

LARA BENIGNO PORTO DANTAS

**SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIGs): UMA NOVA
FERRAMENTA PARA AVALIAR EPIDEMIOLOGIA EM
ACROMEGALIA BASEADA EM DADOS CLÍNICOS
E ANÁLISE ESPACIAL**

BRASÍLIA, 2012

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LARA BENIGNO PORTO DANTAS

**SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIGs): UMA NOVA
FERRAMENTA PARA AVALIAR EPIDEMIOLOGIA EM
ACROMEGALIA BASEADA EM DADOS CLÍNICOS
E ANÁLISE ESPACIAL**

**Dissertação apresentada como requisito
parcial para a obtenção do Título de Mestre
em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.**

**Orientadora: Profa. Dra. Luciana Ansaneli
Naves**

**Co-orientador: Prof. Dr. José Wilson Corrêa
Rosa**

BRASÍLIA

2012

LARA BENIGNO PORTO DANTAS

**SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIGs): UMA NOVA
FERRAMENTA PARA AVALIAR EPIDEMIOLOGIA EM
ACROMEGALIA BASEADA EM DADOS CLÍNICOS
E ANÁLISE ESPACIAL**

**Dissertação apresentada como requisito
parcial para a obtenção do Título de Mestre
em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.**

Aprovada em 13 de dezembro de 2013

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Luciana Ansaneli Naves (presidente)

Universidade de Brasília

Profa. Dra. Angélica Amorim Amato

Universidade de Brasília

Prof. Dr. Augusto Cezar Florêncio Costa

Universidade de Brasília

*Aos meus pais, Zilberto (in memoriam) e Alcione, por despertarem o que há de
melhor em mim.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo, Leonardo, por me impulsionar vencer desafios e me dar força para seguir sempre em frente; aos meus pais, Zilberto (*in memoriam*) e Alcione, pelo amor incondicional que me dedicaram a vida inteira; aos meus irmãos, Ciro e Victor, pelo incentivo e pelos laços da nossa história; a minha amiga-irmã Zenaide pela imensa ajuda, quando mais precisei e a Rita por cuidar de todos nós.

À Profa. Dra. Luciana Ansaneli Naves, por abrir as portas da Unidade de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), por me orientar nesse trabalho e pelo muito que aprendi nos dois últimos anos. Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari e ao amigo Juliano Zakir pelos conhecimentos compartilhados no ambulatório de Neuroendocrinologia do HUB.

Ao Prof. Dr. José Wilson Corrêa Rosa e ao Prof. Dr. João Willy Corrêa Rosa pela colaboração, fundamental, durante a execução desse projeto.

A Rosana pela forma afetuosa com que me acolheu desde a minha chegada em Brasília e a Renata pelo seu grande coração e solidariedade.

A Aline e Michele, amigas muito importantes no início da minha vida profissional e até os dias de hoje, pelo companheirismo e apoio em momentos diversos.

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro por ter feito a ponte entre mim e o Serviço de Neuroendocrinologia do HUB. Agradeço também aos preceptores da Residência de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, pelo aprendizado e por estimularem o meu interesse pela acromegalia.

Por fim, agradeço com muito carinho a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desse trabalho, em especial aos amigos do Tribunal de Contas da União e do Hospital Regional de Taguatinga.

Recria tua vida, sempre, sempre.
Remove pedras e planta roseiras e faz doces. Recomeça.
(Cora Coralina)

RESUMO EM PORTUGUÊS

Introdução: Os Sistemas de Informação Geográfica (SIGs) emergiram como ferramentas inovadoras que têm se mostrado bastante úteis para projetos em epidemiologia. Este é o primeiro estudo brasileiro que se propõe a descrever o padrão geográfico de distribuição espacial da acromegalia e a avaliar se o acesso ao Sistema de Saúde poderia influenciar a evolução da doença. **Objetivos:** Descrever a distribuição espacial, quanto ao local de residência, dos pacientes acromegálicos acompanhados no ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), visando identificar fatores externos que possam estar relacionados ao surgimento da doença. Validar um método capaz de vincular informações de um banco de dados eletrônico contendo o registro clínico de pacientes acromegálicos com programas de SIGs. Avaliar a dificuldade de acesso ao Sistema de Saúde e seu impacto no atraso para o diagnóstico e no tamanho tumoral na avaliação inicial. **Métodos:** A Unidade de Neuroendocrinologia do HUB dispõe de registro eletrônico próprio (Access, Microsoft, Bellevue, WA), em programa desenvolvido para armazenar dados relacionados ao acompanhamento de pacientes com doença hipofisária, sendo esse o centro de referência para acompanhamento dessas patologias no Distrito Federal (DF). Informações referentes a 112 pacientes portadores de acromegalia, diagnosticados 1995-2012, foram incorporadas a um formato de planilha (Excel 2003, Microsoft, Bellevue, WA) e os endereços residenciais foram plotados no software de SIG para análise espacial (ArcGIS 9.3 e Arcview 3.2, ESRI, Redlands, CA). **Resultados:** O diagnóstico da acromegalia tem aumentado na última década, superando o crescimento populacional. A idade ao diagnóstico também se elevou ao longo do tempo. A distribuição espacial mostrou que 38,1% dos pacientes residem entre 0,33 e 8,66 km; 17,7% entre 8,67 e 18,06km; 22,2% entre 18,07 e 25,67km e 22,0% entre 25,68 e 36,70km de distância do centro de referência para tratamento. Verificou-se que migração ocorreu em 26 casos, a partir de cidades localizadas em outros estados do Centro-Oeste e em diferentes regiões do país. Não houve correlação significativa entre o afastamento do domicílio e o atraso no diagnóstico ($r = 0,43$ $p = 0,3$), assim como também não houve correlação significativa entre distância da residência dos pacientes ao centro

médico de referência e o volume tumoral ($r = 0,57$ $p = 0,15$). Conclusões: Este estudo validou a aplicação dos SIGs em dados clínicos de pacientes portadores acromegalia. Não foram encontradas diferenças espaciais relevantes na distribuição dos pacientes. Brasília é uma cidade urbana com baixa concentração de fatores ambientais nocivos e indústria, talvez por esse motivo não tenham sido identificadas diferenças significativas. Dados epidemiológicos de importância podem se tornar aparentes com a aplicação de técnicas de geoprocessamento em uma maior coorte de pacientes. Quanto ao acesso ao Sistema de Saúde, embora a distância entre o hospital e os domicílios dos pacientes não tenha repercutido no tempo para realização do diagnóstico e nem no volume tumoral, refletindo um acesso relativamente equânime ao centro de referência, a oferta de serviços precisa ser melhorada, pois pacientes oriundos de regiões distantes do DF necessitaram de atendimento no HUB.

Palavras-chave: Acromegalia, Sistemas de Informações Geográficas; Distribuição Espacial; Sistema de Saúde.

RESUMO EM INGLÊS

Introduction: Geographic Information Systems (GIS) have emerged as innovative tools that have proven to be very useful for projects in epidemiology. This is the first Brazilian study that purports to describe the geographical pattern of spatial distribution of acromegaly and evaluate whether access to the Health System could influence disease progression. **Objectives:** To describe the spatial distribution of acromegalic patients treated in the Neuroendocrinology Unit of the University Hospital of Brasília, aiming to assess the presence of external factors that could be related to the emergence of the disease. To validate a method able to link information from an electronic database containing the clinical records of acromegalic patients with GIS programs. Appraise the difficulty of access to the Health System and its impact on delay to diagnosis and tumor size at baseline. **Methods:** The Neuroendocrinology Unit of the University Hospital of Brasília, which is the reference center for treatment of pituitary diseases in the Federal District, has its own electronic record (Access, Microsoft, Bellevue, WA), in a program designed to store data related to the attendance of patients with this kind of pathology. Information regarding 112 patients with acromegaly, diagnosed from 1995 to 2012, were incorporated into a spreadsheet format (Excel 2003, Microsoft, Bellevue, WA) and residential addresses were plotted in GIS software for spatial analysis (ArcGIS 9.3 and Arcview 3.2, ESRI, Redlands, CA). **Results:** The diagnosis of acromegaly has increased in the last decade, outpacing population growth. Age at diagnosis also increased over time. The spatial distribution showed that 38.1% of the patients resided between 0.33 and 8.66 km, 17.7% between 8.67 and 18.06 km, 22.2% between 18.07 and 25.67 km and 22.0% between 25.68 and 36.70 km away from the reference center for treatment. It was found that migration occurred in 26 cases, from cities located in other states in the Midwest and in different regions of the country. There was no significant correlation between the distance from patient's home to the medical referral center and delayed diagnosis ($r = 0.43$ $p = 0.3$), as well as no significant correlation between distance of residence and tumor volume ($r = 0.57$ $p = 0.15$). **Conclusions:** This study validated the application of GIS in clinical data of patients with acromegaly. There were no relevant differences in the spatial distribution of patients. Brasília is an urban city with low concentration of harmful environmental

factors and industry, perhaps for that reason there were no significant differences. Epidemiological data of relevance may become apparent with the application of GIS techniques in a larger cohort of patients. Regarding to the access to the Health System, although the distance between the hospital and patients' homes do not have resulted in a larger tumor volume or in a longer time for correct diagnosis, reflecting a relatively equitable access to the referral center, the provision of health services need to be improved because patients from distant regions of the Federal District required attendance at the University Hospital of Brasília.

Keywords: Acromegaly, Geographic Information Systems, Spatial Distribution, Health System

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Relação entre idade ao diagnóstico e ano de diagnóstico	33
Figura 2 – Frequência de diagnóstico ao longo do tempo categorizada por quinquênios	33
Figura 3 – Idade ao diagnóstico (anos) ao longo do tempo (quinquênios)	34
Figura 4 – Mapa com representação de pacientes procedentes de localidades fora do Distrito Federal	39
Figura 5 – Mapa com representação dos endereços dos pacientes residentes no Distrito Federal evidenciando a distância entre os domicílios e o Hospital Universitário de Brasília	41
Figura 6 – Mapa com representação dos pacientes em relação ao tamanho tumoral e distância entre o domicílio e o Hospital Universitário de Brasília	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes à época do diagnóstico32

Tabela 2 – Sintomas ao diagnóstico de acromegalia categorizados quanto ao tamanho e invasidade do tumor35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Diagnóstico laboratorial da acromegalia	20
Tabela 2 – Opções de tratamento para acromegalia	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GH: Growth Hormone (Hormônio de Crescimento)

GHRH: Growth Hormone Releasing Hormone (Hormônio Liberador do Hormônio de Crescimento).

IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1)

KD: Kilodalton

TOTG: Teste Oral de Tolerância à Glicose

SIG: Sistema de Informação Geográfica

SIGs: Sistemas de Informações Geográficas

SIGEPI: Sistema de Informação Geográfica em Epidemiologia

HUB: Hospital Universitário de Brasília

DF: Distrito Federal

Km: Quilômetros

IPCS: International Programme on Chemical Safety (Programa Internacional de Segurança Química)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 ETIOLOGIA.....	16
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	17
1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	17
1.4 INTERVALO ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O DIAGNÓSTICO	19
1.5 DIAGNÓSTICO	19
1.5.1 Diagnóstico Bioquímico	19
1.5.2 Exames de Imagem.....	20
1.6 TRATAMENTO	21
1.6.1 Cirurgia	21
1.6.2 Radioterapia	22
1.6.3 Tratamento Medicamentoso	22
1.6.4 Metas de Tratamento.....	23
1.7 SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIGs).....	24
1.7.1 Conceito.....	24
1.7.2 Utilização dos SIGs em Epidemiologia	24
1.7.3 Utilização dos SIGs na Avaliação da Oferta de Serviços em Saúde	25
1.7.4 Utilização dos SIGs em Endocrinologia	26
2 OBJETIVOS	27
2.1 OBJETIVO GERAL	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
3 MÉTODOS	28
3.1 LOCAL DO ESTUDO	28
3.2 REGISTRO DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS.....	28
3.3 TIPO DO ESTUDO	28
3.4 SELEÇÃO DE PACIENTES.....	29
3.4.1 Critério de inclusão	29
3.4.2 Critério de exclusão	29
3.5 APLICAÇÃO DOS SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIGs).....	30
3.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	31
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	31

4 RESULTADOS	32
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	32
4.2 SINTOMAS AO DIAGNÓSTICO	35
4.3 INTERVALO DE TEMPO ENTRE OS SINTOMAS E O DIAGNÓSTICO	36
4.4 TAMANHO TUMORAL E AGRESSIVIDADE NA AVALIAÇÃO INICIAL	36
4.5 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICO-GEOGRÁFICAS DA ÁREA DE INTERESSE.....	37
4.6 MAPEAMENTO DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIGs).....	38
4.6.1 Localização de pacientes que residiam fora do Distrito Federal.....	38
4.6.2 Distribuição de pacientes no Distrito Federal.....	40
4.6.3 Distribuição de pacientes de acordo com o tamanho do tumor	42
5 DISCUSSÃO	44
6 CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXO A – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA.....	63

1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença crônica e debilitante causada pelo excesso de hormônio do crescimento (GH), ocasionando deformidades osteoarticulares, incapacidade funcional e redução na expectativa de vida devido ao acometimento multissistêmico (1,2). Cursa com comorbidades cardiovasculares, respiratórias, ósseas e metabólicas que tornam relevante a necessidade de melhor compreensão acerca dos fatores fisiopatológicos, sociais e ambientais envolvidos na patogênese dessa doença (3).

1.1 ETIOLOGIA

Mais de 95% dos casos são decorrentes de um adenoma hipofisário produtor de GH também denominado de somatotropinoma (1,2). As causas mais raras incluem secreção extra-hipofisária de GH (por adenomas ectópicos ou por tumores periféricos) e de hormônio liberador de GH (GHRH), que pode ser hipotalâmica ou secundária à produção ectópica deste último (por tumores carcinóides, carcinoma pulmonar de pequenas células, tumor de ilhotas pancreáticas, entre outros) (2, 4-6).

O desenvolvimento da doença hipofisária pode estar relacionado a vários fatores fisiopatológicos descritos nos últimos anos. Especula-se que o crescimento autônomo associado à replicação não controlada das células da hipófise anterior, e o subsequente desenvolvimento tumoral, estejam relacionados à instabilidade cromossômica, alterações no ciclo celular, disfunção nos receptores, aumento na expressão de fatores de crescimento, mutação no oncogene *gsp*, ativação oncogênica, perda de atividade supressora tumoral ou sinalização hormonal hipotalâmica inadequada (7-9).

Embora muitos avanços tenham ocorrido na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na tumorigênese hipofisária (7,8,10,11), a influência de fatores ambientais levando a alterações genéticas e epigenéticas no desenvolvimento da doença não é bem estabelecida (12).

O reconhecimento de fatores ambientais e características geográficas pode ajudar a identificar a localização dos casos e a descrever dados epidemiológicos de relevância, além de possibilitar a avaliação de condições externas com potencial efeito desregulador nos mecanismos de controle de secreção endócrina que podem ter impacto no desencadeamento ou evolução da doença (13).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência anual é estimada em 2 a 4 casos por milhão e a prevalência de 36 a 69 casos por milhão de habitantes, de acordo com estudos americanos e europeus. Ocorre igualmente entre homens e mulheres, embora alguns estudos tenham mostrado ligeira predominância no sexo feminino. É mais comum na quarta e quinta décadas, não obstante possa ocorrer em qualquer idade (1, 14-17). Não existem dados epidemiológicos estabelecidos no Brasil.

1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas podem ocorrer por efeitos diretos do excesso de GH e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) sobre o organismo, além de estarem relacionadas a distúrbios compressivos associados ao crescimento tumoral, hipopituitarismo e outras comorbidades.

A hipersecreção GH provoca alterações faciais caracterizadas por embrutecimento das feições, alargamento do nariz, macroglossia, prognatismo da mandíbula, espaçamento dos dentes, aumento de partes moles principalmente em extremidades. São frequentes sintomas como hiperidrose, ganho ponderal, parestesias, hipertricose, bócio, *acantosis nigricans* e nefrolitíase (1-3, 6).

A cefaleia é uma queixa frequente, podendo estar relacionada à compressão tumoral ou aumento da pressão intrasselar (18,19). Alguns estudos demonstraram

que a atividade tumoral *per si*, assim como a secreção parácrina de neuropeptídeos podem estar envolvidos no aparecimento da dor (20).

As diversas complicações e comorbidades associadas à doença podem ser cardiovasculares (hipertensão, cardiomegalia, hipertrofia ventricular, arritmias), respiratórias (síndrome da apneia obstrutiva do sono, defeitos de ventilação e perfusão, hipoxemia), osteoarticulares, metabólicas (1,3,6,21) ou neoplásicas (câncer de tireoide, cólon, mama e estômago) (22-26). Essas complicações estão relacionadas ao aumento na mortalidade, levando a importante redução na expectativa de vida (15, 27-33).

Entre os principais efeitos metabólicos e hormonais destaca-se a hiperinsulinemia, levando a intolerância à glicose e subsequente *diabetes mellitus* (34) dislipidemia e aumento de fatores de risco cardiovascular (35), além de disfunções no eixo gonadotrófico, tais como irregularidade menstrual, diminuição da libido, galactorréia e ginecomastia (36).

O hipopituitarismo também pode estar presente, seja por compressão tumoral da hipófise normal, seja por consequências do tratamento cirúrgico ou radioterápico, relacionando-se ao aumento do risco cardiovascular e morte prematura (21, 37-40).

A qualidade de vida é prejudicada em pacientes acromegálicos e associa-se a diversos fatores tais como: alterações cognitivas caracterizadas pela percepção negativa da doença, mesmo após anos de remissão (41,42); alterações neurológicas levando à síndrome das pernas inquietas (43); alterações osteoarticulares que podem ocasionar artropatia irreversível, deformidades ósseas, osteoporose e fraturas (44-46); além de alterações respiratórias que acarretam síndrome de apneia obstrutiva do sono, gerando sonolência diurna excessiva e prejuízo na realização de atividades cotidianas (47,48).

1.4 INTERVALO ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O DIAGNÓSTICO

A doença se desenvolve insidiosamente ao longo de décadas, geralmente resultando em um retardo de 7 a 10 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico (1,6,53).

1.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da acromegalia envolve a avaliação de aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos. O rastreamento é realizado com as dosagens basais dos níveis de GH e IGF-1. A suspeita clínica da doença é confirmada pela demonstração de níveis séricos elevados desses hormônios. Exames adicionais incluem tomografia computadorizada e ressonância magnética da hipófise (3).

1.5.1 Diagnóstico Bioquímico

O diagnóstico bioquímico é estabelecido pela elevação de GH e IGF-1 (1-3). Nos critérios diagnósticos propostos em consenso publicado no ano 2000 e que prevaleceram até 2009, valores de GH basal $> 0,4 \mu\text{g/L}$ e/ou IGF-1 elevado para sexo e idade resultavam em rastreamento positivo para a doença. O diagnóstico bioquímico era confirmado pela ausência de supressão do GH para $< 1 \mu\text{g/L}$ no teste oral de tolerância à glicose (TOTG), utilizando-se 100 g de dextrosol e dosagens subsequentes de GH e glicemia a cada 30 minutos durante duas horas (50).

Um novo consenso foi publicado em abril de 2010 e propôs que a ausência de supressão do GH para níveis inferiores a $0,4 \mu\text{g/L}$ no TOTG, utilizando-se sobrecarga oral de 75g de glicose anidra, dever ser interpretada como acromegalia em atividade, permitindo o diagnóstico e tratamento mais precoces (51). Quanto ao rastreamento, foram mantidos os pontos de corte utilizados anteriormente (50,51),

com modificação apenas no IGF-1, que estabelece o padrão de normalidade considerando apenas a idade e não mais o sexo (3, 21, 51) (Quadro 1).

Quadro 1 - Diagnóstico laboratorial da acromegalia
Critérios de exclusão
GH ao acaso < 0,4 µg/L + IGF-1 normal para a idade
Critérios de confirmação
Nadir do GH durante TOTG > 0,4 µg/L + IGF-1 aumentado para a idade
<i>TOTG = Teste Oral de Tolerância à Glicose.</i>
<i>Adaptado de Giustina A, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jul; 95(7):3141-8 e Vilar L, Naves LA, Bruno, OD, in: Endocrinologia Clínica 5ª ed. Vilar L, 2013.</i>

Em outubro de 2009, com a finalidade de padronizar os ensaios de GH e corrigir eventuais discrepâncias entre GH e IGF-1, foi estabelecida a padronização da calibração dos ensaios para o GH (Second International Standard for Somatropin IS 98/574), que definiu a normatização dos resultados em µg/L, determinação da especificidade da isoforma 22 KD e da reatividade cruzada com a isoforma bioinativa do GH 20 KD (3, 52).

1.5.2 Exames de Imagem

A ressonância magnética de sela túrcica preferencialmente com o contraste gadolínico é o exame mais acurado para a avaliação radiológica da hipófise e deve ser realizada após o diagnóstico bioquímico. Este exame avalia o tamanho do tumor, definindo se a lesão é um macroadenoma (quando maior que 10mm) ou um microadenoma (quando maior menor que 10mm), a magnitude da eventual extensão extra-selar estabelecendo o grau de invasividade de estruturas adjacentes e a relação do tumor com o quiasma óptico (1-3, 21).

