-1 Research*; 20(3):226-33
52. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. (2009); *Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 94(10):3746-56
53. Potter BJ, Beauregard C, Serri O. (2008); *Serum markers of cardiovascular risk in patients with acromegaly before and after six months of treatment with octreotide LAR*, *Pituitary*; 11(1):49-53
54. Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltsas D et al. (2006); *Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs*, *Neuroendocrinology*; 83(3-4):249-57
55. Ronchi CL, Verrua E, Ferrante E, Bender G, Sala E, Lania AG et al. (2011); *Long-term effects of radiotherapy on cardiovascular risk factors in acromegaly*, *European Journal of Endocrinology*; 164(5):675-84

56. Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M et al. (2010);
Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 95:3648-56