

SOMATOSTATINA E SMS 201-995 (OCTREÓTIDO): Aspectos Clínicos e Terapêuticos

PEDRO MARQUES DA SILVA, FÁTIMA AUGUSTO

Serviço de Medicina Interna do Hospital de Santa Marta, Lisboa. Serviço de Gastrenterologia do Hospital Distrital de Setúbal, Setúbal.

RESUMO

Actualmente, o tubo digestivo deve ser considerado como uma verdadeira glândula endócrina. Os autores, após apontarem as acções farmacológicas e imunomoduladoras da somatostatina endógena, caracterizam brevemente um novo octapéptido sintético, análogo da somatostatina, com efeitos farmacológicos semelhantes (octreótido). Finalmente salientam os ensaios clínicos em que têm sido estudados os seus efeitos laterais, doses e administração.

SUMMARY

Somatostatin and SMS 201-995 (octreotide): clinical and therapeutical aspects

Nowadays, the digestive system, must be considered as an actual endocrinous gland. The authors, after pointing out the pharmacological and immunomodulating actions of endogenous somatostatine, briefly describe a new synthetic octapeptid, somatostatine-analogue, with similar pharmacological effects (octreotide). Finally they stress the therapeutic trials in which the adverse effects, dosage and administration have been studied.

INTRODUÇÃO

A somatostatina, um tetradecapéptido identificado no hipótalamo e noutras regiões do sistema nervoso central, demonstrou exercer múltiplas acções inibitórias sobre a libertação da hormona de crescimento (G.H.) e doutros péptidos hormonais.

Desde a sua descrição inicial foi também identificada em diferentes regiões do sistema endócrino gastroenteropancreático (GEP), secretada pelas células D, com acções reguladoras várias que a colocam na primeira linha das novas terapêuticas de diferentes situações clínicas¹.

No entanto, e no dizer de Gurney², parece estar, de momento, numa *encruzilhada de desenvolvimento* semelhante ao ocorrido com a cimetidina nos anos setenta: os múltiplos efeitos descritos fazem pressupor um largo campo de utilização em terapêutica mas só novos ensaios clínicos, aleatorizados e alargados, podem confirmar e explicitar.

ACÇÕES FISIOLÓGICAS DA SOMATOSTANINA

Evidenciando propriedades semelhantes tanto no sistema nervoso central como na periferia, a somatostatina é, na realidade, um grupo heterogéneo de polipéptidos *somatostatina-like* em que, como sublinham Patel e Brazeau, predominam duas formas moleculares imunoreactivas: a somatostatina 14 (SS - 14) e a somatostatina 28 (SS - 28)^{3,5}.

As maiores concentrações de somatostatina encontram-se no cortex cerebral e no duodeno. A forma molecular SS - 14 predomina (85-95%) em todos os tecidos em relação à isoforma SS - 28, excepto no duodeno e no íleon. O significado desta diversidade e diferença de concentração tecidual não é conhecido. Não se sabe se a SS - 28 é um mero precursor da SS - 14, se estímulos diferentes induzem respostas com diferenças qualitativas e/ou quantitativas das formas bioactivas ou se as diferenças moleculares correspondem a diferenças de especificidade de acção ou de ligação a receptores.

As acções fisiológicas da somatostatina, apesar de diversificadas e dependentes dos locais de acção, são caracteristicamente de tipo regulatório e inibitório⁶.

Este polipéptido, na hipófise, suprime a libertação de GH (hormona de crescimento), em diferentes condições experimentais e praticamente com todos os estímulos fisiológicos e farmacológicos (arginina, L-dopa, hipoglicemia induzida pela insulina, exercício, sono e post-prandial), tanto em indivíduos sãos como em doentes com acromegalia⁴. Em doses farmacológicas inibe também a libertação das hormonas tireotróficas (TSH) e adrenocorticotrófica (ACTH), sem afectar a função endócrina normal da hipófise anterior em indivíduos sãos.

Sobre as hormonas do tubo digestivo, além do já conhecido efeito inibitório sobre a gastrina e sobre a secreção de ácido clorídrico pela mucosa gástrica⁹, os estudos de Schlegel et al.^{10,11} permitiram verificar que inibe também a libertação da secretina, CCK (colecistoquinina), VIP (péptido intestinal vasoactivo), péptido inibitório gástrico, motilina e neurotensina.

Exerce também no pâncreas exócrino e endócrino funções de tipo inibitório sobre a insulina, glucagon, secreção de enzimas e bicarbonato e também do polipéptido pancreático. Por outro lado, inibe a resposta colerética biliar, podendo afectar de forma mais ou menos marcada a absorção de nutrientes¹².

A somatostatina acelera o esvaziamento gástrico e, interferindo na motilidade prolonga o trânsito intestinal. No entanto, é capaz de actuar a nível central inibindo também a motilidade gástrica, em doses muito inferiores à administradas por via endovenosa^{13,14}. Apesar de interferir no trânsito intestinal e reduzir o fluxo sanguíneo no território esplâncnico, não se observam no jejuno proximal, em condições basais, alterações significativas na absorção de água e electrólitos¹⁵. Alguns trabalhos sugerem, no entanto, que possa interferir na absorção dos hidratos de carbono¹⁶.

Finalmente, no modelo experimental da insuficiência hepática aguda pela galactosamina, demonstrou-se que a somatostatina exerce efeitos citoprotectores sobre o hepatócito. Estudos em cães sugerem que possa também determinar uma modesta resposta diurética, ao antagonizar os efeitos da hormona anti-diurética (ADH) nos túbulos renais²⁷.

Em ratos submetidos a longos períodos de tratamento com omeprazol e com hiperplasia proliferativa das células G, a somatostatina revelou um evidente, mas lento, efeito antitrófico

sobre a mucosa gástrica¹⁸. Curiosamente, efeito semelhante foi apontado num doente com gastrinoma e sublinhado também, em dados experimentais, sobre a hipertrofia pancreática induzida pela ceruleína, CCK e gastrina¹⁹.

Diferenças na distribuição e na densidade de receptores da somatostatina, a nível central, observadas na demência de Alzheimer²¹, na coreia de Huntington²² e em certas perturbações da memória, sugerem que a somatostatina possa estar envolvida na modulação de diferentes processos e funções cognitivas²³, para além de regular a transmissão dopaminérgica no núcleo estriado²⁴. Desempenha um efeito marcadamente antagónico sobre os efeitos excitatórios das encefalinas endógenas do sistema antinociceptivo, com selectividade de acção sobre os receptores μ tendo, independentemente disso, também propriedades analgésicas (possível acção de tipo agonista parcial sobre os receptores opiáceos).

A SOMATOSTATINA COMO IMUNOMODULADOR

É possível que a somatostatina possa exercer uma acção antiproliferativa sobre os tímócitos e sobre as células T imuno-competentes. Foi, além disso, confirmada a presença de receptores para a somatostatina em diferentes linhagens de células linfóides^{20,21}.