1.6 TRATAMENTO

O tratamento dessa doença é multimodal, podendo ser feito através de cirurgia, radioterapia e medicamentos, utilizados isoladamente ou em combinações (1-3, 21,40,51) (Quadro 2).

Quadro 2 - Opções de tratamento para acromegalia

Cirurgia

Radioterapia (convencional/estereotáxica)

Tratamento Medicamentoso

Agonistas dopaminérgicos

Cabergolina

Quinagolida

Bromocriptina

Análogos somatostatínicos

Octreotide SC

Octreotide LAR

Lanreotide SR

Lanreotide Autogel

Pasireotide

Antagonistas do receptor do GH

Pegvisomanto

Vilar L, Naves LA, Bruno, OD, in: *Endocrinologia Clínica 5ª ed.* Vilar L, 2013.

1.6.1 Cirurgia

A cirurgia transesfenoidal é a primeira opção terapêutica em casos de microadenomas, macroadenomas não invasivos (pela elevada possibilidade de remoção completa do tumor em ambas as situações) e quando houver sintomas de compressão tumoral. Diante de tumores grandes e invasivos, a cirurgia pode ser empregada com o intuito de remover a maior quantidade possível de tecido tumoral

(*debulking*), podendo aumentar a chance de controle dos níveis hormonais com o tratamento medicamentoso adjuvante.

A cirurgia transesfenoidal é a forma primária tradicional para o tratamento dos adenomas secretores de GH. A abordagem transfrontal é pouco utilizada atualmente, sendo necessária em menos de 5% dos casos (53-55).

1.6.2 Radioterapia

A radioterapia é reservada para os casos onde não se obteve controle com cirurgia e/ou medicamento pelos riscos de hipopituitarismo, distúrbios visuais, isquemia ou necrose cerebral, disfunção neurocognitiva e carcinogênese cerebral secundária. Duas modalidades de radioterapia são mais empregadas atualmente: convencional e estereotáxica, a qual pode ser fracionada ou em dose única (radiocirurgia, podendo controlar o crescimento tumoral e reduzir os níveis de GH e IGF-1 após 10 a 20 anos) (21,39,40,56).

1.6.3 Tratamento Medicamentoso

O tratamento medicamentoso consiste no uso de análogos da somatostatina, agonistas dopaminérgicos e antagonistas do receptor de GH (21,40, 57).

Os análogos da somatostatina têm sido considerados a opção de escolha por sua maior eficácia global, no tocante ao controle dos níveis hormonais, bem como na redução tumoral. Podem ser empregados como terapia primária ou adjuvante (21,40).

Esses medicamentos atuam através de sua ligação específica aos receptores da somatostatina (SSTR) presentes na hipófise. Até o momento, foram isolados e sequenciados cinco subtipos de SSTR. Os subtipos 1, 2, 3 e 5 estão presentes nos tecidos hipofisários normal e tumoral, enquanto os SSTR2 e SSTR5 são os mais prevalentes nos adenomas secretores de GH. O octreotide se liga a esses dois

receptores, mas com uma afinidade 10 vezes maior pelo SSTR2. O lanreotide, por sua vez, tem afinidade um pouco maior pelo SSTR5. O pasireotide é um ligante universal dos 5 SSTR, com maior afinidade pelos receptores de subtipos 2, 3, 5 e vem sendo avaliado em estudos clínicos de fase III, com boa eficácia no controle da secreção do GH, mas ainda não disponível comercialmente no Brasil (56).

Os agonistas dopaminérgicos, agem sobre receptores da dopamina tipos 1 e 2. O primeiro medicamento a ser utilizado foi a bromocriptina com efeitos modestos sobre a redução tumoral e a normalização do IGF-1 em monoterapia. A cabergolina tem ação mais prolongada, melhor tolerabilidade e maior eficácia sobre o controle do GH e IGF-1. Podem ser usados em associação aos análogos da somatostatina ou como terapia primária em casos selecionados (58-60).

Os antagonistas do receptor do GH atuam bloqueando a ligação do GH ao seu receptor, impedindo a ativação da cascata pós receptor da tirosina quinase e a síntese de IGF-1. Podem ser utilizados isoladamente ou em associação com os análogos da somatostatina e não possuem efeito sobre a redução do volume tumoral (61-63).

1.6.4 Metas de Tratamento

Segundo as últimas diretrizes, os objetivos da terapêutica incluem: normalização dos níveis de GH, considerando-se como referência o nadir de GH no TOTG < 0,4 µg/L para pacientes submetidos à cirurgia e radioterapia; GH basal < 1,0 µg/L para pacientes em uso de medicação e IGF-1 dentro da normalidade para idade (independentemente do tipo de tratamento empregado), tendo como finalidade a redução da morbimortalidade (21,51).

1.7 SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIGs)

Nas últimas décadas foram desenvolvidas ferramentas inovadoras que passaram a ser utilizadas como um importante instrumento na área de saúde, denominadas Sistemas de Informações Geográficas (SIGs). Esse método permite a associação de características epidemiológicas, clínicas e evolutivas da doença a aspectos sócio-geográficos da região estudada.

1.7.1 Conceito

Os SIGs consistem em sistemas informatizados que integram *hardware*, *software* e dados para armazenamento, gerenciamento, análise e exibição de aspectos referentes a informações geograficamente relacionadas. Permitem ver, compreender, questionar, interpretar e visualizar dados de maneiras variadas, possibilitando a identificação de relações, padrões e tendências na forma de mapas, globos, relatórios e gráficos (64).

No âmbito da saúde, a aplicação dos SIGs pode ser categorizada em duas principais áreas: epidemiologia e cuidados em saúde (65).

1.7.2 Utilização dos SIGs em Epidemiologia

Os SIGs têm sido bastante utilizados em estudos epidemiológicos (64). Permitem a avaliação de dados espaciais, permitem associar dados demográficos e ambientais, representando possíveis diferenças em vários estilos cartográficos (66). Constituem um excelente método para visualização e análise de dados epidemiológicos, revelando tendências, dependências e inter-relações (67).

O emprego dos SIGs tem se desenvolvido principalmente no campo das doenças infecciosas e da oncologia. Na área de infectologia, tem se mostrado

particularmente útil ao permitir a identificação de fatores ambientais relacionados à transmissão de patógenos e a representação da distribuição geográfica das doenças e suas variações (68-70), que pode inclusive ser diagramada em tempo real, como por exemplo, na vigência de surtos (66).

Em oncologia, o mapeamento do câncer fornece importantes informações quanto a variações geográficas de incidência, mortalidade, características do tumor, etiologia, rastreamento e tratamento. As análises com SIGs podem auxiliar na identificação de fatores causais, possibilitando prevenção primária (71).

No Brasil, podemos ressaltar a utilização dos SIGs na área da Saúde com a publicação do Atlas de Saúde do Brasil em 2004 pelo Ministério da Saúde (72) e do Sistema de Informação Geográfica em Epidemiologia (SIGEPI) pela Fundação Nacional de Saúde em 2002 (73).

1.7.3 Utilização dos SIGs na Avaliação da Oferta de Serviços em Saúde

Os SIGs permitem uma maior compreensão quanto à organização espacial do sistema de saúde, examinando sua relação com desfecho em saúde e acessibilidade, possibilitando um melhor planejamento da oferta de serviços de saúde (74).

Outro aspecto relevante é a importância do ambiente na promoção de saúde. O contexto em que uma pessoa vive está relacionado ao seu bem estar. Os SIGs têm sido empregados para avaliar a oportunidade que o indivíduo tem - em um dado ambiente - de utilizar recursos para promoção de saúde e prevenção de doenças, tais como fácil acesso a locais para prática de exercício físico, aquisição de alimentos saudáveis, atividades sociais, entre outros (75).

Assim, como mudanças de estilo de vida e prevenção de doenças crônicas são os pilares do modelo de atenção básica vigente, os SIGs vêm ganhando cada vez mais espaço neste âmbito, além de também serem úteis no planejamento da oferta de serviços em níveis mais complexos de atenção à saúde.

1.7.4 Utilização dos SIGs em Endocrinologia

Poucos estudos empregaram a ferramenta SIG para o estudo de doenças endócrinas. Recentemente, alguns autores descreveram a aplicação desse método na avaliação de obesidade e diabetes, com foco na identificação de características socioambientais que constituam fatores de risco para essas patologias e no planejamento de programas de saúde (76-78).

Quanto à acromegalia, são escassos os dados avaliando a sua distribuição espacial, não existe aplicação dos SIGs na caracterização dessa ou de outras doenças hipofisárias. No Brasil, além da ausência de dados referentes a fatores espaciais, os dados quanto à incidência e prevalência da doença não estão bem estabelecidos.

Estudos precisam ser desenvolvidos para definir se existem fatores ambientais envolvidos no comportamento da acromegalia e na resposta ao seu tratamento. Estudos epidemiológicos brasileiros ainda se fazem necessários e a utilização de SIGs pode agregar novos conhecimentos e identificar diferenças regionais.

Esse é o primeiro estudo, no conhecimento atual, que permitiu a aplicação dos Sistemas de Informação Geográfica às características clínicas observadas em amostra populacional de pacientes portadores de acromegalia.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Mapear a distribuição espacial da acromegalia no Distrito Federal (DF) utilizando SIGs.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características clínicas dos pacientes portadores de Acromegalia acompanhados no Hospital Universitário de Brasília.
- Executar a representação cartográfica dos pacientes portadores de acromegalia (quanto aos seus respectivos locais de residência e de acordo com as regiões administrativas do DF), visando identificar fatores externos que pudessem estar relacionados ao desenvolvimento da doença.
- Validar os SIGs como instrumento de estudo da acromegalia através da aplicação a uma base de dados eletrônica para registro de pacientes.
- Avaliar o impacto da dificuldade de acesso ao Sistema de Saúde, em relação à distância entre o domicílio dos pacientes e o centro de referência, quanto ao atraso no diagnóstico e no tamanho tumoral na avaliação inicial.

3 MÉTODOS

3.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado na Unidade de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), que é o centro de referência para tratamento da acromegalia no Distrito Federal (DF).

3.2 REGISTRO DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS

A Unidade de Neuroendocrinologia do HUB dispõe de registro eletrônico próprio (Access, Microsoft, Bellevue, WA), em programa desenvolvido localmente para armazenar dados relacionados ao acompanhamento de pacientes com doença hipofisária. As variáveis selecionadas para estudo consistiram em identificação, endereço, idade, sexo, sinais e sintomas ao diagnóstico, comorbidades, tempo do início dos sintomas ao diagnóstico e dados radiológicos na primeira avaliação em pacientes com diagnóstico confirmado de acromegalia.

