



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Saúde Coletiva
Curso de Graduação em Saúde Coletiva

FELLIPE MIGUEL MENDES DE FARIAS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS PESSOAS COM
ACROMEGALIA EM USO DE MEDICAMENTOS
ESPECIALIZADOS NO SUS EM 2022**

BRASÍLIA

2023

FELLIPE MIGUEL MENDES DE FARIAS

**Perfil epidemiológico das pessoas com acromegalia em uso de
medicamentos especializados no SUS em 2022**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Saúde
Coletiva da Universidade de Brasília
(UnB)

Orientador: Prof. Ivan Ricardo
Zimmermann

BRASÍLIA

2023

FELLIPE MIGUEL MENDES DE FARIAS

Perfil epidemiológico das pessoas com acromegalia em uso de medicamentos especializados no SUS em 2022

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Saúde Coletiva.

BANCA EXAMINADORA

Professor Ivan Ricardo Zimmermann
Orientador

Me. Josélio Emar de Araújo Queiroz
Membro

Professor Marcus Tolentino Silva
Membro

Aprovado em:

Brasília, 12 de Dezembro de 2023

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero expressar minha profunda gratidão a Deus, fonte da vida e guia constante em meus passos. Sou imensamente grato pela presença divina que me sustentou e pelas bênçãos que trouxe, incluindo as pessoas extraordinárias que colocou em minha vida.

Ao meu orientador, Ivan dedico meu agradecimento. Sua orientação ao longo deste ano foi crucial para o meu desenvolvimento acadêmico e pessoal. Agradeço pela empatia, generosidade, paciência e pela crença constante em meu potencial, mesmo nos momentos mais desafiadores.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão pelos estágios que tive a oportunidade de realizar, pois desempenharam e continuarão desempenhando um papel crucial em meu processo profissional e me auxiliaram no processo acadêmico. Cada estágio foi uma valiosa fonte de aprendizado prático, proporcionando-me experiências e habilidades essenciais para minha futura carreira. Agradeço a todas as organizações e equipes que me acolheram, em especial ao Josélio Queiroz do Ministério da Saúde, Wilk Lara do HCB e aos colegas da secretaria de saúde.

Em seguida, quero expressar minha gratidão aos meus amigos e familiares, pilares fundamentais em minha jornada. Suas presenças, apoios tornaram cada etapa mais significativa e memorável. Em especial minha namorada que sempre esteve comigo me auxiliando em todos os aspectos possíveis.

E por fim a todos os professores e orientadores do departamento de Saúde coletiva pela dedicação, empenho e paixão pelo ensino foram inspiradores. Agradeço por todo conhecimento transmitido e pelas experiências valiosas que moldaram meu percurso acadêmico.

Resumo

A acromegalia, uma condição endócrina rara causada principalmente por adenomas hipofisários, resulta no aumento descontrolado do hormônio do crescimento. Resultando como aumento de extremidades do corpo, seu diagnóstico envolve análise dos níveis de GH e exames de imagem. O tratamento inclui cirurgia, radioterapia ou medicamentos. Este estudo buscou realizar uma análise descritiva do perfil demográfico e clínico de pacientes submetidos ao tratamento medicamentoso para acromegalia no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2022. Adotando um desenho observacional descritivo e retrospectivo. A população do estudo é composta por 4.379 pacientes, foi identificada pelos códigos CID-10 E220, obtidos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Utilizamos dados secundários do Datasus, analisados estatisticamente no Excel, TabWin, Tabnet e R. A região Sudeste concentrou a maioria dos casos, especialmente em São Paulo. A média de idade variou entre estados. Identificamos uma parcela significativa de dados sobre raça/cor registrada como "Sem informação", prejudicando a análise de desigualdades. O custo estimado para os medicamentos em 2022 para a lanreotida e octreotida foi de R\$ 75.952.330,43, com 20,6% destinados à lanreotida.

Palavras-chave: Acromegalia; Tratamento Medicamentoso; Perfil Demográfico; Sistema Único de Saúde (SUS); Datasus.

Abstract

Acromegaly, a rare endocrine condition primarily caused by pituitary adenomas, results in uncontrolled growth hormone secretion, leading to enlargement of body extremities. Diagnosis involves assessing GH levels and imaging studies, with treatment options encompassing surgery, radiotherapy, or medications. This study aimed to conduct a descriptive analysis of the demographic and clinical profiles of patients undergoing pharmacological treatment for acromegaly within the Brazilian Unified Health System (SUS) in 2022. Employing an observational, retrospective design, the study population comprised 4,379 patients identified through ICD-10 code E220, obtained from the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance. Secondary data from Datasus were statistically analyzed using Excel, TabWin, Tabnet and R. The Southeast region concentrated the majority of cases, particularly in São Paulo. The average age varied among states. A significant portion of race/ethnicity data was recorded as "Not informed," hindering inequality analysis. The estimated cost for lanreotide and octreotide medications in 2022 amounted to R\$ 75,952,330.43, with 20.6% allocated to lanreotide.

Keywords: Acromegaly; Drug Treatment; Demographic Profile; Unified Health System (SUS); Datasus.

Sumário

1 APRESENTAÇÃO	10
2 INTRODUÇÃO	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1 Acromegalia	13
3.2 Epidemiologia	14
3.3 Diagnóstico	14
3.4 Tratamento	16
4 OBJETIVOS	20
5 METODOLOGIA	20
6 RESULTADOS	23
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
8 REFERÊNCIAS	31

Lista de Figura

Figura 1. Distribuição de frequências das idades dos pacientes em relação ao sexo.

Figura 2. Gráfico de barras da distribuição de Peso por Região.

Figura 3. Número de Pacientes por Unidade Federativa (UF) e taxa por 100.000 habitantes.

Figura 4. Média de Idade dos pacientes por Unidade Federativa (UF).

Figura 5. Estimativa de gastos com medicamentos para o tratamento de acromegalia no SUS durante o ano de 2022.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Medicamentos para o tratamento da acromegalia e respectivos códigos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP).

Tabela 2. Caracterização de 4.379 pacientes com acromegalia que fizeram o tratamento com medicamentos especializados para acromegalia no SUS em 2022.

Tabela 3. Dispensação de Medicamentos Especializados para Acromegalia no SUS em 2022.

Lista de Abreviaturas

APAC	Autorização de Procedimento Ambulatorial;
AS	Análogos da Somatostatina;
BPS	Banco de Preços em Saúde;
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica;
CID-10	Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição;
CNS	Cartão Nacional de Saúde;
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS;
Datasus	Departamento de Informática do SUS;
GH	Hormônio do Crescimento;
GHRH	Hormônio Liberador de GH;
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística;
IGF1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina I;
IMC	Índice de Massa Corporal;
LAN-ATG	Lanreotida Autogel;
MS	Ministério da Saúde;
OCT-LAR	Octreotida a Long-Acting Release;
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia;
PEG	Pegvisomanto;
PTC	Parecer Técnico Científico;
SIA/SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS;
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM
do SUS;	
SUS	Sistema Único de Saúde;
UF	Unidades Federativas;

1. Apresentação

A acromegalia, sendo uma doença rara e crônica, apresenta desafios complexos em termos de diagnóstico, tratamento e acesso aos cuidados de saúde. Para aprimorar a abordagem terapêutica e promover eficiência econômica, é crucial compreender as características epidemiológicas e os padrões de tratamento dessa doença dentro do Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse contexto, o projeto proposto visa identificar e analisar dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes com acromegalia tratados no SUS. Um aspecto primordial que merece atenção, são as reduzidas opções de medicamentos para a acromegalia. Entender esses dados pode fornecer ideias valiosas para aprimorar a abordagem terapêutica, assegurando um cuidado mais eficiente e equitativo aos pacientes com acromegalia no SUS.

A coordenação deste estudo conta com um pesquisador/orientador experiente em análise de dados, aliada à colaboração de uma médica especializada em endocrinologia, o que faz com que essa pesquisa fortaleça a integridade e a qualidade dos resultados obtidos. Os resultados deste estudo têm o potencial de fornecer informações cruciais sobre o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes com acromegalia que receberam tratamento pelo SUS em 2022. Essas informações não apenas contribuirão para uma compreensão mais abrangente da doença, mas também terão relevância para análises em diversas áreas relacionadas à saúde.