Estes pressupostos levantam de novo a questão de como valorizar e elucidar o possível papel da neuro-imunologia na fisiologia gastrointestinal, já que vários péptidos, a par da somatostatina inicialmente considerados como *meros* neurotransmissores e/ou hormonas do tubo digestivo, têm evidenciado capacidades moduladoras da resposta imunológica.

A somatostatina parece capaz de antagonizar os efeitos imunomoduladores de diferentes péptidos intestinais, de que são exemplo o VIP e a substância P, ao modificar a sua actividade agonista sobre os receptores específicos presentes nas células e/ou órgãos-alvo^{20,23}.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS NO ANÁLOGO DA SOMATOSTATINA SMS 201-995 (OCTREÓTIDO)

A impossibilidade de administração da somatostatina por via oral, a sua curta semi-vida plasmática (2-3 minutos), obrigando a manter períodos de infusão endovenosa durante 24 horas, associado ao marcado efeito *rebound* na secreção de GH com a paragem da infusão, constituíam obstáculos significativos ao seu fácil manuseamento e utilização clínica alargada.

O octreótido^{24,25} é um octapéptido sintético, estruturalmente análogo à somatostatina, mantendo a sequência fundamental de aminoácidos do péptido natural, com um resíduo de D-fenilalanina na porção N-terminal e um álcool, na porção C-terminal, que o protege da degradação, conferindo-lhe um prolongamento acentuado da semi-vida.

Com efeito farmacológicos qualitativamente semelhantes aos descritos para a somatostatina, o octreótido aparenta uma maior especificidade de acção, sendo cerca de 3 a 20 vezes mais potente que o polipéptido natural^{16,25,27}.

Além da GH e da TSH, o SMS 201-995 (octreótido) é capaz de inibir a libertação de uma variedade de diferentes péptidos endócrinos do sistema GEP. Altera também a motilidade gastrointestinal e o débito sanguíneo intestinal, influenciando assim a absorção de água e electrólitos e, aparentemente também a dos hidratos de carbono¹⁶.

A este propósito refira-se que o octreótido demonstrou ser um antagonista competitivo da libertação de gastrina, apesar de, em doses elevadas, ter sido possível encontrar uma subida de gastrinemia, o que poderá ser possivelmente explicado pela existência de diferentes receptores ou por uma dualidade de efeitos (directos e indirectos) sobre um mesmo receptor. No entanto, o efeito final é uma marcada inibição da secreção ácida gástrica, dose-dependente, 10 vezes mais potente que a da somatostatina,

que se prolonga por mais de 5 horas^{28,29}; durante a noite, apesar disso, aparentemente relacionada com o atraso do esvaziamento gástrico, o pH intra-gástrico, não sobe acima de 3³⁰.

O composto sintético é um potente inibidor da secreção enzimática do pâncreas (redução de 75% no débito secretório da amilase e da tripsina), aparentemente explicada pela inibição da CCK, o que pode, a longo prazo, ser uma desvantagem¹². Todas as restantes propriedades farmacodinâmicas são semelhantes às descritas para a somatostatina, mas com significativas propriedades anti-secretórias podendo afectar o transporte iónico intestinal.

Contrariamente ao descrito efeito citoprotector sobre o estômago, comum à somatostatina e ao octreótido, o derivado sintético não evidencia efeito hepatoprotector nos modelos experimentais usados.

FARMACOCINÉTICA DO OCTREÓTIDO

Até ao presente, poucos estudos têm sido realizados no sentido de se avaliarem os diferentes parâmetros farmacocinéticos do análogo da somatostatina no Homem.

O octreótido, apesar da grande variabilidade inter-individual, é habitualmente administrado por via endovenosa ou subcutânea, com biodisponibilidades semelhantes. O produto é completa e rapidamente absorvido, quando administrado por via subcutânea, independentemente do local da injeção (braço ou região abdominal), com concentrações séricas máximas obtidas nos primeiros 30 minutos e detectável no plasma até 8-12 horas após a administração^{35,36}. A administração endovenosa permite picos séricos mais precoces (3 minutos) mas sem afectar significativamente os outros parâmetros farmacocinéticos²⁴.

Por via oral (2 mg diluídos numa solução de 75 gr de glucose) só 1-3% da dose é absorvida, com menores concentrações séricas máximas e picos séricos mais tardios (90-120 minutos); a absorção gastrointestinal parece estar confinada ao jejuno proximal, sendo marcadamente reduzida ao duodeno e no íleon^{24,37}.

Distribui-se largamente a todos os tecidos (volume de distribuição de 0,27 L/Kg) detectando-se concentrações elevadas (50 mg/L) no tracto gastrointestinal, tiróide, linfa, glândulas salivares, supra-renais e hipófise, pele, pâncreas, baço, medula óssea, rim, pulmão e fígado³⁸.

Com intenso metabolismo hepático (até 30-40% da dose administrada), o que pode obrigar ao ajuste de doses no insuficiente hepático, cerca de 11% e 2%, é eliminado, sob a forma activa, respectivamente na urina e nas fezes.

A depuração plasmática total é, aproximadamente, de 11,4 L/h, tendendo a aumentar com a administração mantida ou repetida. A semi-vida plasmática é 30 vezes mais longa que a da somatostatina, com valores médios de 1,5 horas (72-98 minutos)^{39,40}.

USOS TERAPÊUTICOS

Até ao momento, tanto a somatostatina como o seu derivado sintético, o octreótido, estão indicados em diferentes situações clínicas, nomeadamente nos tumores hipofisários com secreção hormonal (acromegalia, tireotrofinomas) e nos tumores endócrinos do sistema GEP, ditos APUDomas (síndrome carcinóide, VIPoma, gastrinoma, glucagonoma, insulinooma maligno e tumores produtores de GHRH).

Têm também sido utilizados com assinalável eficácia nas hemorragias digestivas altas, por rotura de varizes esofágicas, e nas perturbações hemodinâmicas associadas a hipertensão portal. A título experimental, e sem indicação formal e evidente, têm sido obtidos resultados favoráveis nas diarreias por *Cryptosporidium* em doentes com imunodeficiência adquirida (SIDA) e em outras diarreias secretórias, na síndrome de *dumping*, na pancreatite aguda e fistulas enterocutâneas e pancreáticas, na hipotensão postural por neuropatia autónoma, na diabetes mellitus, nas hipoglicemias por nesidioblastose e na psoríase crónica.

Hipertensão portal e varizes esofágicas — As varizes esofágicas são dilatações venosas resultantes da existência de pressões elevadas no território venoso abdominal (hipertensão portal), a maioria das vezes como consequência de uma cirrose hepática. A rotura, com conseqüente hemorragia é a sua complicação mais temível, verdadeira emergência médica pelas elevadas taxas de mortalidade e morbidade que a acompanham. Afectando mais frequentemente os vasos da região gastro-esofágica, pode, no entanto, atingir qualquer outra veia tributária do sistema portal, nomeadamente o fundo gástrico e o recto. Os factores que parecem condicionar o episódio hemorrágico agudo dependem da gravidade da hipertensão portal (gradiente de pressão cava-portal >15 mm Hg) e da natureza (calibre e extensão) das varizes.