3.3 TIPO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, onde foram computados dados de pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de acromegalia, que tenham sido avaliados entre janeiro de 1995 e novembro de 2011.

3.4 SELEÇÃO DE PACIENTES

3.4.1 Critério de inclusão

- Preenchimento adequado do registro eletrônico.

Os pacientes que tiveram o seu diagnóstico estabelecido entre 1995 e 2009, foram categorizados pelo critério de Cortina com GH e IGF-1 elevados para idade e sexo e TOTG com nadir $> 1 \mu\text{g/L}$ (50). Os pacientes cujo diagnóstico de acromegalia foi estabelecido a partir de 2009, foi utilizado o critério proposto no consenso de 2010, através da demonstração de não supressão dos níveis de GH abaixo de $0,4 \mu\text{g/L}$ durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75g de glicose anidra, associada a valores elevados de IGF-1 para a idade (51).

3.4.2 Critério de exclusão

- Não preenchimento do critério de inclusão.

3.5 APLICAÇÃO DOS SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIGs)

Foram analisados espacialmente os dados dos pacientes utilizando os SIGs ArcGIS e Arcview 3.2, com as extensões de Análise Espacial (Spatial Analyst e Geostatistical Analyst), acoplados aos programas estatísticos S-PLUS 2000 e S-PLUS for ArcView GIS.

O Sistema de Informações Geográficas Arcview 3.2 ainda é o SIG mais utilizado no mundo com a vantagem de uma linguagem de programação (Avenue) de fácil implementação. Ele ainda tem a vantagem de uma grande quantidade de ferramentas disponíveis na internet, desenvolvidas por pesquisadores de todo o mundo. O SIG ArcGIS é o SIG da família ESRI (Environmental Systems Research Institute) mais moderno. Os pacotes estatísticos S-PLUS e S-PLUS for ArcView foram utilizados para as avaliações de dados com interações com os SIGs.

Esses sistemas permitem a realização do georreferenciamento que consiste em tornar coordenadas conhecidas num dado sistema de referência, permitindo representações cartográficas específicas. Neste trabalho, os endereços dos pacientes foram georreferenciados em relação ao mapa do Distrito Federal e as unidades de análise foram as regiões administrativas do mesmo. Um mapa em separado foi elaborado para representar os pacientes procedentes de outras unidades da federação.

Os dados do registro eletrônico dos pacientes foram convertidos para uma base de dados estruturada para uso nos SIGs acima mencionados. Todos os endereços referidos pelos pacientes nos últimos dez anos antes do diagnóstico foram avaliados antes de se proceder à análise espacial, selecionando-se para o georreferenciamento o local de residência nos dez anos anteriores à identificação da doença.

O georreferenciamento foi realizado de modo a determinar as coordenadas de latitude e longitude de acordo com o endereço de cada paciente incluído. Os mapas foram confeccionados em uma escala apropriada para não permitir a identificação de ruas ou residências individuais, preservando-se o caráter confidencial das informações.

3.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os resultados foram expressos em média ou mediana, os grupos individuais de pacientes foram comparados e quando aplicável, o coeficiente de correlação de Pearson foi calculado. O cálculo de p foi realizado através de Análise de Variância (ANOVA), considerando-se significância estatística de $p < 0,05$. Utilizou-se o programa SPSS versão 18.0.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi realizado de acordo com a declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde. Houve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos sujeitos da pesquisa, considerando que os dados da doença foram coletados de banco de dados já aprovado anteriormente no Projeto de Pesquisa CEP-FS 041/2008 (Anexo A).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram incluídos 112 pacientes com diagnóstico de acromegalia entre janeiro de 1995 e novembro de 2011, recrutados através do registro ambulatorial da Unidade de Neuroendocrinologia do HUB. A distribuição entre os sexos foi semelhante entre homens 52,7% (n = 59) e mulheres 47,3% (n = 53). A média de idade para a amostra ao diagnóstico foi de 42 anos (14-70 anos) e 60,4% dos pacientes tinham entre 31 e 60 anos na primeira avaliação endócrina (Tabela 1 e Figura 1). O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico não foi estatisticamente diferente entre os sexos. Os macroadenomas foram mais comuns em mulheres e os adenomas invasivos mais frequentes em homens (Tabela 1).

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes à época do diagnóstico

	Distribuição por sexo		<i>p</i>
	Homens n (%)	Mulheres n (%)	
Número de pacientes	59 (52.7)	53 (47.3)	0.32
Média de idade (anos)	43 (23-70)	37 (14-44)	0.12
Tempo de sintomas (anos)	6 (4-9)	5 (4-6)	0.29
Microadenomas	13 (22.5)	12 (22.4)	0.80
Macroadenomas	14 (23.7)	24 (48.8)	0.03*
Adenomas invasivos	33 (53.8)	16 (28.7)	0.01*
Casos esporádicos	54 (91.5)	49 (92.4)	0.70
Adenomas hipofisários familiares isolados	5 (8.4)	4 (7.54)	0.64

Obs: Os valores de *p* foram calculados por Análise de Variância (ANOVA) e foram considerados estatisticamente significantes se $p < 0.05$ (*).

A maioria dos pacientes, correspondendo a 58,8% dos casos, foi identificada nos últimos 10 anos e 33,3% dos diagnósticos ocorreram entre 2006 e 2011 (Figuras 1 e 2).

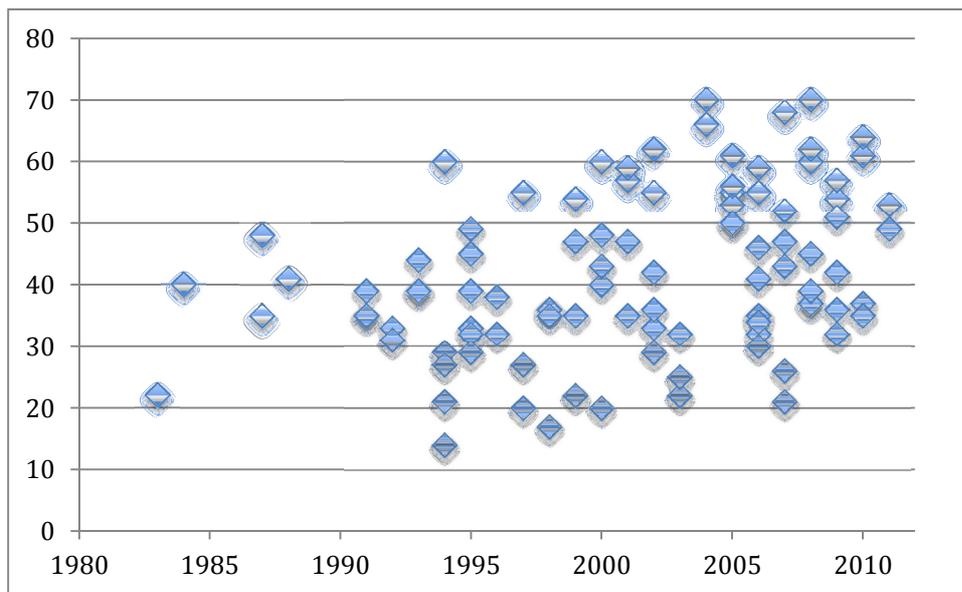


Figura 1 – Relação entre idade ao diagnóstico e ano de diagnóstico. O eixo y representa a idade em anos no momento do diagnóstico e o eixo x representa o ano da realização do diagnóstico.

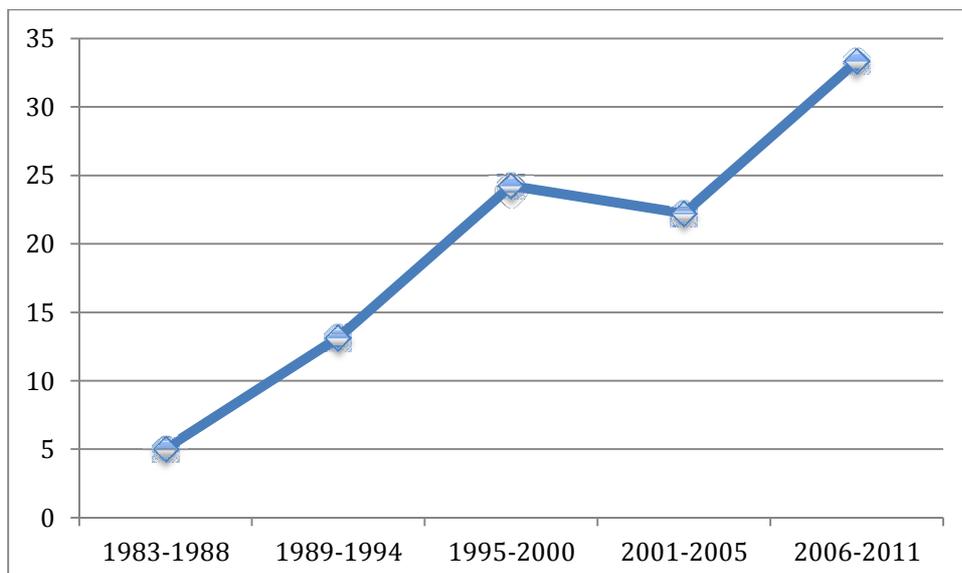


Figura 2 – Frequência de diagnóstico ao longo do tempo categorizada por quinquênios. O eixo y representa o número de casos diagnosticados e o eixo x representa o quinquênio da realização do diagnóstico.

A frequência de diagnósticos aumentou ao longo dos anos, especialmente na última década, onde se observou o maior número de casos (Figura 2). Houve aumento progressivo da mediana de idade ao diagnóstico nos últimos 10 a 15 anos, independente do sexo dos pacientes (Figura 3).