Este estudo se apresenta como uma oportunidade valiosa para aprofundar a investigação em outras áreas relacionadas ao tratamento da acromegalia no Sistema Único de Saúde (SUS), uma condição de saúde rara e desafiadora. Este estudo foi inspirado pela escassez de pesquisas existentes sobre acromegalia, com o intuito de auxiliar as pessoas que enfrentam os desafios consideráveis associados a essa condição ao longo de suas vidas.

Este trabalho será submetido à Revista Brasileira de Epidemiologia com base em sua sólida reputação na promoção de diálogos interdisciplinares e na divulgação de pesquisas que integram diversas áreas. Ao explorar uma esfera pouco abordada dentro da Saúde Coletiva, a pesquisa demanda uma investigação mais aprofundada.

2. Introdução

A acromegalia é uma condição de saúde crônica causada em sua maioria por um adenoma hipofisário. Os adenomas hipofisários (AH) são tumores benignos, localizados no lobo anterior, decorrente da secreção excessiva de hormônios hipofisários. Quando a pessoa está em fase de crescimento, comumente na fase da infância ou adolescência, há placas de crescimento em seus ossos que se fecham quando ela atinge a altura adulta. Se, durante esse período de crescimento, houver uma produção excessiva do hormônio do crescimento, o corpo pode continuar crescendo de forma anormal, resultando em uma condição chamada gigantismo. O aumento de altura é a principal característica dessa condição, e isso ocorre porque os ossos continuam a crescer de maneira descontrolada devido à influência do hormônio do crescimento em excesso. Quando essa situação ocorre após o fechamento dessas placas de crescimento ósseo ela é chamada de acromegalia, a pessoa não cresce mais em altura, mas pode experimentar um aumento anormal de outras partes do corpo, principalmente nas partes moles do corpo, como mãos, pés e rosto.

No tratamento da acromegalia a abordagem inicial mais comum é a cirurgia transesfenoidal, um procedimento no qual o cirurgião remove o tumor por meio do nariz ou da parte de trás do lábio superior. É uma opção eficaz, mas as taxas de sucesso terapêutico dependem em grande parte das características do tumor e da experiência do neurocirurgião alcançada em aproximadamente 50% dos casos (Melmed 2006). Importante notar que, na acromegalia, os tumores na glândula pituitária podem ser classificados como macroadenomas ou microadenomas. Os macroadenomas são tumores maiores, enquanto os microadenomas são menores, vale ressaltar que a maioria dos casos os tumores são classificados em macroadenomas (MELMED 2009).

A cirurgia é menos eficaz em tumores maiores, resultando em uma taxa de cura menor nesses casos. Para os pacientes em que a cirurgia não resulta na cura ou não é possível, e nos casos de macroadenomas, torna-se necessário considerar outras opções. A radioterapia é uma alternativa, mas seus efeitos podem levar algum tempo para se manifestar. Em situações em que nem a cirurgia nem a radioterapia são as melhores opções, o tratamento medicamentoso pode ser recomendado. Esses medicamentos são projetados para controlar a produção excessiva de hormônio do crescimento e melhorar os sintomas associados à acromegalia conforme orientações estabelecidas no 'Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia.

A acromegalia geralmente é um problema que se desenvolve devagar e começa principalmente quando o paciente tem entre 30 ou 40 anos. Os sinais mais comuns incluem mãos e pés que ficam maiores, mudanças na aparência do rosto, dores de cabeça, cansaço, suor excessivo, sensações estranhas na pele, problemas sexuais, dificuldades nos olhos, além de questões neurológicas e reumatológicas. Além desses sintomas físicos, a acromegalia também traz consigo riscos para outras condições de saúde, como diabetes, pressão alta, problemas nas articulações, fragilidade nos ossos, fraturas nas costas, dificuldades para respirar durante o sono, problemas no coração e crescimento anormal de pólipos no intestino grosso (KYRIAKAKIS N, et al., 2020).

Em estudos realizados na Europa, a prevalência varia de 40 a 70 casos por milhão de habitantes (Holdaway et al., 2008). Não foram encontrados levantamentos epidemiológicos no Brasil, dessa forma a presença dos sanitaristas no Brasil torna-se essencial, não apenas para a saúde individual, mas é importante uma abordagem mais abrangente para entender e melhorar a saúde de grandes grupos de pessoas. Em vez de focar apenas em tratar indivíduos, a saúde coletiva olha para padrões de saúde em comunidades inteiras. No caso do presente estudo sobre acromegalia, essa perspectiva ajuda na promoção, formulação e implementação de políticas de saúde que garantam a eficácia e sustentabilidade do SUS. Os sanitaristas são profissionais cruciais nesse cenário, são especialistas e desempenham um papel fundamental na criação e implementação de políticas de saúde pública.

Vale ressaltar que o acesso ao tratamento da acromegalia é tema de crucial importância para sustentabilidade do SUS. Como exemplo, Porto (2019) demonstrou o quanto nosso sistema poderia de economizar recursos ao ampliar o acesso à cirurgia de acromegalia. Da mesma forma, autores como AlnajjarF demonstraram em outro contexto, no estudo intitulado “Budget Impact Analysis of Adopting Lanreotide in the Treatment of Acromegaly and GEP-NET at Public Hospitals in Saudi Arabia” impactos milionários no sistema pelo fato da baixa disseminação de terapias farmacológicas menos onerosas como a lanreotida. Dessa forma os sanitaristas desempenham um papel crucial ao integrar conhecimentos de diversas áreas para criar abordagens abrangentes em saúde coletiva. Em vez de se concentrarem apenas no tratamento de doenças quando já surgiram, o profissional da saúde coletiva se dedica a desenvolver estratégias que visam prevenir o surgimento de doenças. Eles consideram não apenas a dimensão médica, mas também fatores sociais, econômicos e ambientais que influenciam a saúde de uma comunidade.

Dentro desse contexto, visando compreender o cenário vigente do acesso ao tratamento da acromegalia, o presente estudo observacional busca descrever as características epidemiológicas da população brasileira que teve acesso ao tratamento medicamentoso para acromegalia em 2022, pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

3. Referencial Teórico

3.1 Acromegalia

A acromegalia é uma condição gradual e de longo prazo. Em cerca de 98% dos casos, a origem é um adenoma hipofisário que produz excesso de hormônio do crescimento (GH), o chamado somatropina. A doença pode aparecer esporadicamente ou por predisposição genética. Em cerca de 2% dos casos, a acromegalia é causada pela produção excessiva do hormônio liberador de GH (GHRH) no local certo ou no local errado do corpo. Concentrações aumentadas de GH estimulam a liberação do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF1) pelo fígado. O IGF1 é responsável pela maioria dos sinais e sintomas clínicos associados à acromegalia (BRASIL 2020).

Os tumores hipofisários produtores de GH originam-se de uma proliferação clonal benigna de células do hormônio do crescimento na glândula pituitária anterior, que é responsável pela produção de GH. Este processo de desenvolvimento envolve uma interação complexa de fatores de sinalização genética, hormonal e intracelular (MELMED 2009).

É importante ressaltar que a maior incidência de acromegalia é geralmente observada entre 40 e 50 anos de idade, e pacientes mais jovens tendem a apresentar tumores mais agressivos. Quanto ao tamanho, os tumores hipofisários são classificados como microadenomas (<1 cm) ou macroadenomas (>1 cm), e mais de 70% dos casos de acromegalia são causados por macroadenomas (MELMED 2009).

De acordo com o estudo da Unidade Endócrina de Waikato e da Sociedade de Acromegalia da Nova Zelândia, foram identificados mais de 20 sinais e sintomas associados à acromegalia, incluindo: Aumento dos pés, alterações nas características faciais, aumento das mãos, fadiga/cansaço, aumento de marcas de pele, sudorese excessiva, sonolência diurna, pele espessa, ganho de peso, aumento da mandíbula/testa, oligomenorreia (irregularidade menstrual), aumento do tamanho da língua, aumento do espaço entre os dentes, problemas de visão, alopecia (perda de cabelo), perda auditiva, aumento da estatura, disfunção erétil,

galactorreia (produção de leite materno anormal), infertilidade, entre outros (Zarool-Hassan et al., 2016).