O seu tratamento é ainda hoje motivo de grande controvérsia. A opção por fármacos vasoactivos assenta na possibilidade de reduzir o fluxo sanguíneo do território esplâncnico ao mesmo tempo que se diminui a pressão venosa portal.

A vasopressina constitui, desde há longa data, a terapêutica habitual. Contudo, está associada a graves reacções adversas relacionadas com os seus efeitos vasoconstritores sistémicos (enfarte do miocárdio, disritmias, insuficiência ventricular esquerda, hemorragia cerebral, edema pulmonar, etc). Procurando minimizar estas consequências tem sido associada a vasodilatores como a nitroglicerina. Apesar da redução dos efeitos laterais não se verificou uma melhoria da eficácia terapêutica^{43,45}. Os estudos clínicos com a pentagastrina ou a metaclopramida estão ainda numa fase muito inicial.

A somatostatina é capaz de reduzir o fluxo sanguíneo no território esplâncnico, e diminuir a pressão sanguínea portal, sem aparentemente influenciar a circulação sistémica. Estudos realizados em indivíduos saudáveis ou com cirrose hepática demonstraram que o octreótido exerce efeitos comparáveis nos parâmetros hemodinâmicos esplâncnicos⁴⁴.

Assim, e apesar da controvérsia que ainda existe, a somatostatina natural (e teoricamente também o seu derivado sintético) está indicada na abordagem das hemorragias digestivas altas por rotura de varizes esofágicas, especialmente em doentes com evidentes riscos de doença isquémica cardiovascular.

Ainda que os primeiros ensaios controlados tenham aparentemente confirmado esta possibilidade, os resultados posteriores têm sido contraditórios. Valenzuela et al.⁴⁵ num ensaio controlado duplamente cego, com somatostatina contra placebo em que se compararam os tempos médios de controlo da hemorragia e o número de transfusões necessárias, não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Num ensaio posterior de Burrough et al.⁴⁶ envolvendo 120 doentes com hepatopatia crónica, estratificados de acordo com os critérios de Child-Plugh e a causa da cirrose e a quem foram administrados um bólus inicial de 250 mg de somatostatina, seguido de um período de 5 dias de infusão endovenosa contínua de 250 mg/hora, a paragem de hemorragia ocorreu em 59% dos doentes do grupo da somatostatina e só em 36% do grupo controlo ($p < 0,04$). Além disso, no grupo da somatostatina foi necessário recorrer a menor número de transfusões sanguíneas ($p < 0,03$) e menos vezes a tamponamento esofágico; não houveram, no entanto, diferenças nas taxas de mortalidade e no número de complicações⁴⁷.

Estudos preliminares sugerem que a somatostatina associada ao balão e tamponamento é mais eficaz que o tamponamento isoladamente no controlo da hemorragia. Além disso, esta terapêutica demonstrou ser compatível com os protocolos de escleroterapia endoscópica.

A eficácia do octreótido no controlo da hemorragia por varizes esofágicas tem sido avaliado contra a vasopressina em diferentes ensaios clínicos. Um bólus de 25 µg, seguido da infusão IV contínua de 25 µg/hora de octreótido em doentes com cirrose hepática determinou uma redução de 30% no gradiente venoso trans-hepático ao fim de 60 minutos⁴⁴.

Baxter et al.⁴⁹ sugerem que este composto pode ser útil na terapêutica prolongada dos doentes com hipertensão portal, para

além dos possíveis, mas questionáveis, efeitos adicionais de citoproteção hepática, úteis nestes doentes.

Acromegalia — A acromegalia resulta da hipersecreção da GH geralmente por adenomas hipofisários e, mais raramente, por carcinomas hipofisários ou tumores carcinóides.

Bioquimicamente caracteriza-se por níveis séricos elevados de hormona de crescimento (GH >5 µg/L) e somatomedina C e pela incapacidade de uma sobrecarga de glucose oral inibir os níveis de GH abaixo de 2 µg/L. A terapêutica habitual desta doença inclui a adenoctomia transfenoidal, irradiação da hipófise ou altas doses de bromocriptina.

A infusão endovenosa de somatostatina suprime eficazmente a libertação de GH com redução significativa dos seus níveis séricos. O octreótido demonstrou efeitos semelhantes, mais intensos e prolongados, máximos ao fim de 2-5 horas persistindo por mais de 10 horas⁵⁰.

A terapêutica a longo prazo com octreótido, com doses que variaram entre 75 a 1500 µg/dia, durante mais de um ano, permitiu uma melhoria dos vários parâmetros clínicos da doença⁵¹. Os resultados começam a fazer-se sentir ao fim da 5.ª semana, com redução da espessura da pele, das dimensões das mãos e da sudorese, cefaleias e parestesias. Habitualmente, com doses de 50-100 µg em 2 tomas diárias há uma redução marcada e mantida dos níveis de GH e de somatomedina C, podendo em 50% dos doentes atingir valores normais ao fim de 18 a 24 meses de tratamento. Os resultados clínicos diversos por vezes referenciados estarão provavelmente relacionados com diferenças de densidade e de sensibilidade dos receptores de somatostatina presentes em diferentes adenomas.

Alguns trabalhos parecem sugerir que o octreótido é capaz de reduzir (em 20-30%) o tumor, aparentemente por diminuição da libertação de GH e não tanto por efeito cito ou vasotóxico directo⁵².

Quando comparado com a bromocriptina oral (2,5-20 mg/dia) induz um efeito inibitório máximo mais intenso e mais prolongado que esta⁵¹. O uso combinado dos dois fármacos determina uma redução ainda mais marcada dos níveis de GH e somatomedina C.

Tirotrofinomas — Os adenomas hipofisários produtores de tireotrofina são tumores muito agressivos que respondem mal à terapêutica médico-cirúrgica convencional e à radioterapia.

O octreótido (100-1500 µg/dia), durante pelo menos 16 meses, conseguiu reduzir significativamente os níveis de tireotrofina e de sub-unidade alfa (marcador tumoral) secretados pelo tumor, com normalização dos níveis séricos de T3 e T4 e controlo da sintomatologia de hipertiroidismo.

No caso de hipersecreção não tumoral de TSH, a administração do octreótido, na dose de 100-300 µg/dia, suprimiu os níveis de TSH e de hormonas tiroideias, embora com efeitos menos manifestos que os demonstrados com os adenomas. Com este fármaco foi possível manter estados de eutiroidismo no caso de tumores residuais ou não ressecáveis.