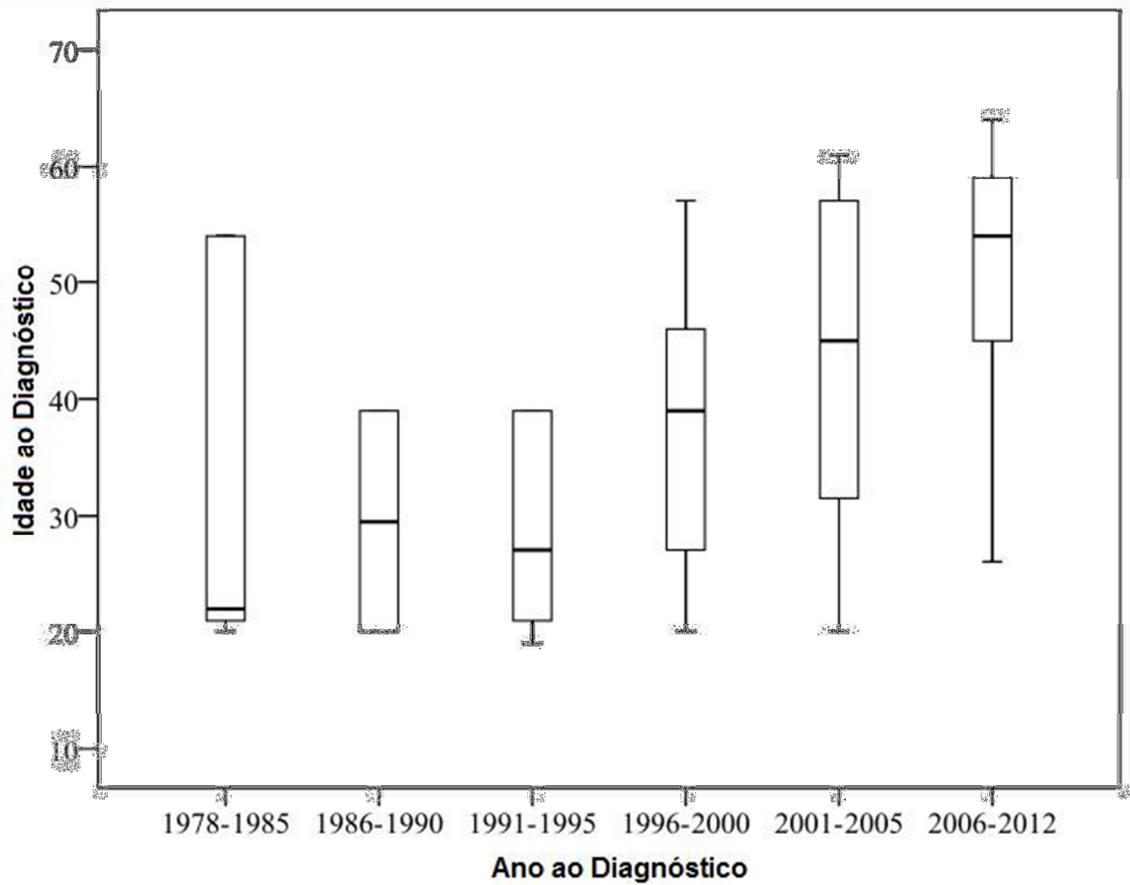


Figura 3 – Idade ao diagnóstico (anos) ao longo do tempo (quinquênios).

4.2 SINTOMAS AO DIAGNÓSTICO

Os sintomas mais frequentes ao diagnóstico foram aumento de partes moles, cefaleia e artralgia. As comorbidades comuns foram hipertensão e diabetes. Quando os sintomas ao diagnóstico foram categorizados quanto ao tamanho e invasividade de estruturas adjacentes, houve maior prevalência de cefaleia, queixas visuais e artralgias em pacientes com macroadenomas quando comparados a microadenomas e a lesões invasivas (Tabela 2).

Tabela 2 - Sintomas ao diagnóstico de acromegalia categorizados quanto ao tamanho e invasidade do tumor.

Sintomas ao diagnóstico	Tamanho do tumor			p
	Microadenomas	Macroadenomas	Invasivos	
Cefaleia	7	31	16	0.01*
Distúrbio visual	6	18	9	0.02*
Sudorese	8	17	9	0.40
Aumento de partes moles	78	97	90	0.60
Artralgias	9	22	13	0.02*
Galactorreia	1	8	2	0.25
Hipogonadismo	5	17	5	0.10
COMORBIDADES				
Diabetes mellitus	3	9	8	0.20
Hipertensão	6	17	10	0.10

Obs: Os valores de p foram calculados por Análise de Variância (ANOVA) e foram considerados estatisticamente significantes se $p < 0.05$ (*).

4.3 INTERVALO DE TEMPO ENTRE OS SINTOMAS E O DIAGNÓSTICO

Os primeiros sintomas foram relatados há um período mínimo de 4 anos antes do diagnóstico. A média de atraso entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 6 anos (variação 4 a 9 anos) para homens e 5 anos para mulheres (variação de 4 a 6 anos) (Tabela 1).

Considerando ambos os sexos, a média foi 5,8 anos ($\pm 2,3$) e a mediana 5 anos. Os pacientes com mais idade apresentaram maior tempo de duração dos sintomas antes do diagnóstico ($p = 0,003$).

Alguns pacientes residiam fora do Distrito Federal, nesses casos a média de atraso desde o início dos sintomas ao diagnóstico foi 6,8 anos e a mediana 7 anos.

4.4 TAMANHO TUMORAL E AGRESSIVIDADE NA AVALIAÇÃO INICIAL

A distribuição dos microadenomas foi semelhante entre homens e mulheres ($p = 0,80$). Conforme já referido, mulheres apresentaram macroadenomas com maior frequência ($p = 0,03$), enquanto lesões invasivas foram mais comuns em homens ($p = 0,01$) (Tabela 1).

A maioria das lesões invasivas foi encontrada em pacientes mais jovens e em casos de adenoma hipofisário familiar isolado. Esses casos consistiram em um total de nove, provenientes de cinco diferentes famílias. Três dessas famílias se apresentaram com fenótipo exclusivo de somatotropinoma, enquanto as duas outras exibiram somatotropinomas e somatoprolactinomas.

4.5 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICO-GEOGRÁFICAS DA ÁREA DE INTERESSE

O Distrito Federal tem o formato de um polígono e é composto por Brasília (cidade principal) e cidades menores, chamadas de cidades satélites, localizadas em torno de Brasília. A maioria da população vive na parte oeste do Distrito Federal, onde as atividades urbanas são predominantes. O núcleo rural e áreas de preservação ambiental estão localizados na parte leste, onde a densidade populacional é menor. O nível sócio-econômico é alto na cidade principal, mas o índice de vulnerabilidade social é em torno de 50,5% nas cidades mais distantes, onde o desemprego está em torno de 13,6% (79).

A população do Distrito Federal é composta por pessoas que migraram de diferentes cidades do país ao longo dos últimos 50 anos, uma vez que criação de Brasília ocorreu apenas na década de 60. Deste modo, estudos demográficos do Distrito Federal evidenciam que a população atual é composta por um grupo multirracial e talvez único (80).

Quanto ao sistema público de saúde no Distrito Federal, a assistência é baseada em níveis primário, secundário e terciário, de acordo com a complexidade das doenças. A acromegalia é uma doença que se refere ao tratamento em nível terciário, e o hospital de referência é o HUB, localizado na cidade principal. O acesso ao hospital às vezes é difícil porque o sistema de transporte é baseado principalmente em ônibus e metrô (que possui apenas algumas linhas destinadas às principais cidades satélites).

4.6 MAPEAMENTO DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIGs)

A geocodificação foi realizada a partir das coordenadas de longitude e latitude referentes aos endereços domiciliares de cada paciente. Todas as áreas georreferenciadas consideraram os endereços nos últimos 10 anos antes do diagnóstico, incluindo aqueles localizados fora do Distrito Federal.

Entre os 112 pacientes incluídos, dados relativos à localização do domicílio foram inadequados em 24%. As falhas identificadas incluíram abreviatura de nomes de ruas e numeração incorreta da residência. Alguns registros correspondiam a pacientes residentes em municípios fora do DF, mas que referiram um endereço local para se beneficiar da assistência médica em Brasília.

Esses endereços foram reavaliados e arrolados corretamente de acordo com o verdadeiro local de domicílio. Constatou-se que 26 pacientes eram procedentes de outros estados, denotando migração por dificuldade de acesso ao Sistema de Saúde.

4.6.1 Localização de pacientes que residiam fora do Distrito Federal

Foi elaborado um mapa com a representação das diferentes cidades de onde provinham os pacientes (Figura 4). A maioria (16 pacientes) residia em outros estados do Centro-Oeste (61,5 %), especialmente Goiás. Quatro pacientes (15,4%) residiam na região Sudeste (Minas Gerais), quatro (15,4%) na região Nordeste (Bahia e Rio Grande do Norte) e dois (7,7%) na região Norte (Rondônia e Tocantins).

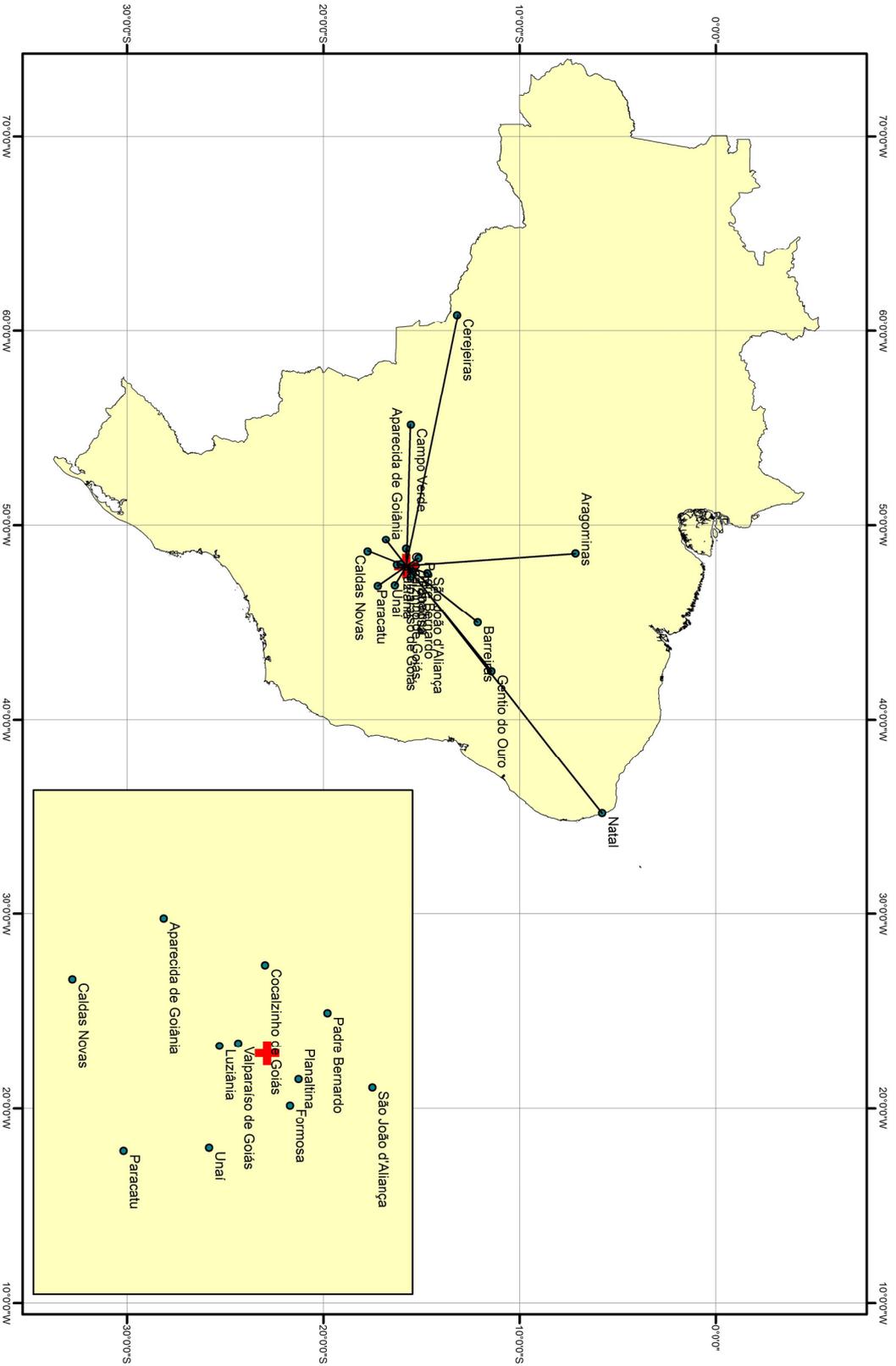


Figura 4 – Mapa com representação dos pacientes procedentes de localidades fora do Distrito Federal.