3.2 Epidemiologia

A acromegalia é uma condição rara, com uma incidência anual estimada de 3 a 4 casos por milhão e uma prevalência variando de 40 a 70 casos por milhão (Ben-Shlomo, 2008; Chanson, 2009; Daly, 2006; Schneider, 2008). No entanto, alguns estudos indicam que esses números podem ser ainda maiores do que o inicialmente relatado. É uma condição igualmente distribuída entre homens e mulheres e ocorre com maior frequência nas quartas e quintas décadas de vida, embora possa se manifestar em qualquer idade (Ben-Shlomo, 2008; Chanson, 2009).

Geralmente, os tumores associados à acromegalia surgem de forma esporádica, com casos familiares sendo raros (Vasilev et al., 2011). O diagnóstico da acromegalia é frequentemente tardio, com uma média de atraso de 7 a 10 anos após o início dos sintomas (Melmed, 2006). Esse atraso no diagnóstico tem implicações significativas na saúde dos pacientes, uma vez que a acromegalia não tratada está associada a um aumento substancial na mortalidade, estimado em duas a três vezes maior em comparação com a população em geral na mesma faixa etária (Dekkers et al., 2008; Holdaway et al., 2008).

A doença crônica apresenta sintomas insidiosos, o que contribui para o diagnóstico tardio. No entanto, a detecção precoce é fundamental, uma vez que o tratamento instituído nos estágios iniciais da doença pode prevenir ou minimizar muitas das comorbidades associadas, como complicações cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas, que são as principais responsáveis pelo aumento da mortalidade em pacientes com acromegalia (Colao et al., 2004; Melmed, 2002; Nabarro, 1987).

3.3 Diagnóstico

3.3.1 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da acromegalia é um processo essencial para confirmar essa condição médica. A confirmação se baseia na análise das concentrações séricas de dois hormônios-chave: o hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Em muitos casos, o diagnóstico é relativamente simples, pois os níveis iniciais de GH e IGF-1 tendem a estar significativamente elevados. No entanto, em situações

desafiadoras, especialmente no estágio inicial da doença, a avaliação hormonal pode ser mais complexa (Le Roith et al., 2001).

Para iniciar o processo de diagnóstico, o primeiro passo é medir os níveis séricos de IGF-1. O IGF-1 é um marcador estável ao longo do dia e tem uma correlação significativa com os níveis de GH. Em pacientes com acromegalia ativa, os níveis de IGF-1 estão consistentemente elevados em comparação com indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo. Portanto, níveis normais de IGF-1 podem excluir o diagnóstico em muitos pacientes (Katznelson et al., 2014).

No entanto, em casos em que os níveis de GH e IGF-1 estão em discordância ou quando existe incerteza diagnóstica, é necessário realizar o teste de tolerância oral à glicose com 75 gramas (TTOG 75 g). Durante este teste, o GH é medido nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos após a ingestão da glicose. Esse teste é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da acromegalia. Se o GH não for suprimido para valores inferiores a 0,4 ng/mL em nenhum dos tempos do teste, isso confirma o diagnóstico de acromegalia (Giustina et al., 2020).

É importante mencionar que a IGFBP3, a principal proteína ligadora do IGF-1, não é útil para o diagnóstico ou acompanhamento do tratamento, pois pode haver sobreposição entre os níveis em pacientes saudáveis e aqueles com acromegalia (Wass, 1997).

Em casos raros em que a etiologia da acromegalia não parece ser hipofisária, a concentração plasmática de GHRH (hormônio liberador de GH) deve ser avaliada, pois a hipersecreção de GHRH ocorre em aproximadamente 0,5% de todos os casos (Losa & von Werder, 1997). Além disso, a concentração plasmática de prolactina deve ser avaliada, uma vez que cerca de 1/3 dos pacientes com acromegalia podem também secretar esse hormônio. Após a confirmação do diagnóstico, é fundamental realizar uma avaliação abrangente de toda a função hipofisária. (Reddy et al., 2010).

3.3.2 Diagnóstico radiológico

O diagnóstico radiológico da acromegalia desempenha um papel crucial na avaliação, após a confirmação da presença de um adenoma hipofisário. Uma vez que o diagnóstico laboratorial da doença foi estabelecido, os exames de imagem tornam-se essenciais para uma análise detalhada da lesão. A ressonância magnética da sela túrcica com meio de contraste é

a modalidade de imagem preferencial para essa finalidade, permitindo uma avaliação precisa do tumor. (Puig-Domingo M et al. (2010).

A ressonância magnética oferece informações valiosas sobre o tamanho do adenoma, sua aparência (sólida, cística ou heterogênea), expansão ou invasão para fora da região selar (supra, infra e parasselar) e sua relação com estruturas circundantes, como o quiasma óptico, as artérias carótidas e os seios cavernosos. Esses detalhes são fundamentais para determinar a estratégia terapêutica mais apropriada e a probabilidade de sucesso no tratamento cirúrgico. (Vieira-Neto et al., 2011).

No caso de indisponibilidade da ressonância magnética, a tomografia computadorizada pode ser uma alternativa viável para avaliação do tumor hipofisário. No entanto, é importante ressaltar que a radiografia simples de crânio, embora limitada em sua capacidade de detecção, também pode ser utilizada como método diagnóstico, revelando algumas características como aumento do volume selar, imagem de duplo assoalho selar e erosão das clinóides (Naves et al., 2016).

3.4 Tratamento

Existem várias modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento da acromegalia, sendo a escolha baseada nas características individuais do paciente e na resposta ao tratamento. (Melmed 2006). A primeira opção de tratamento é um procedimento cirúrgico que busca a remoção do tumor que afeta a hipófise que é responsável pelo excesso de hormônio do crescimento (Clemmons et al., 1979).

A terapia medicamentosa, geralmente iniciada quando a doença persiste após a cirurgia ou em algumas situações específicas, pode ser utilizada como tratamento de primeira linha. Existem três grupos principais de medicamentos: análogos da somatostatina, agonistas da dopamina e antagonistas do receptor do hormônio do crescimento (GH) (Kreitschmann-Andermahr I, et al., 2016).

A radioterapia é uma opção que geralmente é reservada para casos de acromegalia que são resistentes às outras formas de tratamento. Essa modalidade terapêutica envolve a exposição do tumor a radiações ionizantes para interromper o seu crescimento (Giustina et al., 2000).

3.4.1 Cirurgia Hipofisária

A cirurgia é disponibilizada como primeira opção de tratamento, especialmente em casos de microadenomas (quando o tumor é menor que 1cm), pois oferece a possibilidade de cura. Isso ocorre devido ao procedimento ter alta probabilidade de sucesso na remoção completa do tumor (Buchfelder M, Schlaffer SM, 2017).

No entanto, existem pacientes que são diagnosticados com macroadenomas que se expandiram para além da região selar, e nestes casos, as taxas de sucesso cirúrgico são limitadas. Assim, a maioria desses pacientes requer terapias complementares após a cirurgia. Deste modo, é aconselhável realizar a cirurgia em pacientes que têm microadenomas ou macroadenomas dentro da sela túrcica, pois, nesses casos, a chance de cura é maior. A cirurgia também é recomendada para pacientes com problemas de visão devido ao tumor (Nomikos P et al., 2005).

3.4.2 Tratamento medicamentoso

No cenário atual, destacam-se três categorias de medicamentos essenciais para o tratamento da acromegalia: os agonistas da dopamina, com destaque para a cabergolina; os análogos da somatostatina, representados pela octreotida e lanreotida; e, por fim, o antagonista do hormônio do crescimento, representado pelo Pegvisomanto. (VIEIRA NETO, L. et al., 2011).