Tumores neuroendócrinos do tubo digestivo — Estes tumores ocorrem preferencialmente no pâncreas ainda que possam surgir em qualquer parte do sistema neuroendócrino gastrointestinal. O quadro clínico resulta da hipersecreção hormonal específica pelo tumor, ainda que frequentemente secretem mais do que um polipéptido igualmente activo.

São neoplasias raras (<1%), no entanto, em estudos post-mortem verifica-se que a sua incidência anual é superior à previamente admitida. São, na sua grande maioria, malignos (com excepção dos insulinomas), de pequenas dimensões com um crescimento lento, sendo frequentemente diagnosticados tardiamente, já metastizados.

Síndrome carcinóide — Os tumores carcinóides, originados a partir de células enterocromafins do tubo digestivo (90%), particularmente do íleon e do apêndice, são, na larga maioria das vezes, malignos e o quadro clínico resulta da produção pelo tumor de serotonina e de outros compostos vasactivos (prostaglandinas, calcitonina, catecolaminas, VIP e substância P).

A síndrome carcinóide, constituída por *flushing*, diarreia, dispneia de esforço, broncoconstrição e, por vezes, insuficiência cardíaca e lesões valvulares (tricúspida e pulmonar), resulta da presença de metástases hepáticas no indivíduo com tumor carcinóide.

O diagnóstico é confirmado pela existência de níveis urinários elevados de 5-HIAA (5-hidroxi-indolacético), metabolito final da serotonina e pelo exame histológico do tumor (cachos de células separadas por septos finos de tecido conjuntivo, com produção de mucina, sendo rara a presença de polimorfismo celular ou nuclear, ou figuras mitóticas).

A somatostatina é capaz de inibir o *flushing* facial e controlar os outros sintomas da síndrome. Ensaios clínicos com octreótido^{52,53} evidenciaram uma evidente melhoria sintomática, particularmente com redução do número de episódios do *flushing*, com resultados mais variáveis e discutíveis sobre a diarreia. Apesar da manutenção da terapêutica, em alguns trabalhos⁵⁴ foi patente a recorrência gradual da gravidade de sintomas. No entanto, foi possível verificar uma redução superior a 50% nos níveis urinários de 5-HIAA (na urina de 24 horas). Alguns autores^{54,55} admitem que possa haver uma redução nas dimensões da massa tumoral numa pequena proporção de doentes com síndrome carcinóide metastático.

Foi também documentada uma pronta reversão da crise carcinóide com a administração intravenosa ou intra-arterial de octreótido. A crise carcinóide é uma situação aguda potencialmente letal com diarreia grave, desidratação e hipotensão marcada que pode ocorrer durante a indução de anestesia, cirurgia ou com um episódio de *flushing*.

VIPoma — Os tumores produtores de VIP localizam-se habitualmente no pâncreas ainda que possam ocorrer com outros tumores endócrinos, nomeadamente ganglioneuroblastomas e feocromocitomas. Causam uma diarreia profusa líquida, hipocaliemia, hipocloridria ou acloridria, hipofosfatemia e, por vezes, hipercalcemia, quadro clínico que foi designado por *cólera pancreática* ou *síndrome de Verner-Morrison*. A maioria destes tumores são malignos e já metastizados quando do seu diagnóstico. Este baseia-se na presença de tumor pancreático, no quadro clínico e na evidência de níveis elevados de VIP no plasma.

Em doentes tratados com octreótido (50-100 µg, 2 vezes ao dia por via sub-cutânea) houve uma redução na gravidade e volume das dejectões diarreicas, com diminuição da concentração plasmática do VIP e franca melhoria no balanço hidro-electrolítico e no equilíbrio ácido-base destes doentes. No entanto, num dos estudos, após uma franca resposta inicial ao octreótido verificou-se recorrência da diarreia em alguns doentes, acompanhada por uma subida nos níveis plasmáticos do VIP^{54,55}.

Acerca dos efeitos sobre a massa tumoral os resultados têm sido contraditórios. Enquanto que em alguns dos estudos se verificou uma redução das dimensões do tumor após 3 meses de tratamento, noutros não se confirmou esse efeito. Particularmente interessante é a observação de Vinik et al.⁵⁷ de necrose maciça do tumor num doente medicado com octreótido (100-800 µg/dia) que foi atribuída a redução marcada do fluxo sanguíneo da massa tumoral.

GHRomas — A existência de tumores pancreáticos responsáveis pela produção extra-hipofisária de hormonas libertadoras de hormona de crescimento (GHRH) e de GH foi reconhecida por Frohman em 1980. Estes doentes apresentam sinais clínicos de acromegalia, algumas vezes com aumento das dimensões da hipófise, sugerindo que a produção ectópica de GHRH é capaz de induzir hiperplasia hipofisária ou formação de adenomas.

Como seria de esperar a administração prolongada de octreótido (doses de 100-1500 µg/diário, por via sub-cutânea, por mais de 12 meses) produziu uma dramática redução nos níveis de GH e somatomedina C até níveis normais com melhoria acentuada dos sintomas, mas sem paralelo na redução dos níveis de GHRH, mesmo quando se usam doses superiores⁵⁴.

Glucagonomas — São tumores raros do sistema GEP (1%) com origem nas células A do pâncreas e quase sempre malignos (88%). A característica clínica patognomónica dos glucagonomas é a ocorrência do eritema necrolítico migratório, preferencialmente, nas coxas, nádegas e região inguinal. Para além da lesão cutânea, há níveis plasmáticos elevados de glucagon, emagrecimento, diabetes mellitus ou intolerância à glucose oral, anemia normocítica, normocromica, estomatite angular e, ocasionalmente, diarreia, perturbações neuro-psiquiátricas e trombose venosas.

As propostas terapêuticas habituais incluem a cirurgia, embolização arterial das metástases hepáticas, suplementos dietéticos, zinco e quimioterapia.

Ensaios abertos não controlados com octreótido (50-450 µg/dia durante mais de 30 meses) proporcionou uma rápida regressão do eritema necrolítico, entre a 1.ª e a 4.ª semanas de tratamento. Na maioria dos doentes houve uma redução dos níveis plasmáticos de glucagon, mas, só em casos pontuais, se conseguiu a sua normalização. Até ao momento não foi possível confirmar os efeitos desta terapêutica sobre o restante quadro clínico.

Gastrinomas — Os gastrinomas são tumores caracterizados pela existência de níveis plasmáticos elevados de gastrina com hipersecreção gástrica. Clinicamente manifestam-se por ulceração péptica recorrente, habitualmente úlceras gástricas ou duodenais, múltiplas ou de localização não habitual. A inactivação de enzimas digestivos e a lesão da mucosa induzida pelo ácido clorídrico são responsáveis pela diarreia e pela mal absorção intestinal observada nestes doentes.

São os tumores neuroendócrinos mais frequentes, depois dos insulinomas e localizam-se, habitualmente, no pâncreas (cabeça e cauda), mas existem também no duodeno (15%) e no estômago (raro).