4.6.2 Distribuição de pacientes no Distrito Federal

Foi produzido um mapa onde o Distrito Federal foi representado em zonas correspondentes ao raio de distância ao centro médico de referência (HUB) seccionado a cada 10 quilômetros (km). As zonas radiais foram representadas em diferentes cores. Os pacientes foram plotados de acordo com o seus respectivos endereços em relação à distância ao HUB (Figura 5).

O georreferenciamento evidenciou que 38,1% dos pacientes residiam entre 0,33 e 8,66 km; 17,7% entre 8,67 e 18,06km; 22,2% entre 18,07 e 25,67km e 22,0% entre 25,68 e 36,70km de distância ao HUB (Figura 5).

A maior concentração de pacientes ocorreu em áreas de maior densidade populacional, correspondendo à Brasília e às principais cidades satélites. As localizações, no mapa, onde não existem pacientes representados correspondem a áreas de preservação ambiental ou núcleo rural (Figura 5).

A distribuição espacial dos pacientes refletiu o esperado, sendo concordante com as características sócio-econômico-ambientais da região estudada. Não foram identificados aglomerados inusitados de pacientes que pudessem sugerir o envolvimento de fatores ambientais na gênese da doença.

Não houve correlação significativa entre o intervalo de tempo dos primeiros sintomas ao diagnóstico e a distância do domicílio ao centro de tratamento ($r = 0,43$ $p = 0,30$).

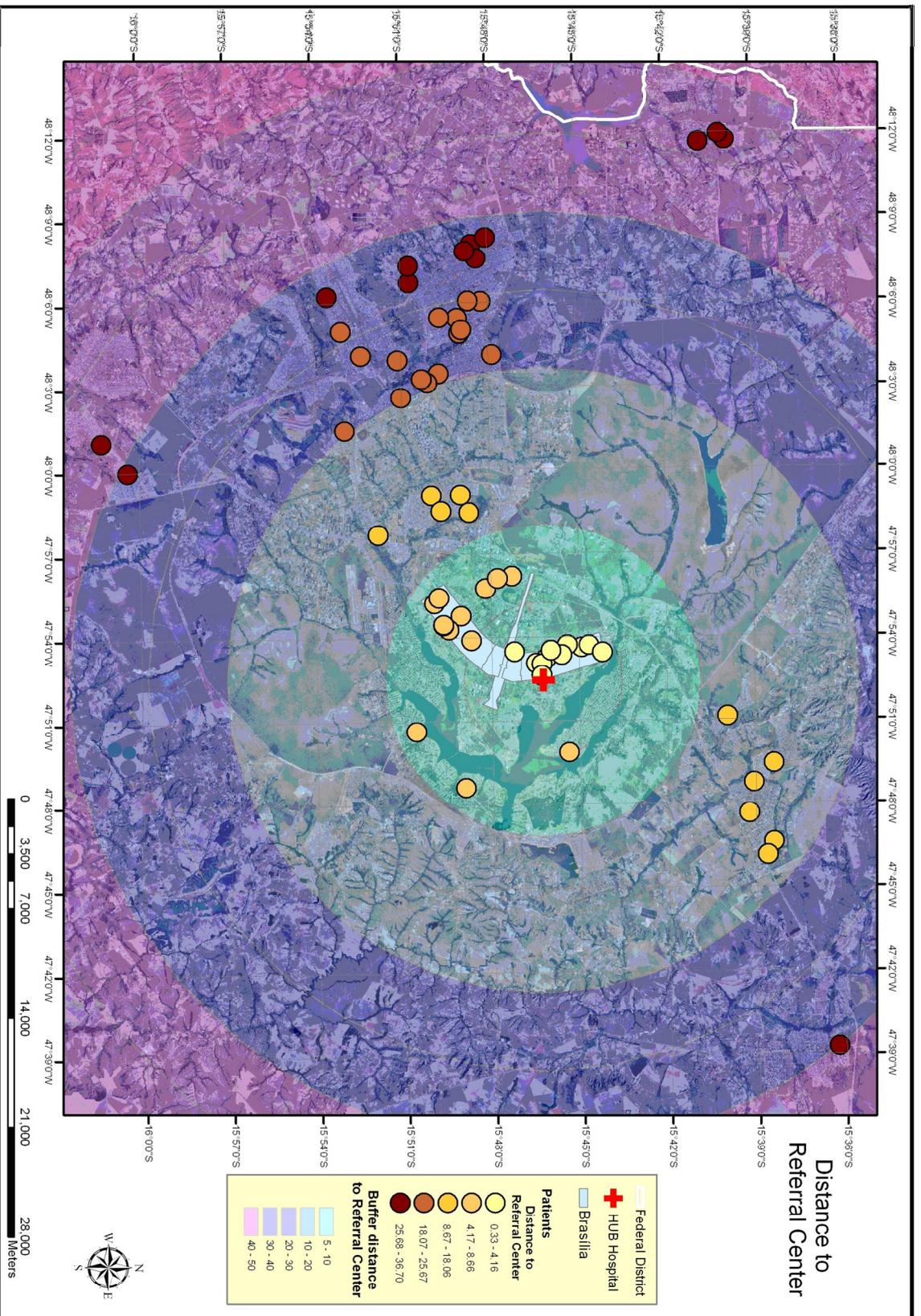


Figura 5 – Mapa com a representação dos endereços dos pacientes residentes no Distrito Federal evidenciando a distância entre os domicílios e o Hospital Universitário de Brasília

4.6.3 Distribuição de pacientes de acordo com o tamanho do tumor

Foi construído um mapa para demonstrar a distribuição de pacientes quanto à medida do tumor no momento do diagnóstico. Os pacientes foram representados em diferentes cores de acordo com o tamanho tumoral na avaliação inicial.

A representação cartográfica do Distrito Federal foi segmentada em cinco zonas, fundamentadas no raio de distância ao HUB a cada 10 km, e a localização dos pacientes foi plotada sobre o mapa (Figura 6).

Os microadenomas (diâmetro < 10 mm) corresponderam a 21,7% dos casos e 45,2% apresentavam macroadenomas (diâmetro > 10 mm) invasivos ao diagnóstico. Sessenta e quatro por cento dos pacientes com macroadenomas maiores que 25 mm residiam a mais de 20km de distância do HUB, mas não houve correlação significativa entre diâmetro do tumor e distância ao hospital ($r = 0,45$ $p = 0,20$).

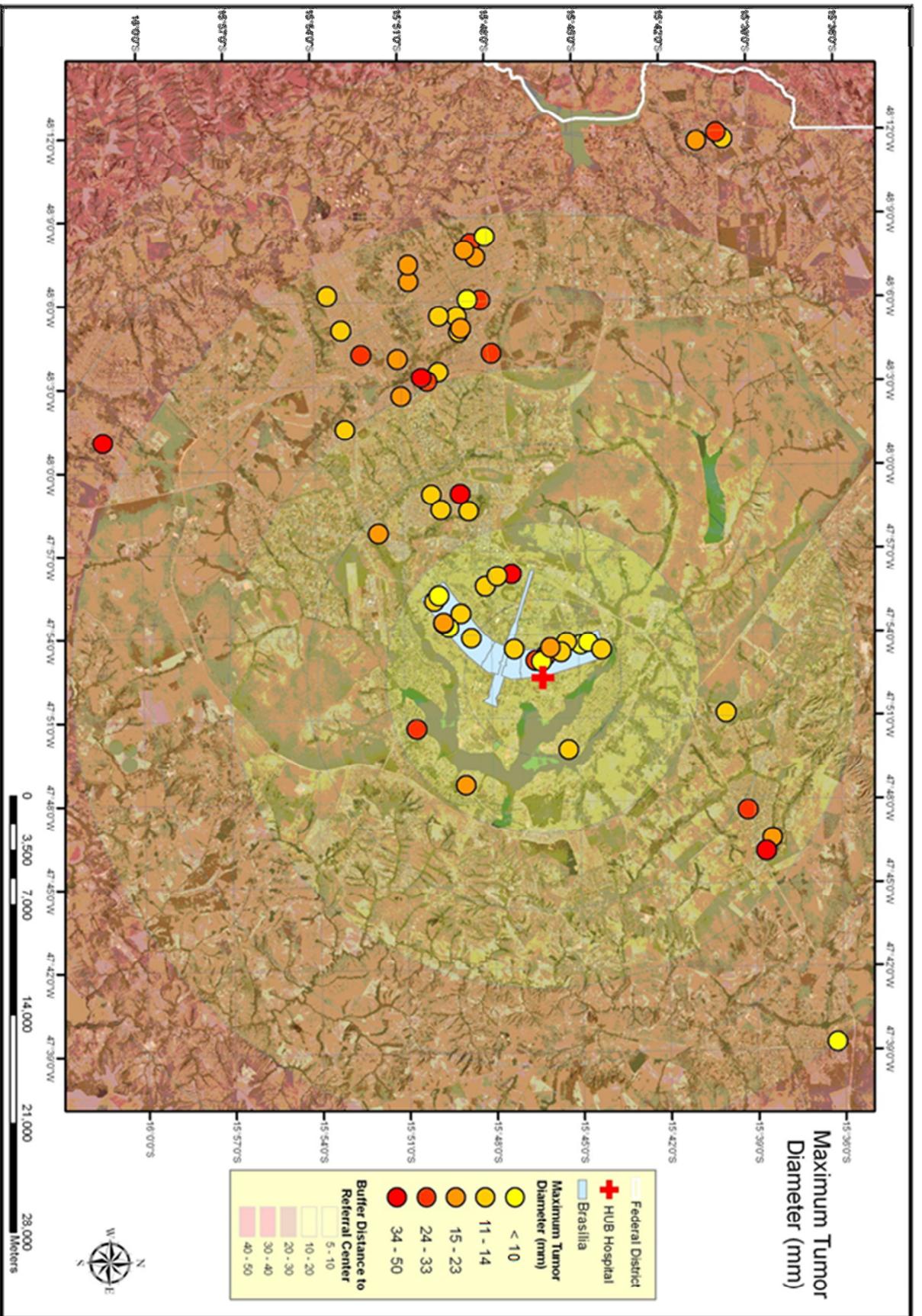


Figura 6 – Mapa com a representação dos pacientes em relação ao tamanho tumoral e distância entre o domicílio e o Hospital Universitário de Brasília

5 DISCUSSÃO

A amostra envolveu 112 pacientes. A distribuição da doença não foi diferente entre os sexos, com sutil predomínio do sexo masculino. Esse achado é correspondente aos dados da literatura onde se evidencia que a doença ocorre igualmente em ambos os sexos, embora alguns autores relatem discreta preponderância do sexo feminino (15-17). A média de idade ao diagnóstico foi equivalente à faixa etária encontrada em outros estudos epidemiológicos (17,49, 81-84).