3.4.2.1 Análogos da Somatostatina (Octreotida e Lanreotida)

Os Análogos da Somatostatina (AS) são considerados a melhor opção para tratar a acromegalia. Eles são muito eficazes na redução dos níveis hormonais e no encolhimento do tumor. Podem ser usá-los como tratamento principal ou acompanhado após a cirurgia ou radioterapia. (melmed 2009, Vieira-Neto L et al., 2011, Katznelson L et al., 2014).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), desenvolveu uma nova versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para orientar o tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) de pacientes com acromegalia. Essa atualização levou em consideração as evidências científicas mais recentes, bem como as opiniões de pacientes e profissionais de saúde, visando aprimorar o tratamento dessa doença. Neste protocolo, estão disponíveis duas opções de tratamento dos análogos da somatostatina, que

incluem a octreotida a long-acting release (OCT-LAR) e a lanreotida autogel (LAN-ATG) (CONITEC 2016).

Os AS funcionam estimulando o receptor da somatostatina, o que leva à redução da produção de GH e impede que as células somatotrofas se multipliquem (Melmed 2006).

A OCT-LAR é um medicamento que vem em frascos com doses de 10, 20 (dose inicial) e 30mg (dose máxima) para ser administrada por via intramuscular profunda a cada 28 dias (Colao A et al., 2007). A LAN-ATG é aplicada na camada profunda da pele, geralmente na parte de cima do glúteo ou na coxa, com doses de 60, 90 (dose inicial) e 120mg (dose máxima) para serem administrada (Kasuki L et al., 2016).

3.4.2.2 Agonistas da Dopamina (Cabergolina)

Os únicos medicamentos para o tratamento da acromegalia disponíveis, antes do surgimento dos análogos da somatostatina, eram os agonistas da dopamina (bromocriptina e cabergolina). No entanto, a eficácia da bromocriptina na redução tumoral e na normalização do IGF-1 foi limitada, o que a torna uma opção menos recomendada no tratamento da acromegalia (Abs et al., 1998).

O custo do agonista de dopamina é mais acessível do que o dos análogos da somatostatina. Portanto, a cabergolina deve ser considerada como uma opção na terapia complementar após a cirurgia em pacientes com acromegalia quando os níveis de GH e IGF-1 continuam elevados. A cabergolina se destaca por sua eficácia superior na normalização dos níveis de IGF-1 no sangue e por apresentar uma incidência menor de efeitos colaterais quando comparada à bromocriptina (Racine & Barkan, 2002).

É importante destacar que, de acordo com as descobertas de Cozzi e sua equipe em 2004, caso o paciente não apresente uma resposta satisfatória ao tratamento com os análogos de somatostatina, pode-se considerar a possibilidade de combinação com cabergolina (Cozzi et al., 2004).

Esses medicamentos são geralmente administrados por via oral, em forma de comprimidos. A frequência de uso varia, sendo que, na maioria dos casos, é necessário tomá-los pelo menos uma vez por semana (Kreitschmann-Andermahr et al., 2016).

Os efeitos colaterais desse tipo de medicamento podem incluir: boca seca, constipação intestinal, obstrução nasal e náuseas. É importante destacar que esses efeitos são mais comuns com o uso da bromocriptina e menos frequentes com a cabergolina (Klibanski et al., 2001).

3.4.2.3 Antagonista do Hormônio do Crescimento (Pegvisomanto)

Uma alternativa adicional para tratar a acromegalia foi a introdução de um medicamento chamado Pegvisomanto (PEG), que age bloqueando o efeito do hormônio do crescimento (GH). Esse medicamento oferece uma opção importante no controle dos sintomas e normalização dos níveis hormonais em pacientes com acromegalia (Pradhananga et al., 2002; Kopchick et al., 2002). A principal desvantagem desse medicamento é o seu alto custo, juntamente com o fato de que não é eficaz na redução do tamanho do tumor (Vieira-Neto et al., 2011).

O Pegvisomanto está disponível para administração através de uma única injeção subcutânea por dia, com doses de 10 mg, 15 mg e 20 mg, permitindo uma fácil administração para os pacientes. O tratamento começa com uma dose de 10 mg por dia. Os médicos monitoram os níveis de uma substância chamada IGF-I no sangue a cada quatro a seis semanas e ajustam a dose, aumentando ou diminuindo 5 mg de cada vez, com o objetivo de atingir níveis normais de IGF-I para a idade do paciente. A maior quantidade de medicamento que você pode tomar por dia é 30 mg (Donangelo, Une, & Gadelha, 2003).

Vale ressaltar que através da atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que é realizada pela Conitec, avaliou a inclusão do pegvisomanto e se conclui que devido à falta de evidências científicas que comprovem os benefícios adicionais desse medicamento na redução dos sinais e sintomas da doença, optou-se por não incluí-lo no tratamento (CONITEC 2016).

3.4.3 Radioterapia

A radioterapia desempenha um papel crucial no tratamento da acromegalia, sendo geralmente considerada como uma opção de terceira linha. Ela é reservada para pacientes que após tentativas prévias de tratamento cirúrgico e medicamentoso, não obtiveram sucesso, sobretudo em situações em que os tumores demonstram maior invasividade e agressividade (Vieira-Neto et al., 2011).

Existem dois tipos de modalidade de radioterapia, a convencional e a modalidade estereotáxica. (Barkan 2003). A radioterapia estereotáxica é uma técnica avançada que ajuda os médicos a tratar problemas cerebrais, como tumores, de forma mais precisa e eficaz. É como usar um "GPS" para mirar no alvo e tratar apenas o que precisa ser tratado no cérebro com menos efeitos colaterais nos tecidos saudáveis ao redor (Hospital Israelita Albert Einstein 2020).

Quando optar pelo tratamento radioterápico, se estiver disponível, é recomendável considerar a modalidade estereotáxica como primeira escolha. Vale ressaltar que se o tumor estiver muito grande ou estiver muito perto de uma parte importante do cérebro chamada quiasma óptico, não é a melhor escolha essa modalidade (Barkan 2003).

4. Objetivos

4.1 Objetivo geral

Realizar uma análise descritiva, para retratar o perfil demográfico e clínico dos pacientes submetidos ao tratamento medicamentoso para acromegalia no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2022.

4.2 Objetivos específicos

1. Descrever o perfil demográfico dos pacientes com acromegalia, considerando variáveis como peso, faixa etária, raça/cor e sexo.
2. Investigar a distribuição geográfica da acromegalia no Brasil, destacando por áreas e eventuais disparidades regionais.
3. Identificar a dispensação dos medicamentos no tratamento para acromegalia em 2022 no SUS.

5. Método

Delineamento

Trata-se de um estudo observacional descritivo e retrospectivo com dados em nível individual. O estudo segue as diretrizes de relato de estudos observacionais com dados

secundários REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data (RECORD).

Contexto

O estudo considera o contexto de dispensação de medicamentos especializados no SUS em todo o território nacional durante o ano de 2022. Dentro de suas políticas de saúde, o SUS permite o acesso a medicamentos de forma gratuita, integral e universal para toda sua população, que no ano de 2022, segundo o IBGE o Brasil contava com uma estimativa de 203.062.512 habitantes em 27 unidades federadas divididas em cinco regiões geográficas: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul.

População

A população de estudo foi constituída a partir dos registros de dispensação de medicamentos especializados fornecidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para pessoas diagnosticadas com acromegalia, identificados nos sistemas de informação pelo código E220 (acromegalia e gigantismo hipofisário) da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID) da OMS. De acordo com o PCDT, existem no mercado brasileiro três classes de medicamentos: agonistas da dopamina (cabergolina) e análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida). Eles foram selecionados com base nos códigos do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS). Não foi incluído o antagonista do receptor de GH (pegvisomanto) pois recentemente, o pegvisomanto passou por uma reavaliação pela CONITEC e não teve a aprovação da incorporação devido às limitações metodológicas identificadas nos estudos existentes, não há certeza de que o medicamento realmente ajuda a reduzir os sinais e sintomas da doença. Além disso, o custo do medicamento também foi considerado alto. Assim, o pegvisomanto não foi incluído nas recomendações específicas de tratamento estabelecidas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Variáveis

O estudo considerou os dados de variáveis categóricas e discretas disponíveis nos bancos de dados de dispensação de medicamentos especializados. As variáveis incluíram: CNS (código criptografado relacionado o número do Cartão Nacional de Saúde do paciente), idade, sexo, raça/cor, unidade federada, peso, altura e medicamento utilizado (Tabela 1). A partir dos

dados disponíveis, foram geradas variáveis adicionais como o Índice de Massa Corpórea (IMC) e sua respectiva categorização. Adicionalmente, foi também considerado o custo de aquisição dos principais tratamentos para fins de estimativa de gasto com medicamentos por paciente.