Mais de 60% são malignos com metastização hepática evidente no momento do diagnóstico. Este, baseia-se na evidência de hipergastrinemia (>40 pmol/L) com hipersecreção ácida gástrica (secreção clorídrica basal >14 mEq/hora com quociente débito basal/débito máximo >60% e resposta *diminuída* à estimulação pela pentagastrina. Em alguns casos, por sobreposição de valores com os doentes com úlcera duodenal, pode ser útil a realização de um teste de provocação com secretina (elevação da gastrina >200 pg/ml dos valores basais⁵⁸).

A maioria dos sintomas desta síndrome, atribuídos à hipersecreção ácida, podem ser eficazmente controlados por fármacos como o omeprazol ou os antagonistas H₂. O papel definitivo da somatostatina e do seu análogo nesta situação aguarda a realização de ensaios clínicos devidamente controlados.

Ensaios não comparados com o octreótido (100-1500 µg/dia, durante 30 meses)⁵⁴ demonstraram que este fármaco é capaz de suprimir os níveis plasmáticos da gastrina e reduzir a secreção ácida basal, na maioria dos doentes. Mas, em alguns doentes constatou-se uma hipergastrinemia grave de *rebound* com a paragem do tratamento.

Alguns autores apontaram uma melhoria sintomática na terapêutica a longo prazo com o octreótido. Outros trabalhos sugerem que, na presença de metástases hepáticas ou não se consegue uma tão evidente descida dos níveis da gastrina ou da secreção ácida basal, ainda que Shepherd e Senator⁵⁹ tenham claramente demonstrado regressão parcial das metástases após 8 meses de tratamento com o octreótido.

Insulinomas — O insulinoma, apesar de raro, é provavelmente o tumor neuroendócrino gastrointestinal mais frequente. A clínica está dependente da secreção excessiva de insulina pelo tumor com episódios de hipoglicemia recorrentes acompanhados de manifestações várias (perturbações neuro-psiquiátricas, palpitações e sudorese profusa). A maioria destes episódios ocorre em jejum, geralmente de manhã, altura em que altos níveis de insulina são detectados. O diagnóstico é afirmado pela demonstração do tumor pancreático ou pela existência de hipersulinea-

mias (>25 mU/L) com uma elevação da razão insulina/glucose plasmática (>0,3).

Já que cerca de 90% dos insulinomas são benignos a cirurgia deve ser a primeira forma de abordagem terapêutica. O tratamento paliativo envolve, geralmente, a prevenção ou o tratamento dos episódios de hipoglicemia com diazóxido, corticosteróides, diuréticos, fenitoína e verapamil.

Recentemente, alguns investigadores avaliaram a eficácia do octreótido na melhoria sintomática dos doentes com insulinoma.

Destes trabalhos pode concluir-se que o octreótido é capaz de induzir uma rápida e prolongada supressão dos níveis de insulina (25% dos valores basais), com subida das glicemias e diminuição dos episódios de hipoglicemia. Reduz também, em 70%, os níveis de péptido C.

Estes efeitos são muito comuns em doentes com níveis moderadamente elevados de insulina plasmática (<50 mU/L) uma vez que os resultados obtidos nos doentes com insulinemias marcadas (>100 mU/L) são muito menos encorajantes. Este aparente paradoxo pode estar relacionado com diferenças de susceptibilidade ou de densidade de receptores nos diferentes tumores produtores de insulina.

Entretanto, na nesidioblastose, situação de hiperinsulinismo responsável por hipoglicemias graves nas crianças, o octreótido tem sido capaz de normalizar os níveis de insulina e de glicemia. A eficácia a longo prazo não está ainda estabelecida em definitivo.

Outras potenciais indicações

Diabetes mellitus de tipo I e retinopatia proliferativa — A somatostatina modula a actividade das células B e melhora a tolerância à glucose ao atrasar a absorção intestinal de hidratos de carbono, ao mesmo tempo que se inibe as hormonas contra-regulatórias (glucagon e GH). Verifica-se, assim, uma melhoria do controlo metabólico com redução das necessidades diárias de insulina^{60,61}. Nos doentes com retinopatia proliferativa, a supressão GH parece ser um efeito adjuvante útil à terapêutica habitual por fotocoagulação e vitrectomia⁶². Estudos em animais sugerem que a hiperfiltração renal, sinal precoce da evolução para insuficiência renal num diabético, possa estar relacionada com níveis elevados de GH e glucagon, pelo que o uso de somatostatina poderia reverter a proteinúria e atrasar ou evitar a progressão da nefropatia diabética⁶³.

Pancreatite aguda e ascite pancreática — É geralmente aceite que o tratamento da pancreatite aguda deve incluir a supressão da estimulação do órgão. No entanto, hormonas como a calcitonina e o glucagon, inibidores da secreção pancreática, têm pouco efeito no alívio sintomático e na taxa de sobrevivência destes doentes.

Um estudo multicêntrico controlado, duplamente cego, usando a somatostatina natural no tratamento da pancreatite aguda não demonstrou qualquer eficácia no curso da doença ou na taxa de mortalidade. Outro estudo demonstrou que a somatostatina ou o octreótido têm um efeito citoprotector com melhoria aparente da pancreatite nos animais e no Homem^{64,65}. Com eles conseguiu-se uma redução dos níveis séricos da amilase e lipase e uma activação dos sistema reticulo-endotelial, eventualmente relacionado com a melhoria do quadro histológico pancreático.

O papel do octreótido subcutâneo na prevenção da pancreatite aguda, após cirurgia pancreática ou CPRE continua por determinar⁶⁶.

Recentemente foi descrito um caso de tratamento de ascite pancreática com o uso de infusão contínua de octreótido, na dose de 250 µg/hora, durante 9 dias, tendo-se obtido uma redução da circulação esplâncica, do volume das secreções e dos efeitos dos enzimas pancreáticos⁶⁷.

Síndrome de dumping — O síndrome de *dumping* é uma complicação grave e incapacitante da cirurgia gástrica, frequentemente relacionada com refeições pesadas ou ricas em hidratos

de carbono. Apesar dos resultados desapontadores, as medidas dietéticas têm sido ainda habitualmente preconizadas.

Com a infusão de somatostatina obteve-se uma melhoria sintomatológica, mas a necessidade de administração endovenosa dificultou o seu uso em tratamentos prolongados. Os efeitos do octreótido, por via subcutânea, na dose de 50 µg antes das refeições foram avaliados por Hopman et al., tendo-se obtido uma melhoria dos sintomas de *dumping* precoce e uma abolição da taquicardia post-prandial. No *dumping* tardio, com doses idênticas, conseguiu-se inibir a resposta exagerada da insulina plasmática⁶⁸.