Quanto ao atraso entre o início dos sintomas e o reconhecimento da doença, o intervalo de tempo encontrado foi inferior ao descrito em algumas séries clássicas. Estudos prévios demonstraram que devido à evolução insidiosa da acromegalia, o diagnóstico é frequentemente feito em torno de 7 a 10 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas (6,49,81,85).

O tempo decorrido entre os primeiros sintomas e a confirmação diagnóstica demonstrou uma tendência a ser maior em pacientes que residiam em outros estados que buscavam assistência em Brasília, quando comparados a pacientes residentes no Distrito Federal, todavia, não houve diferença estatística.

No presente estudo, houve um aumento significativo no número de casos diagnosticados nos últimos 10 anos, correspondendo a mais da metade (58,8%) dos pacientes. Segundo dados do Censo 2010 do IBGE, no mesmo período, a população do Distrito Federal cresceu 29,6%, passando de 2.043.169 para 2.648.532 pessoas (80). Estudos epidemiológicos europeus descreveram incidência anual de 3 a 4 novos casos por milhão nas décadas de 80 e 90 (14,15). No entanto, um estudo belga mais recente sugeriu que a prevalência é de aproximadamente 13 casos por 100.000 habitantes (86).

O aumento na capacidade de diagnóstico foi evidente no presente estudo, pode ser reflexo de uma maior preocupação por parte de médicos clínicos gerais e endocrinologistas em identificar e encaminhar esses pacientes para o centro de referência em tratamento, assim como de uma maior facilidade na realização de exames.

É possível que, uma vez suspeitada a doença, os pacientes tenham tido fácil acesso à Unidade de Neuroendocrinologia do HUB, que tem se fortalecido e obtido

destaque ao longo dos anos. No mencionado setor, os pacientes com indicativo de patologia hipofisária são admitidos no ambulatório assim que encaminhados, sem necessidade de agendamento prévio. Isso pode ter reduzido o tempo para o diagnóstico definitivo da doença.

Apesar do aumento na acurácia no diagnóstico, a idade ao diagnóstico não se reduziu ao longo do tempo. Curiosamente, nas décadas de 80 e 90 a média de idade ao diagnóstico foi inferior ao valor encontrado nos últimos anos Unidade de Neuroendocrinologia do HUB. Na coorte de pacientes avaliados, observamos que na década de 80, havia uma tendência de diagnóstico apenas de casos com comportamento biológico mais agressivo, onde o desenvolvimento da doença iniciou-se em idades mais precoces.

Um estudo recente realizado na Bélgica (87), incluindo 290 pacientes acromegálicos, mostrou uma relação linear entre idade ao diagnóstico e data do diagnóstico, indicando que pacientes mais idosos têm sido diagnosticados mais frequentemente na atualidade.

Considerando a avaliação clínica, os sintomas mais frequentes foram aumento de partes moles, cefaleia e artralgias. As comorbidades mais comuns foram hipertensão e diabetes. Esses são achados clássicos da doença (3).

Destaca-se, entretanto, que cefaleia foi mais frequente em macroadenomas quando comparados a lesões invasivas e microadenomas. Embora aspectos estruturais, tais como estiramento da dura-máter e invasão de seios cavernosos, sejam amplamente considerados como mecanismos causais da cefaleia (88), é possível que queixas neurológicas sejam consequência da atividade secretória do tumor, com aumento da produção de peptídeos envolvidos na patogênese da dor, além das alterações conformacionais causadas pelo adenoma hipofisário (20). O aumento da pressão intra-selar é outro possível mecanismo envolvido (18).

As lesões mais invasivas foram encontradas em pacientes mais jovens e em casos de adenoma hipofisário familiar isolado, o que corresponde a estudos anteriores que encontraram um maior potencial de agressividade nestes pacientes (9, 89).

Em relação ao mapeamento com SIGs, esta é a primeira pesquisa utilizando este método para avaliar a distribuição regional da acromegalia. Acredita-se que características ambientais podem influenciar o aparecimento e a evolução da

doença. Cannavò *et al.* apresentaram maior prevalência desta enfermidade em uma área de alta poluição, na Itália (12).

No presente estudo, não foram encontradas diferenças relevantes quanto à distribuição espacial dos pacientes portadores de acromegalia no Distrito Federal. A área estudada corresponde a uma região administrativa sem poluentes químicos ou radioativos decorrentes de atividades industriais que possam ser aventados como eventuais interferentes endócrinos produzidos ou utilizados localmente em larga escala, tais como bifesnol-A, ftalatos, organotinas, entre outros (90-92).

O Programa Internacional de Segurança Química (International Programme on Chemical Safety – IPCS) define como interferente endócrino substâncias ou misturas presentes no ambiente, capazes de interferir nas funções do sistema endócrino, causando efeitos adversos em um organismo intacto ou na sua prole. Esses agentes que estão presentes nos efluentes industriais, residenciais e das estações de tratamento de água e esgoto representam uma importante fonte de contaminação ambiental (92).

O Distrito Federal localiza-se no Planalto Central do Brasil, a uma altitude superior a 1000 metros em relação ao nível do mar. Nessa região não foram identificadas anomalias geoquímicas ou ocorrência de minérios com componentes radioativos relevantes em relação ao restante do solo brasileiro (93).

Outro dado que reforça a ausência de poluentes industriais no Distrito Federal foi obtido a partir de um estudo desenvolvido pela Universidade de Brasília (94). Esse estudo avaliou a concentração de elementos químicos em importante bacia hidrográfica da região, tendo evidenciado ausência de manganês e cobre na água, excluindo a possibilidade de contaminação da água por atividades industriais na área estudada. Esses dados geográficos dificultam o estabelecimento da associação causal entre fatores ambientais e o desenvolvimento de tumores hipofisários em Brasília.

Pesquisas anteriores realizadas na área de oncologia demonstraram que os SIGs têm sido usados com resultados promissores. A epidemiologia espacial aplicando dados em nível individual, a partir de estudos de base populacional, pode trazer novas hipóteses de exposição. Análises de câncer com SIGs podem revelar fatores indutores de carcinogênese e sinalizar caminhos para prevenção (71, 95, 96).

Embora não tenhamos encontrado diferenças quanto à distribuição espacial da acromegalia no Distrito Federal, variações podem emergir quando da aplicação de SIGs em uma maior coorte de pacientes.

Não foi possível demonstrar que maior distância ao centro de referência tem correlação com atraso no tempo para diagnóstico e aumento do tamanho tumoral na avaliação inicial. Entretanto, constatou-se, que os SIGs podem ser úteis no planejamento dos serviços de saúde. Pacientes de diferentes estados procuraram atendimento no Distrito Federal, sugerindo que a disponibilidade de assistência médica especializada para acompanhamento de pacientes com acromegalia precisa melhorar no Brasil.

Além disso, o mapeamento com SIGs pode ser uma ferramenta útil no planejamento e direcionamento de ações quanto ao fornecimento de medicamentos em áreas onde a oferta de serviços de saúde ainda é inadequada.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo descreveu características clínicas importantes dos pacientes portadores de acromegalia acompanhados na Unidade de Neuroendocrinologia do centro de referência para tratamento da doença no Distrito Federal.

Foi construída a representação cartográfica dos pacientes incluídos no estudo de acordo com os respectivos locais de residência. Demonstrou-se que os SIGs constituem um método útil para avaliar o mapeamento da acromegalia de diferentes formas, considerando-se a distribuição espacial da doença.

No futuro, esse instrumento pode funcionar como um guia, permitindo compreender se características ambientais podem ter influência na patogênese de tumores hipofisários, tendo sido validado como instrumento de estudo da acromegalia.

Além disso, esse estudo exemplificou a aplicação dos SIGs a uma base de dados eletrônica para registro de pacientes. Atualmente, existe a tendência de informatizar prontuários médicos, tornando bases de dados semelhantes facilmente disponíveis.

Os SIGs também se mostraram importantes quanto ao planejamento da oferta de serviços de saúde. Embora não se tenha evidenciado que a distância ao centro de referência tenha levado a implicações negativas quanto ao tempo para diagnóstico e tamanho tumoral na avaliação inicial, constatou-se que o Sistema de Saúde precisa melhorar, pois pacientes de diferentes localidades se beneficiam da assistência no Distrito Federal por falta de acesso nos seus respectivos locais de residência.

Mesmo não tendo sido possível estabelecer se existem fatores ambientais influenciando o surgimento ou a evolução da acromegalia, foi possível demonstrar que, utilizando registros médicos adequados e os SIGs, dados epidemiológicos de relevância podem ser obtidos e o planejamento da oferta de serviços de saúde pode ser melhorado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Mar; 37(1):101-22.
2. 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.
3. Vilar L, Naves LA, Bruno OD. Acromegalia: visão geral. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia Clínica.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 67-81.
4. Gondim JA, Schops M, Ferreira E, Bulcão T, Mota JI, Silveira C. Acromegaly due to an ectopic pituitary adenoma in the sphenoid sinus. *Acta Radiol.* 2004 Oct; 45(6):689-91.
5. Guerrero CA, Krayenbühl N, Husain M, Krisht AF. Ectopic suprasellar growth hormone-secreting pituitary adenoma: case report. *Neurosurgery.* 2007 Oct; 61(4):E879; discussion E879.
6. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14; 355(24):2558-73. Errata em: *N Engl J Med.* 2007 Feb 22; 356(8):879.
7. Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct; 23(5):525-41.
8. Taboada GF, Tabet AL, Naves LA, de Carvalho DP, Gadelha MR. Prevalence of gsp oncogene in somatotropinomas and clinically non-functioning pituitary adenomas: our experience. *Pituitary.* 2009; 12(3):165-9.