Tabela 1 Medicamentos para o tratamento da acromegalia e respectivos códigos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP)

Código	Descrição	Inclusão
0604030037	CABERGOLINA 0,5 MG	Mar/2010
0604290012	OCTREOTIDA LAR 10 MG INJETAVEL	Mar/2010
0604290020	OCTREOTIDA LAR 20 MG INJETAVEL	Mar/2010
0604290039	OCTREOTIDA LAR 30 MG INJETAVEL	Mar/2010
0604290047	OCTREOTIDA 0,1 MG/ML INJETAVEL	Mar/2010
0604290063	LANREOTIDA 60 MG INJETÁVEL	Ago/2013
0604290071	LANREOTIDA 90 MG INJETÁVEL	Ago/2013
0604290080	LANREOTIDA 120 MG INJETÁVEL	Ago/2013

Fonte: SIGTAP (2023)

Fonte de dados

Foram utilizados dados secundários e públicos que são disponibilizados pelo Ministério da Saúde através do departamento de Informática do SUS (Datusus).

As informações necessárias foram retiradas do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), por meio dos registros do banco de dados de Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais (APAC) de Medicamentos (AM) incluídos no banco ao longo de

um período de 12 meses, de janeiro de 2022 a dezembro de 2022. Já o número de ampolas dos principais tratamentos utilizados foi obtido do banco de Procedimentos Ambulatoriais (PA). Os dados foram extraídos de forma anonimizada nas bases públicas de disseminação do Datasus (disponível em: <https://datasus.gov.br/>)

O custo de aquisição dos principais tratamentos foi obtido na plataforma pública do Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando a média ponderada de preço dos registros de compras do ano de 2022 (disponível em: <https://bps.saude.gov.br>).

Aspectos éticos

Segundo a Resolução da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa nº466, de 12 de dezembro de 2012, não existe a necessidade de submissão do projeto pesquisa para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de um estudo com uso de dados secundários, de domínio público e anonimizados.

6. Resultados e discussão

Para a condução desta pesquisa, o banco de dados inicial abrangia 4.379 registros de pacientes com dispensação de medicamentos para acromegalia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, é importante mencionar que identificamos algumas informações incoerentes nos registros. Percebemos que alguns pacientes nos campos de altura e peso no contêm dados incompletos ou valores impossíveis para um ser humano. Para garantir que os resultados sejam confiáveis, fizemos uma revisão cuidadosa dos dados durante um treinamento especializado. Nesse processo, encontramos 105 casos com essas inconsistências nos registros de altura e peso. Para evitar confusões, optamos por destacar esses casos na tabela 2, marcando-os como "Inconsistências". Isso significa que esses registros específicos podem não estar corretos e precisam de uma análise mais detalhada.

Na Tabela 2, são apresentadas algumas variáveis sociodemográficas referentes a 4.379 pacientes que receberam tratamento medicamentoso para acromegalia em 2022, com base no código CID-10 E220. Observamos que 2739 (62,5%) dos pacientes eram do sexo feminino, enquanto 1640 (37,5%) eram do sexo masculino.

Quando a raça/cor foi analisada, a maioria foi categorizada como cor autodeclarada branca ou parda. Ao agruparmos ambas as categorias, elas contribuem para um percentual total

de 48,7% em relação ao total. Entretanto, é preciso chamar a atenção para um aspecto crítico ao analisar os dados sobre raça/cor. Notamos que uma parte significativa, representando 2074 respostas, foi registrada como "Sem informação". Isso equivale a quase metade dos 4379 registros, indicando uma falha considerável na coleta de dados. A existência de um número tão grande de respostas classificadas como "Sem informação" pode prejudicar a confiança e a representatividade da análise, pois a falta desses dados pode distorcer os resultados finais. Isso se torna um problema em estudos que buscam entender diferenças sociais e de saúde, já que a ausência dessas informações limita a capacidade de identificar e abordar desigualdades.

Tabela 2. Caracterização de 4.379 pacientes com acromegalia que fizeram o tratamento com medicamentos especializados para acromegalia no SUS em 2022

Variável	Pacientes (n)	%
<i>Sexo</i>		
Feminino	2.739	62,5
Masculino	1.640	37,5
<i>Faixa etária</i>		
18 <	28	0,6
18 a 29 anos	226	5,2
30 a 39 anos	608	13,9
40 a 49 anos	1019	23,3
50 a 59 anos	1103	25,2
60 a 69 anos	853	19,5
70 a 79 anos	400	9,1
80 anos ou mais	142	3,2
<i>Raça/Cor</i>		
Branca	1.300	29,7
Parda	830	19
Preta	120	2,7
Amarela	55	1,2
Indígena	0	0
Não informada	2074	47,4
<i>Peso corpóreo (IMC)</i>		
Abaixo do Peso (IMC abaixo de 18,5)	57	1,3
Peso Normal (IMC entre 18,5 e 24,9)	1.138	26
Sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9)	1.630	37,2
Obesidade (IMC entre 30 e 34,9)	931	21,3
Obesidade Grau II (IMC entre 35 e 39,9)	375	8,6
Obesidade Grau III (IMC acima de 40)	143	3,3
Inconsistências	105	2,4

Medicamento utilizado

Octerotida	1654	37,8
Lanreotida	753	17,2
Cabergolina	1972	45

Região

Norte	115	2,6
Nordeste	813	18,6
Centro-Oeste	286	6,5
Sul	704	16,1
Sudeste	2461	56,2
Total	4.379	100

Fonte: Elaboração própria

A acromegalia parece ser mais comum em mulheres, representando a grande maioria dos 2739 (62,5). A média das idades ficou entre 50 e 60 anos, especialmente entre as mulheres, indicando que pode haver uma ligação entre o gênero e a idade no desenvolvimento da doença.

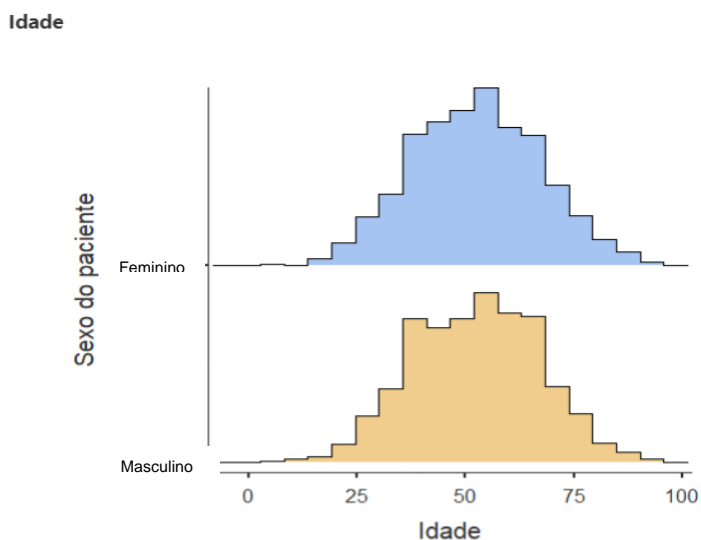


Figura 1. Distribuição de frequências das idades dos pacientes em relação ao sexo. Fonte: Elaboração própria.

Ao analisar a média de peso dos pacientes por região (figura 2), observamos padrões distintos nas diferentes partes do país. O Centro-Oeste destaca-se com a maior média de peso, atingindo 82,4 quilos, indicando uma média relativamente mais elevada em comparação com as outras regiões. O Sul e o Sudeste seguem, apresentando médias de peso de 80,8 e 79,3 quilos, respectivamente. A região Norte registra uma média de peso de 77,4 quilos, enquanto o Nordeste possui a média mais baixa, alcançando 76,5 quilos.