Diarreias secretórias — Tanto a somatostatina como o octreótido são potentes inibidores da libertação das hormonas intestinais. Além disso, são capazes de interferir na absorção de água e electrólitos e na motilidade intestinal e de inibir a adenil-ciclase, que parece desempenhar um papel fulcral nas diarreias secretórias^{69,70}.

O octreótido é eficaz na diarreia das crianças com atrofia congénita das microvilosidades. Os mesmos efeitos puderam ser comprovados em doentes com SIDA, associada ou não a infecção por *Cryptosporidium*, tendo-se obtido uma redução marcada no volume e frequência das dejeções como consequente ganho de peso e correcção dos desequilíbrios hidro-electrolíticos^{71,72}. Efeitos idênticos foram obtidos em outras situações associadas a diarreias hipersecretórias.

CONTRA-INDICAÇÕES E EFEITOS LATERAIS

Não existem contra-indicações absolutas ao uso de somatostatina ou do seu derivado sintético. Não há referência a reacções de sensibilidade ou ao eventual desenvolvimento de anticorpos bloqueantes com o uso prolongado. A diminuição da resposta clínica em síndromes tumorais parece ser devida a fenómenos de dessensibilização, aumento da secreção tumoral endógena ou a perda de receptores da somatostatina².

Tanto o polipéptido natural como o octreótido têm sido bem tolerados. O efeito lateral mais frequentemente apontado é a dor e a irritação, com sensação de queimadura, no local de administração, que raramente dura mais de 15 minutos. Esta reacção pode ser minimizada com um ligeiro aquecimento prévio da ampola (entre as palmas das mãos) e a administração lenta da solução.

Durante a 1.ª e 2.ª semana de tratamento, o doente refere frequentemente cólicas e distensão abdominal, flatulência, náuseas, vómitos e episódios de diarreia e esteatorreia (em 60% dos doentes). Estas reacções gastrintestinais parecem relacionar-se com um período de adaptação local intestinal^{12,11}, enquanto que o aumento das gorduras fecais, raramente significativo, sem evidência de responsabilidade em qualquer deficiência nutricional⁷⁴, é atribuível às acções farmacológicas sobre a secreção pancreática e a função colerética vesicular.

Podem também ocorrer em alguns doentes o desenvolvimento de tolerância diminuída à glucose oral mas o controlo metabólico de diabéticos raramente é significativamente perturbado.

Os efeitos já apontados sobre a função vesicular e a evidência em somatostatínomas de incidência elevada de colelitíase leva a considerar a litíase vesicular como um risco potencial da terapêutica com somatostatina ou octreótido. Um estudo retrospectivo recente⁷³ permitiu confirmar que 4 em 6 doentes a fazerem octreótido (150 µg/dia), um mês após o início do tratamento evidenciaram alterações ecográficas de bñlis espessa e litíase múltipla. Recomenda-se, pois, a avaliação ecográfica regular periódica destes doentes.

Para além de alterações discretas, esperádicas, das transaminases séricas, não têm sido apontadas outras alterações dos parâmetros bioquímicos e hematológicos²⁴.

DOSES E ADMINISTRAÇÃO

Como já se apontou, a somatostatina, natural ou sintética, tem ser administrada em infusão endovenosa contínua, em doses médias de 3-3,5 µg/Kg/hora.

O octreóidio é normalmente administrado por via subcutânea, idêntica à administração de insulina. É difícil especificar dosagens pois estas têm de ser individualizadas em função do doente, gravidade e intensidade dos sintomas, controlo sintomático desejável, sensibilidade e especificidade do tumor, grau e extensão da neoplasia e tolerância à terapêutica. Admitem-se, no entanto doses iniciais de 50 µg, 2 a 3 vezes por dia, com aumentos até doses médias de 150 µg, 4 vezes por dia. Acentue-se que uma resposta favorável, em doses elevadas, quando não foi conseguida com doses inferiores, é altamente improvável².

CONCLUSÃO

A somatostatina, tal como o octreóidio, oferece uma nova perspectiva no tratamento paliativo de uma variedade de quadros clínicos geralmente caracterizados pela produção e secreção excessiva de polipéptidos e amins bioativas, em que nossa anterior actuação era francamente desoladora.

Além disso, estas novas terapêuticas parecem ser ainda uma esperança de abordagem de muitas outras situações, benignas e malignas, para além de poderem contribuir de forma significativa para a compreensão de múltiplos factores etiopatogénicos mais ou menos obscuros.

BIBLIOGRAFIA

1. AMENT ME. Gastrintestinal peptide hormones. In: Laving N ed. Manual of Endocrinology and Metabolism. Boston: Little, Brown, 1986: 633-43.
2. GUERNEY MS. Somatostatin. In: Van Ness, Gurney MS. eds. Handbook of Gastrointestinal Drug Therapy. 1st edition. Boston: Little, Brown, 1989: 389-96.
3. PATEL YC, WHEATLEY T, NING C. Multiple forms of immunoreactive somatostatin: comparison of distribution in neural and non-neural tissues and portal plasma of the rat. *Endocrinology*, 1981; 109: 1943-9.
4. BRAZEAU P, UVNAS HOBORG K et al. Gut hormones stimulate two forms of somatostatins (somatostatin-14 and somatostatin-28) from the gastro-intestinal tract. In: Raptis S, Rosenthal J, Gerich J, eds. Second International Symposium on Somatostatin, Athens, Greece, 1981. Tubingen GmbH, Germany: Attempto Verlag, 1984; 9-15.
5. BRAZEAU P. Somatostatin: a peptide with unexpected physiological activities. *Am J Med*, 1986; 81 (suppl 6B): 8-13.
6. VALE W, BRAZEAU P, RIVER C.: Somatostatin. *Recent Prog Horm Res* 1975; 31: 365-97.
7. GUILLEMIN R, GERICH JE. Somatostatin: Physiological and clinical significance. *Am Rev Med* 1976; 18: 173-212.
8. HINTZ RL. The pituitary gland and growth failure. In: Lavin N ed. Manual of Endocrinology and metabolism. Boston: Little, Brow, 1986: 85-91.
9. SACHS G, TACHE Y, DEBAS HT, JACOBSON ED, FRESTON JW. Control of gastric secretion. *Am J NMed*, 1987; 83: 307-28.
10. SCHLEGEL W et al. Inhibition of secretin, pancreaticozymín and gastrin release and their biological activities by somatostatin. In: Bonfils S et al, eds. Hormonal receptors in digestive tract physiology. Amsterdam: North Holland Publishing, 1977; 361-77.
11. SCHLEGEL W, RAPTIS S, HARVEY RS, OLIVER JM, PFEIFFER EF. Inhibition of the cholecystokinin-pancreozymín release by somatostatin. *Lancet* 1977; II: 166-8.
12. LEMBCKE B, CREUTZFELD W, SCHLESER S, EBERT R, SHAW C, KOOP I. Effect of the somatostatin analogue. Sandostatin. (SMS 201-995) on gastrointestinal, pancreatic and biliary function and hormone release in normal men. *Digestion* 1987; 36: 108-24.
13. FUESSEL HS, CAROLAN G, WILLIAMS G, BLOOM SR. Accelerated gastric emptying but prolonged mouth-to-caecum-transit-time by a long acting somatostatin analogue. *Regul Pept*, 1985; 13: 101.
14. FUESSEL HS, CAROLAN G, WILLIAMS G, BLOOM SR. Effect of a long-acting somatostatin analogue (SMS 201-995) on post-prandial gastric emptying 99m Tc-tin colloid and mouth-to-caecum transit time in man. *Digestion*, 1987; 36: 101-7.
15. DUENO MI, BAF JC, SANTANGELO WX, KREJS GJ. Effect of somatostatin analogue on water and electrolyte transport and transit time in human small bowel. *Dig Dis Sci*, 1987; 32 (10): 1092-96.
16. ROSENBERG JM. Ocreotide: a synthetic analog of somatostatin. *Drug Intell Clin Pharm*, 1988; 22: 748-54.
17. MOUNTOKALAKIS T, LEVY M. Effect of a selective octapeptide analogue of somatostatin on renal water-excretion in the dog. *Metabolism*, 1985; 34: 408-9.
18. CADIOT G, GRES L, LEHY T, BONFILS, LEWIN M. La somatostatine retard (SMS 201-995) s'oppose partiellement a l'effect trophique de l'omeprazole sur les muqueuses gastriques, antral et fundique, du rat. 22 Forum de Recherche en Hepato-Gastroenterologie, Paris, France, 1987. *Gastroenterol Clin Biol*, 1987; 1112 bis): 235-A.
19. BONFILS S, RUSZNIEWSKI P, COSTIL V et al. Prolonged treatment of Zollinger-Ellison Syndrome by long-acting somatostatin. *Lancet* 1986; I: 554-5.
20. D'ORISIO MS. Neuropeptides and gastrointestinal immunity. *Am J Med*, 1986; 81 (suppl 6B): 74-82.
21. NAKAMURA H, KOIKE T, HIRUMA K, SATO T, TOMIOKA H, YOSHIDA S. Identification of lymphoid cell lines bearing receptors for somatostatin. *Immunology*, 1987; 62: 655-8.
22. WENGER GD, D'ORISIO MS, GOETZL EJ. Vasoactive Intestinal Peptide: messenger in a neuroimmune axis. In: D'Orisio MS, Panerai A, eds. Neuropeptides and immunopeptides: messengers in a neuroimmune axis. *Annals New York Acad Sci*, 1990; 594: 104-19.
23. D'ORISIO MS, FLESHMAN D, MALARKEY WB, CAMPOLITO LB. Mechanism of action of the somatostatin analogue SMS 201-995. *Clin Res*, 1988; 36: 387A.
24. BATTERSHILL PE, GUISSOLD SP. Ocreotide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in conditions associated with excessive peptide secretions. *Drugs*, 1989; 38 (5): 658-702.
25. PLESS J, BAUER W, BRINER U et al. Chemistry and pharmacology of SMS 201-995, a long-acting octapeptide analogue of somatostatin. *Scand J Gastroent*, 1986; 21 (suppl 119): 54-64.
26. BAUER W, BRINER U, DOEPFNER W et al. SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci*, 1982; 31: 1133-40.
27. LIGHTMAN SL, FOX P, DUNNE MJ. The effect of sms 201-995, a long-action somatostatin analogue, on anterior pituitary function in healthy male volunteers. *Scand J Gastroent*, 1986; 21 (suppl 119): 84-95.
28. OLSEN JA, LOUD FB, CHRISTIANSEN J. Inhibition of meal stimulated gastric and secretion by an octapeptid somatostatin analogue SMS 201-995. *Gut*, 1987; 28: 464-67.
29. WHITEHOUSE I, BEBLINGER C, FRIED M et al. The effect of an octapeptid somatostatin analogue (SMS 201-995) and somatostatin-14 (SST-14) on pentagstrin-stimulated gastric acid secretion: a comparative study in man. *Hepato-Gastroenterol*, 1984; 31: 227-9.
30. LONDONG W, ANGENER M, KUTZ K, LONDONG V. Diminishing sensitivity of human parietal cell function to SMS 201-995 treatment. *Gut*, 1986; 27: A613 (abst F11).
31. REUBI JC, PALACIOS J. Somatostatin and Alzheimer's disease: a Hypothesis. *J Neurol*, 1986; 233: 370-2.
32. MARTIN JB. Huntington's disease: new approaches to an old problem. *Neurology*, 1984; 34: 1059-72.
33. FLORIO T, MAGRI G, GRIMALDI M, MEUCCI O, LANDOLFI E, SCHETTINI G. Sandostatin reverts the impairment of cognitive functions induced by cysteamine of brain somatostatin. *J Endocr Invest*, 1987; 10 (suppl 3): 56 (abst P47).
34. BEAL MF, MARTIN JB. Effects of somatostatin on striatal dopamine. *Neurology*, 1984; 34: (suppl 1): 98.
35. DEL POZO E, NEUFELD M, SCHLUTER et al. Encocrine profile of a long-acting somatostatin derivative SMD 201-995: study in normal volunteers following subcutaneous administration. *Acta Endocrinol*, 1986; 111: 433-9.
36. PATEL SR, KUOLS LK, PETERSON DA, et al. Comparison of the pharmacokinetics of ocreotide injected at two subcutaneous sites. *J Nat Canc Inst*, 1989; 81 (24): 1926-8.
37. FUESSEL HS, DOMIN J, BLOOM SR. Oral absorption of the somatostatin analogue SMS 201-995: theoretical and practical implications. *Clin Sci*, 1987; 72: 255-7.
38. KUTZ K, NUESCH E, ROSENTHALER J. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. *Scand J Gastroenterology*, 1985; 21 (suppl. 119): 65-72.