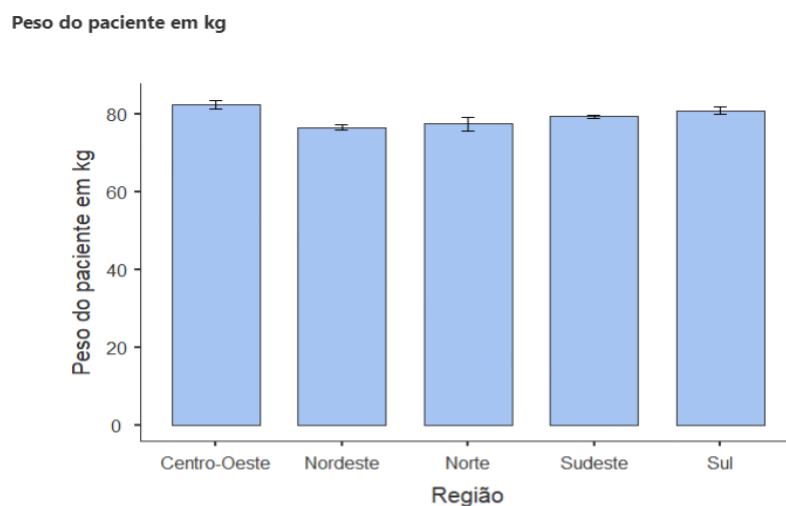
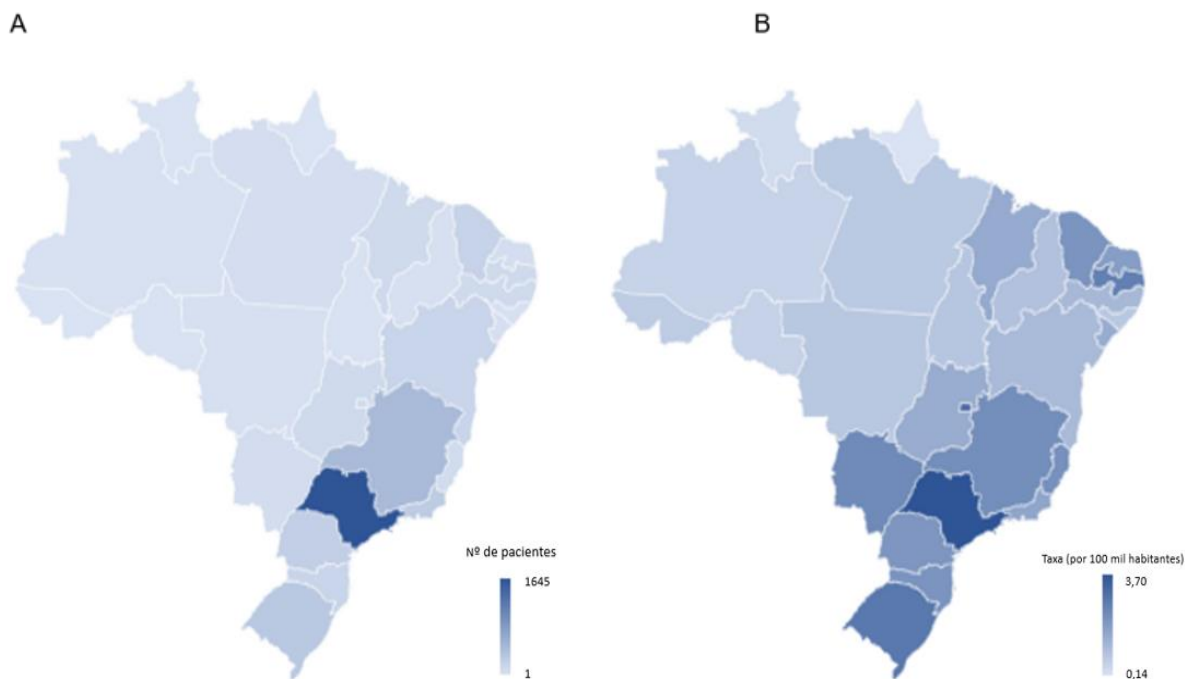


Figura 2. Gráfico de barras da distribuição de Peso por Região. Fonte: Elaboração própria.

A maior prevalência dos pacientes encontra-se no estado de São Paulo (Figura 3), que, em números absolutos de pacientes, corresponde a 37,6% do total, seguido por Minas Gerais (10,6%), Rio (7%) e Rio grande do Sul (5,6%).



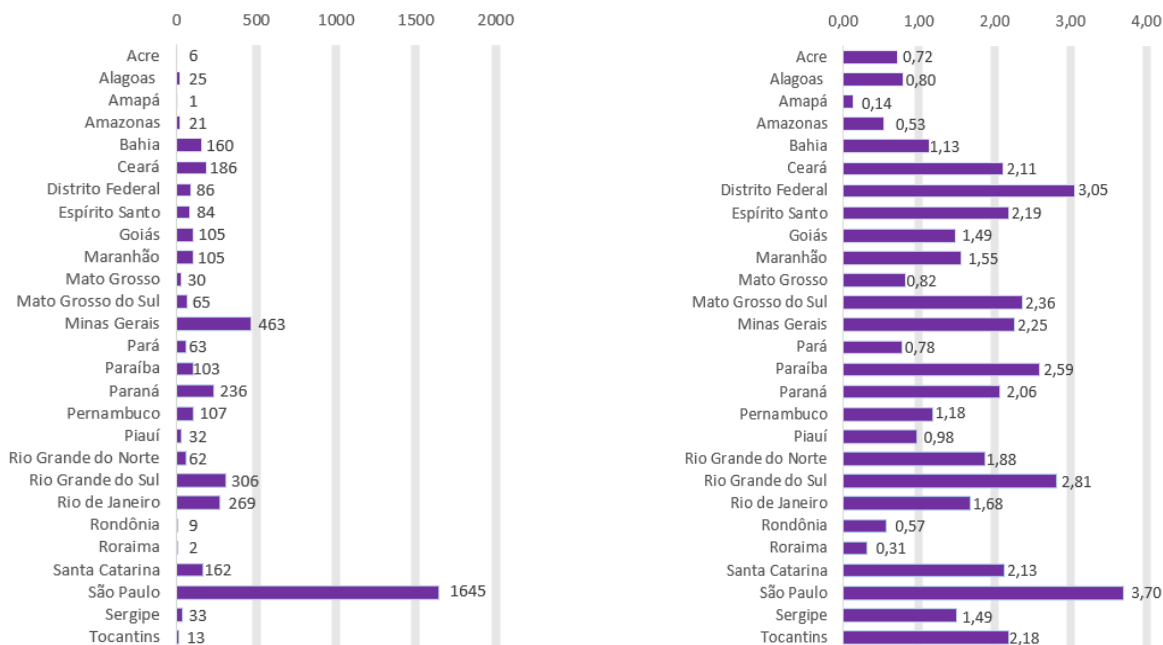


Figura 3. Número de Pacientes por Unidade Federativa (UF) e taxa por 100.000 habitantes. Fonte: Elaboração própria.

Ao analisar as idades médias dos pacientes em diferentes partes do país, existem algumas diferenças. Alguns estados, como Minas Gerais, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, têm uma média de idade um pouco mais altas. Já em estados como Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás e Santa Catarina, a média de idade parecida. Por fim, estados como Amapá, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Pará, Paraíba, Rio Grande do Norte e Tocantins têm médias de idade um pouco mais baixas. Essas diferenças podem estar relacionadas a fatores específicos de cada lugar, como o estilo de vida das pessoas ou características demográficas.