39. DUBRAY C. Pharmacologie de la Sandostatine. In BONFILS S. ed. Proceedings of a symposium. Paris, 1990; 31-41.
40. LOCATELLI V. Pharmacological profile of octreotide. In MONTORSI M, ZENNARO F, eds. Proceedings of the 2nd World Week of Professional Updating in Surgery and in Surgical and Oncological Disciplines. Milan, 1990: 1367-70.
41. GROSZMAN RY, KRAVETZ D, BOSCH J, GLICKMAN M et al. Nitroglycerin improves the hemodynamic response to vasopressin in portal hypertension. *Hepatology*, 1982; 2: 757-62.
42. YAN-TE T, CHII-SHYAN L, KWOK-HUNG L, WAI-WAH N et al. Controlled trial of vasopressin plus nitroglycerin vs. vasopressin alone in the treatment of bleeding esophageal varices. *Hepatology*, 1986; 6: 406-9.
43. GIMSON AE, WESTABY D, HEGARTY J, WATSON A, WILLIAMS R. A randomized trial of vasopressin and vasopressin plus nitroglycerin in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology*, 1986; 6: 410-13.
44. MERKEL C, GATTA A, ZVIN R, FINUCCI GF, ANNABOLDI L, RAUL A. Effects of somatostatin of splanchnic haemodynamics in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Digestion*, 1985; 32: 928.
45. VALENZUELA JE, SCHUBERT T, FOGEL MR, STRONG RM et al. A multicenter randomized double blind trial of somatostatin in management of acute hemorrhage from esophageal varices. *Hepatology*, 1989; 10: 958-61.
46. BURROUGHS AK, MCCORMIK PA, HUGHES MD, SPRENGERS D et al. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. *Gastroenterology*, 1990; 99: 1388-95.
47. ANGERIONOS A, KLONIS CH, RIKOUMIS G, GOUMA P, PAPANITRINON N. Controlled trial of somatostatin and balloon tamponade in bleeding esophageal varices (abstract). *Gastroenterology*, 1989; 96: A18.
48. MCCORMICK PE, DICK R, SIRINGO S et al. Octreotide reduces azygous blood flow in cirrhotic patients with portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1990; 2: 489-92.
49. BAXTER JN, JENKINS SA, SHIELDS R. SMS 201-995 and variceal haemorrhage. *Acta Endocrinologica*, 1987; 116 (suppl 286): 37-44.
50. WASS JAH, LYTRAS N, BESSE GM. Somatostatin octapeptide (SMS 201-995) in the medical treatment of acromegaly. *Scand J Gastroenterology*, 1986; 21 (suppl 119): 136-40.
51. CHODINE PG, COZZI R, DALLABONANZA D, OPPIZZIG et al. Medical treatment of acromegaly with SMS 201-995, a somatostatin analog: a comparison with bromocriptine. *J. Clin Endoc Metab*, 1987; 64: 447-53.
52. VINIK AI, THOMPSON N, ECKHAUSER F, MOATTARI AR. Clinical features of carcinoid syndrome and the use of somatostatin analogue in its management. *Acta Oncol*, 1989; 28: 389-402.
53. VINIK A, MOATTARI AR. Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome. *Dig Dis Sci*, 1989; 34: 145-275.
54. KVOLS LK. Metastatic carcinoid tumours and the carcinoid syndrome. *Am. J Med*, 1986; 81 (suppl 6B): 49-55.
55. WIEDENMANN B, RATH U, RADSCH R, BECKER F, KOMMERELL B. Tumor regression of an ileal carcinoid under treatment with somatostatin analogue SMS 201-995. *Klinische Wochenschrift* 1988; 66: 75-7.
56. KOELZ A, KRAENZLIN M, GYRK K, MEIER V et al. Escape of the response to a long acting somatostatin analogue (SMS 201-995) in patients with VIPoma. *Gastroenterology*, 1987; 92: 527-31.
57. VINIK AI, ISAI ST, MOATTARI AR, CHEUNG P et al. Somatostatin analogue (SMS 201-995) in the management of gastroenteropancreatic tumours and diarrhea syndromes. *Am J Med*, 1986; 81 (6B): 23-39.
58. MIGNON M, BONFILS S. Diagnosis and treatment of Zollinger-Ellison syndrome. In: PIPER DW (ed) *Baillier's Clinical Gastroenterology* 2, Bailliere Tindall, London, 1988; 677.
59. SHEPHERD JJ, SENATOR GB. Regression of liver metastases in patients with gastrin-secreting tumor treated with SMS 201-995. *Lancet*, 1986; 2: 574.
60. WYNICK D, POLACK JM, BLOOM SR. Somatostatin and its analogues in the therapy of gastrointestinal disease. *Pharmacol Ther* 1989; 41: 353-70.
61. NOSARI I, LEPONE G, QUENCI F et al. Effects of a somatostatin derivative (SMS 201-995) on postprandial hyperglycaemia in insulin-dependent diabetics studied by means of a closed-loop device. *J Endocr Invest*, 1989; 12: 413-7.
62. FASSIER J, HUGHES JH, TITTERINGTON L et al. Somatostatin analog: an inhibitor of angiogenesis? *Clin Res*, 1988; 36: 869A.
63. STEER KA, SOCHOR M, KUNJARA S et al. The effect of a somatostatin analogue (SMS 201-995) on the concentration of phosphoribosyl pyrophosphate and the activity of the pentose phosphate pathway in the early renal hypertrophy of experimental diabetes in the rat. *Biochem Med Metab Biol*, 1988; 39: 226-233.
64. FEDORAK RN. Long acting somatostatin analogue: clinical potential for gastrointestinal disease. *Can J Gastroenterol*, 1989; 3 (2): 77-81.
65. WOITTEZ AJ, WOLTHUIS J, VAN BERGEIJK L. Treatment of pancreatitis with the somatostatin analogue SMS 201-995. *Neth J Med* 1990; 37: A-49.
66. DESCHNER K, KALLO A, COLLEN M, CATTAU EL, et al. Somatostatin: an evaluation of its utility as adjunctive medication for ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*, in press, 1989.
67. OKTEDALEN O, NYGGARD K, OSNES M. Somatostatin in the treatment of pancreatic ascites. *Gastroenterology*, 1990; 99: 1520-1.
68. HOPMAN WPM, WOLBERINK RGJ, LAMERS CHW, VAN TONGENEN JHM. Treatment of the dumping syndrome with the somatostatin analogue SMS 201-995. *Am Surg*, 1988; 207: 155-9.
69. Anónimo. All aboard for octreotide (Editorial). *Lancet*, 1990, 366: 909-11.
70. HARRIS AG. Future medical prospects for Sandostatine. *Metabolism*, 1990; 39 (suppl. 2): 180-5.
71. ROUTH JP, BLANC AP, LATREILLE J et al. Efficacité de la somatostatine longue action dans le traitement des diarrhées rebelles chez 2 malades atteintes de SIDA. *Ann Med Interne*, 1989; 140: 737-8.
72. CLOTET B, SIRORA G, COLAN F et al. Efficacy of the somatostatin analogue (SMS 201-995), Sandostatine, for cryptosporidial diarrhoea in patients with AIDS (correspondence): *AIDS*, 1989; 3: 857-8.
73. COMI RJ. Pharmacology and use in pituitary tumors. In: Gordon P. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in the treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diseases of the gut. *Am Int Med*, 1989; 110: 35-50.
74. WITT K, PEDERSON T. The long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 causes malabsorption. *Scand J Gastroenterol*, 1989; 24: 1248-52.
75. MARINONE G, MARINONE MG. Antiproliferative effects and prospectives in oncology of a long acting somatostatin analogue (SMS 201-995). In: MONTORSI M, ZENNARO F, eds. *Lecture Book, 2nd World Week of Professional Updating in Surgery and in Surgical and Oncological Disciplines*, Bologna: Monduzzi, 1990 1379-83.