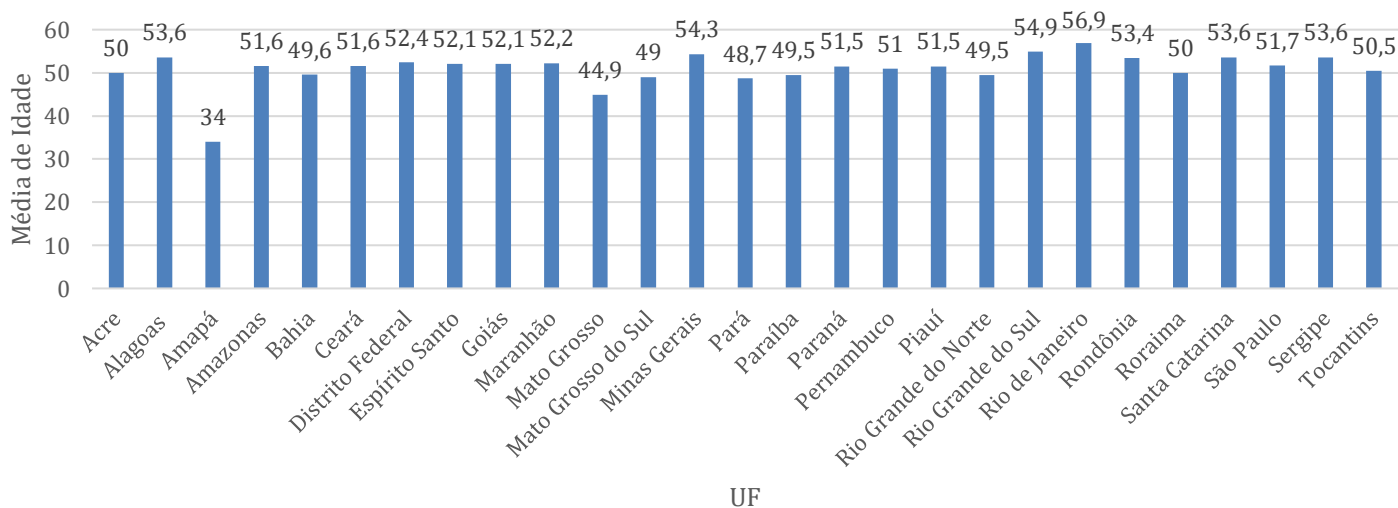


Figura 4. Média de Idade dos pacientes por Unidade Federativa (UF). Elaboração própria.

Em relação ao custo de aquisição dos principais medicamentos (lanreotida e octreotida), estima-se um gasto total de R\$ 75.952.330,43. Desse total, observa-se 20,6% apenas se refere à compra de lanreotida, sendo a parcela restante referente à compra de octreotida.

Tabela 3. Dispensação de Medicamentos Especializados para Acromegalia no SUS em 2022. Fonte: Elaboração própria

Medicamento	Unidades dispensadas (2022)	Valor unitário	Valor total	Fonte
OCTREOTIDA LAR 10 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA)	792	R\$ 2.409,26	R\$ 1.908.133,92	SIGTAP
OCTREOTIDA LAR 20 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA)	9.329	R\$ 2.628,05	R\$ 24.517.078,45	BPS (Compra do DLOG-Ministério da Saúde)
OCTREOTIDA LAR 30 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA)	9.847	R\$ 3.444,05	R\$ 33.913.560,35	BPS (Compra do DLOG-Ministério da Saúde)
LANREOTIDA 60 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)	241	R\$ 1.931,69	R\$ 465.537,29	BPS (Compra do DLOG-Ministério da Saúde)
LANREOTIDA 90 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)	1.797	R\$ 2.047,86	R\$ 3.680.004,42	BPS (Compra do DLOG-Ministério da Saúde)
LANREOTIDA 120 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)	5.600	R\$ 2.047,86	R\$ 11.468.016,00	BPS (Compra do DLOG-Ministério da Saúde)
Total			R\$ 75.952.330,43	

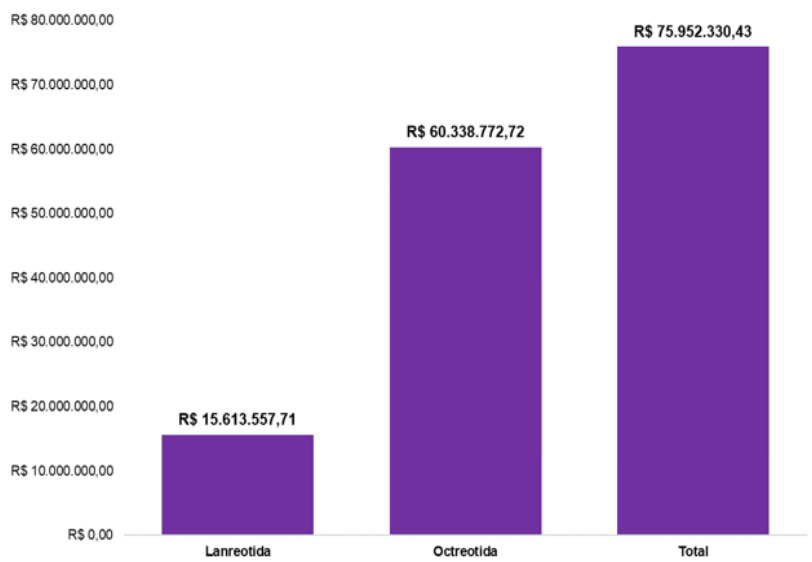


Figura 5. Estimativa de gastos com medicamentos para o tratamento de acromegalia no SUS durante o ano de 2022. Fonte: Elaboração própria.

7. Considerações finais

Este estudo proporcionou uma visão abrangente do perfil demográfico e clínico dos pacientes diagnosticados com acromegalia que receberam tratamento medicamentoso pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 2022. A análise descritiva revelou dados valiosos sobre diferentes aspectos dessa condição endócrina, contribuindo para o entendimento do cenário nacional.

Os resultados destacam uma predominância significativa de mulheres entre os pacientes tratados para acromegalia, representando 62,5% do total. Essa observação sugere uma possível predisposição de gênero para o desenvolvimento da condição. Além disso, a faixa etária concentrada entre 50 e 60 anos ressalta a associação significativa entre a idade e o diagnóstico de acromegalia.

Ao analisar a distribuição geográfica dos pacientes, observamos uma concentração expressiva na região Sudeste, especialmente no estado de São Paulo, representando 56,2% do total. Essa concentração pode ser influenciada por fatores regionais, como acesso a serviços de saúde, destacando a necessidade de abordagens mais direcionadas em diferentes regiões.

O estudo identificou que, apesar do custo mais elevado, a octreotida se destacou como o medicamento mais utilizado no tratamento da acromegalia em 2022. Essa observação destaca a importância de avaliações contínuas sobre diretrizes e considerações financeiras para garantir a sustentabilidade do SUS.

Para pesquisas futuras, é recomendável explorar a fundo todas as variáveis socioeconômicas e culturais que podem influenciar o acesso e tratamento da acromegalia. Além disso, compreender o cenário nacional da acromegalia não apenas enriquece o conhecimento sobre a condição em si, mas também orienta esforços para garantir a continuidade e eficiência dos serviços de saúde oferecidos pelo SUS. Em síntese, este estudo oferece uma contribuição valiosa para a compreensão da acromegalia no contexto brasileiro, destacando áreas de atenção e fornecendo informações fundamentais para aprimorar as estratégias de saúde pública relacionadas a essa condição endócrina.

8. Referências

- ABS, R. et al. **Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Springfield, v. 83, n. 2, p. 374-378, Feb. 1998
- Ballar E, Persani L, Lania AG, Filopanti M, Giammona E, Corbetta S, et al. **Mutation on somatostatin receptor type 5 in an acromegalic patient resistant to somatostatin analog treatment.** J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3809-14.7
- Barkan AL. **Radiotherapy in acromegaly: The argument against.** Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58:132-5.
- Benchimol, E. I., Smeeth, L., Guttman, A., Harron, K., Moher, D., Petersen, I., Sørensen, H. T., von Elm, E., Langan, S. M., & RECORD Working Committee (2015). **The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement.** PLoS medicine, 12(10), e1001885.
- Ben-Shlomo A, Melmed S. **Acromegaly.** Endocrinol Metab Clin North Am. 2008 Mar; 37(1):101-22.
- Buchfelder M, Schlaffer SM. **The surgical treatment of acromegaly.** Pituitary. 2017 Feb;20(1):76-83.
- Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. **Pituitary tumours: acromegaly.** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct; 23(5):555-74.
- Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Underwood LE. **Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C.** N Engl J Med. 1979;301(21):1138-42. 47.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. **Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management.** Endocr Rev. 2004 Feb;25(1):102-52
- Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. **Acromegaly.** Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):20
- Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Lombardi G. **Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly.** Eur J Endocrinol. 2007 Nov;157(5):579-87.
- Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. **Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status.** Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Aug;61(2):209-15.

Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. **High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium.** J Clin Endocrinol Metab. 2006Dec;91(12):4769-75.

De Castro Dytz O, de Azevedo Berger P, Dytz MG, Barbosa BA, Júnior AJ, Reggatiери NAT, et al. **Entropy and uniformity as additional parameters to optimize the effectiveness of bone CT in the evaluation of acromegalic patients.** Endocrine. 2020;69(2):368-76.

DE OLIVEIRA BRITO, José Nazareno Pearce et al. **Acromegalia e adenomas hipofisários: Diagnóstico e tratamento.** Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery, v. 23, n. 04, p. 171-177, 2004.

Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. **Mortality in acromegaly: a metaanalysis.** J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jan;93(1):61-7.

Donangelo, I., Une, K., & Gadelha, M.. (2003). **Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil.** Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia, 47(4), 331–346. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000400006>

Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. **Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly.** Pituitary. 2017 Feb;20(1):100- 108

Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. **Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement.** J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(2):526-9.

Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. **Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus.** Rev Endocr Metab Disord. 2020;21(4):667-78.

Gondim JA, Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Schops M, Ferraz T. **Pure endoscopic transsphenoidal surgery for treatment of acromegaly: results of 67cases treated in a pituitary center.** Neurosurg Focus. 2010 Oct; 29(4):E7.

Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. **A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly.** Eur J Endocrinol. 2008 Aug;159(2):89-95.

Hospital Israelita Albert Einstein. **Radiocirurgia Estereotáxica.** Disponível em: <<https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/exames-tratamentos/radiocirurgia-estereotaxica-rtcir>>. Acesso em Set 2023.

Kasuki L, Silva NC, Gadelha MR. **Acromegalia/ Tratamento.** In: Vilar L, Editor. Endocrinologia Clínica. 6ª ed. Rio de Janeiro: GEN/ Guanabara Koogan; 2016. p. 71-82.

Katznelson L, Laws E, Melmed S, et al. **Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:3933–51.

Klibanski A, Ho K, Freda PU, Clemmons DR, Barkan AL, Kleinberg DL, et al. **State-of-the-art strategies for the diagnosis and management of acromegaly.** The Endocrinologist 2001;11:223-32.

Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. **Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly.** Endocr Rev. 2002 Oct;23(5):623-46.

Kovacs K.; HORVATH, E. **Pathology of growth hormone-producing tumors of the human pituitary.** Seminars in Diagnostic Pathology, Philadelphia, v. 3, n. 1, p. 18-33, Feb. 1986

Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Kleist B, et al. **Diagnosis and management of acromegaly: The patient's perspective.** Pituitary. 2016;19:268–76.

KYRIAKAKIS N, et al. **Management of persistent acromegaly following primary therapy: The current landscape in the UK.** Endocrinol Diabetes Metab, 2020; 3(3): e00158

Le Roith D, Scavo L, Butler A. **What is the role of circulating IGF-I?** Trends Endocrinol Metab. 2001;12(2):48-52

Losa M, von Werder K. **Pathophysiology and clinical aspects of the ectopic GHreleasing hormone syndrome.** Clin Endocrinol (Oxf). 1997;47(2):123-35.

Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. **A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes.** Nat Rev Endocrinol. 2018;14(9):552-61.

Melmed S. **Acromegaly.** In: Melmed S, editor. The pituitaryed. Malden, MA: Blackwell Science; 2002.

MELMED, S. **Medical progress: Acromegaly.** The New England Journal of Medicine, Boston, v. 355, n. 24, p. 2558-2573, Dec. 2006.

MELMED. S. **Acromegaly pathogenesis and treatment.** The Journal of Clinical Investigation, New Haven, v. 119, n. 11, p. 3189-3202, Nov. 2009.

Melton, LJ (2006). **O valor dos estudos observacionais em endocrinologia.** In: Montori, V.M. (eds) Endocrinologia Baseada em Evidências. Endocrinologia Contemporânea. Imprensa Humana. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-008-9_10

Ministério da Saúde. **Atualização no Tratamento para Acromegalia**. Disponível em: <<http://antigo-conitec.saude.gov.br/ministerio-da-saude-atualiza-o-tratamento-para-acromegalia>>. Acesso em: out 2023.

Ministério da Saúde. **Banco de Preços em Saúde**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>>. Acesso em: out 2023.

Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Acromegalia**. Brasil, 2020. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio_pcdt_acromegalia.pdf>. Acesso em: out 2023.

Nabarro JD. **Acromegaly**. Clin Endocrinol (Oxf). 1987 Apr;26(4):481-512.

Naves LA, Mercado M, Duarte FHG, Vilar BF, Vilar L. **Acromegalia/ Visão Geral**. In: **Vilar L, Editor**. Endocrinologia Clínica. 6ª ed. Rio de Janeiro: GEN/ Guanabara Koogan; 2016. p. 56-70.

Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. **The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical ‘cure’**. Eur J Endocrinol. 2005 Mar;152(3):379-87 p. 419-54

Panetta R, Patel YC. **Expression of mRNA for all five human somatostatin receptors (hSSTR1-5) in pituitary tumors**. Life Sci 1995;56:333-42.

Porto LB, Zimmermann IR, Naves LA. **Economics of Acromegaly Treatment in Brazil: A Budget Impact Analysis of Pituitary Surgery Compared with Long-Term Octreotide LAR**. Pharmacoecon Open. 2019 Jun;3(2):247-254

Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, et al. **Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure**. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):4973-8. 45.

Racine MS, Barkan AL. **Medical management of growth hormone-secreting pituitary adenomas**. Pituitary 2002;5:67-76.

Reddy R, Hope S, Wass J. **Acromegaly**. Bmj. 2010;341:c4189.

Reubi JC, Landolt AM. **The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status**. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:844-50.

Schneider HJ, Sievers C, Saller B et al. **High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels.** *Clinical Endocrinology* 2008; 69: 432–435.

Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, Strasburger CJ. **German Pegvisomant Investigators. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study.** *Eur J Endocrinol.* 2007 Jan;156(1):75-82.

The Pituitary Foundation. **Acromegaly.** The Pituitary Foundation Information Booklets. March, 2015. Version 3.

Universidade de Aveiro. **Jamovi: um Software Estatístico Acessível a Todos.** Disponível em:

<<https://www.ua.pt/pt/noticias/4/72704#:~:text=O%20Jamovi%20%C3%A9%20um%20software,de%20m%C3%A9todos%20estat%C3%ADsticos%20bastante%20alargada>. Acesso em: out 2023.

Vasilev V, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. **Familial pituitary tumor syndromes.** *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug; 17 Suppl 3:41-6

VIEIRA NETO, L. et al. **Expression analysis of dopamine receptor subtypes in normal human pituitaries, nonfunctioning pituitary adenomas and somatotropinomas, and the association between dopamine and somatostatin receptors with clinical response to octreotide-LAR in acromegaly.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Baltimore, Md., v. 94, n. 6, p. 1931-1937, June 2009.

Vieira-Neto L, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, Jallad RS, Musolino NR, Naves LA, Ribeiro-Oliveira Júnior A, Vilar L, Faria Mdos S, Gadelha MR. **[Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil].** *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011 Mar; 55(2):91-105.

Vilar L, Azevedo MF, Naves LA, Casulari LA, Albuquerque JL, Montenegro RM, et al. **Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR.** *Pituitary.* 2011 Jun;14(2):148-56.

Wass JA. **Growth hormone, insulin-like growth factor-I and its binding proteins in the follow-up of acromegaly.** *J Endocrinol.* 1997;155 Suppl 1:S17-9; discussion S21.

Zarool-Hassan R, Conaglen HM, Conaglen JV, Elston MS. **Symptoms and signs of acromegaly: an ongoing need to raise awareness among healthcare practitioners.** *J Prim Health Care.* 2016 Jun;8(2):157-63. doi: 10.1071/HC15033. PMID: 27477558.