9. Tichomirowa MA, Lee M, Barlier A, Daly AF, Marinoni I, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, Rodien P, Rohmer V, Faucz FR, Caron P, Estour B, Lecomte P, Borson-Chazot F, Penfornis A, Yaneva M, Guitelman M, Castermans E, Verhaege C, Wémeau JL, Tabarin A, Fajardo Montañana C, Delemer B, Kerlan V, Sadoul JL, Cortet Rudelli C, Archambeaud F, Zacharieva S, Theodoropoulou M, Brue T, Enjalbert A, Bours V, Pellegata NS, Beckers A. Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B) gene variants in AIP mutation-negative familial isolated pituitary adenoma kindreds. *Endocr Relat Cancer*. 2012 May 3; 19(3):233-41.
10. Melmed S. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein and pituitary tumorigenesis: another interesting protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May; 92(5):1617-9.
11. Vasilev V, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. Familial pituitary tumor syndromes. *Endocr Pract*. 2011 Jul-Aug; 17 Suppl 3:41-6.
12. Cannavò S, Ferraù F, Ragonese M, Curtò L, Torre ML, Magistri M, Marchese A, Alibrandi A, Trimarchi F. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol*. 2010 Oct; 163(4):509-13.
13. Elango A, Shepherd B, Chen TT. Effects of endocrine disrupters on the expression of growth hormone and prolactin mRNA in the rainbow trout pituitary. *Gen Comp Endocrinol*. 2006 Jan 15; 145(2):116-27.
14. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980 Jan; 12(1):71-9.
15. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest*. 1993 Mar; 16(3):181-7.
16. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P,

- Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004 Oct; 151(4):439-46.
17. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, Maiter D. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol.* 2007 Oct; 157(4):399-409.
18. Pereira-Neto A, Borba AM, Mello PA, Naves LA, Araújo Jr AS, Casulari LA. Mean intrasellar pressure, visual field, headache intensity and quality of life of patients with pituitary adenoma. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010 Jun; 68(3):350-4.
19. Gondim JA, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Schops M, Gomes E, Ferraz T. Headache associated with pituitary tumors. *J Headache Pain.* 2009 Feb; 10(1):15-20.
20. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain.* 2005 Aug; 128(Pt 8):1921-30.
21. 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.
22. Dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, Montenegro R Jr, Vilar L, Albano MF, Alves AR, Parente CV, Dos Santos Faria M. Thyroid cancer in patients with

- acromegaly: a case-control study. *Pituitary*. 2012 Apr 21 [Epub ahead of print].
23. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary*. 2010 Sep; 13(3):242-8.
24. Dutta P, Bhansali A, Vaiphei K, Dutta U, Ravi Kumar P, Masoodi S, Mukherjee KK, Varma A, Kochhar R. Colonic neoplasia in acromegaly: increased proliferation or decreased apoptosis? *Pituitary*. 2012 Jun; 15(2):166-73.
25. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, Akker SA, Drake WM, Fairclough PD, Grossman AB, Jenkins PJ. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jul; 163(1):21-8.
26. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008 Mar; 9(1):41-58.
27. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RC, Adams CB, Wass JA. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 May; 50(5):561-7.
28. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med*, 1970; 39:1–16.
29. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*. 1988; 223:327–335.
30. Bates AS, Van't hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med*. 1993; 86:293–299.

31. Ayuk J; Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:1613–17.
32. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2730–34.
33. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:667–74.
34. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B; French Acromegaly Registry. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jun; 164(6):877-84.
35. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract.* 2007 Jul-Aug;13(4):363-72. PubMed PMID: 17669712.
36. Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Oct; 95(10):4518-25.
37. Krzentowska-Korek A, Gołkowski F, Bałdys-Waligórska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2011 Jun; 14(2):157-62.

38. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva I, Cadarso-Suarez C, Casanueva F, Bernabeu I. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul 31 [Epub ahead of print].
39. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr; 91(4):1239-45.
40. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May; 94(5):1509-17.
41. Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA, Biermasz NR. Cognitive impairment and psychopathology in patients with pituitary diseases. *Neth J Med*. 2012 Aug; 70(6):255-60.
42. Tiemensma J, Kaptein AA, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Biermasz NR. Affected illness perceptions and the association with impaired quality of life in patients with long-term remission of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov; 96(11):3550-8.
43. Cannavò S, Conduro R, Ragonese M, Ferraù F, Alibrandi A, Aricò I, Romanello G, Squadrito S, Trimarchi F, Silvestri R. Increased prevalence of restless legs syndrome in patients with acromegaly and effects on quality of life assessed by Acro-QoL. *Pituitary*. 2011 Dec; 14(4):328-34.
44. Killinger Z, Payer J, Lazúrová I, Imrich R, Homérová Z, Kužma M, Rovenský J. Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Nov; 36(4):713-20.
45. Biermasz NR, van 't Klooster R, Wassenaar MJ, Malm SH, Claessen KM, Nelissen RG, Roelfsema F, Pereira AM, Kroon HM, Stoel BC, Romijn JA,

- Kloppenburger M. Automated image analysis of hand radiographs reveals widened joint spaces in patients with long-term control of acromegaly: relation to disease activity and symptoms. *Eur J Endocrinol.* 2012 Mar; 166(3):407-13.
46. Wassenaar MJ, Biermasz NR, van Duinen N, van der Klaauw AA, Pereira AM, Roelfsema F, Smit JW, Kroon HM, Kloppenburger M, Romijn JA. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2009 Mar;160(3):357-65.
47. Rodrigues MP, Naves LA, Casulari LA, Silva CA, Araújo RR, Viegas CA. Using clinical data to predict sleep hypoxemia in patients with acromegaly. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007 Jun; 65(2A):234-9.
48. van Haute FR, Taboada GF, Corrêa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP, Dominici M, Gadelha MR. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol.* 2008 Apr;158(4):459-65.
49. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Jul;41(1):95-102.
50. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb; 85(2):526-9.
51. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. A

- consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul; 95(7):3141-8.
52. Bilindigmaier M, Freda PU. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems, and clinical consequences. 2010. *Growth Hormone and IGF-1 Res.* 2010 Feb; 20(1):19-25.
53. Laws ER, Vance ML, Thapar K. Pituitary surgery for the management of acromegaly. *Horm Res.* 2000; 53 Suppl 3:71-5.
54. Gondim JA, Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Schops M, Ferraz T. Pure endoscopic transsphenoidal surgery for treatment of acromegaly: results of 67 cases treated in a pituitary center. *Neurosurg Focus.* 2010 Oct; 29(4):E7.
55. Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, Cescato VA, Bronstein MD. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Aug; 67(2):310-5.
56. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009 Nov; 119(11):3189-202.
57. Vilar L, Naves LA, Bruno OD. Tratamento da acromegalia. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia Clínica.* 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 83-97.
58. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992 Sep; 21(3):713-35.

59. Vilar L, Naves LA, Freitas MC, et al. Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários - Parte I: Prolactinoma e adenomas secretores de GH. *Arq Brasil Endocrinol Metab.* 2000; 44:367- 81.
60. Vilar L, Azevedo MF, Naves LA, Casulari LA, Albuquerque JL, Montenegro RM, Montenegro RM Jr, Figueiredo P, Nascimento GC, Faria MS. 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.
61. Higham CE, Trainer PJ. Growth hormone excess and the development of growth hormone receptor antagonists. *Exp Physiol.* 2008 Nov; 93(11):1157-69.
62. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA. The role of pegvisomant in the treatment of acromegaly. *Expert Opin Biol Ther.* 2008 May; 8(5):691-704.
63. Neggers SJ, van der Lely AJ. Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2011 Jun;21(3):129-33.
64. Rytönen MJ. Not all maps are equal: GIS and spatial analysis in epidemiology. *Int J Circumpolar Health.* 2004 Mar; 63(1): 9-24.
65. Vanmeulebrouk B, Rivett U, Ricketts A, Loudon M. Open source GIS for HIV/AIDS management. *Int J Health Geogr.* 2008 Oct 22; 7:53.
66. Gao S, Mioc D, Anton F, Yi X, Coleman DJ. Online GIS services for mapping and sharing disease information. *Int J Health Geogr.* 2008 Feb 25;7:8.

67. Gupta R, Shriram R. Disease surveillance and monitoring using GIS. 7th Annual International Conference Map India 2004. Disponível em: <http://www.gisdevelopment.net/application/health/planning/pdf/mi04054.pdf>.
68. Zhou SS, Zhang SS, Wang JJ, Zheng X, Huang F, Li WD, Xu X, Zhang HW. Spatial correlation between malaria cases and water-bodies in Anopheles sinensis dominated areas of Huang-Huai plain, China. Parasit Vectors. 2012 May 31; 5:106.
69. Vally H, Peel M, Dowse GK, Cameron S, Codde JP, Hanigan I, Lindsay MD. Geographic Information Systems used to describe the link between the risk of RossRiver virus infection and proximity to the Leschenault estuary, WA. Aust N Z J Public Health. 2012 Jun; 36(3):229-35.
70. Machado da Silva AV, Magalhães Mde A, Peçanha Brazil R, Carreira JC. Ecological study and risk mapping of leishmaniasis in an endemic area of Brazil based on a geographical information systems approach. Geospat Health. 2011 Nov; 6(1):33-40.
71. Elebead FM, Hamid A, Hilmi HS, Galal H. Mapping cancer disease using geographical information system (GIS) in Gezira State-Sudan. J Community Health. 2012 Aug; 37(4):830-9.
72. Atlas de Saúde do Brasil em 2004 pelo Ministério da Saúde Ministerio da Saúde (Brasil), Secretaria de Vigilância em Saúde. Atlas de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: www.portalsaude.saude.gov.br.
73. Organização Pan-Americana da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Programa Especial de Análise de Saúde. Sistema de informação geográfica em epidemiologia e saúde pública (SIGEPI) [CD-ROM]. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002. 1 CD-ROM.

74. McLafferty SL. GIS and health care. *Annu Rev Public Health.*, 24:25-42, 2003.
75. Berke EM. Geographic Information Systems (GIS): recognizing the importance of place in primary care research and practice. *J Am Board Fam Med.* 2010 Jan-Feb; 23(1):9-12.
76. Curtis AJ, Lee WA. Spatial patterns of diabetes related health problems for vulnerable populations in Los Angeles. *Int J Health Geogr.* 2010 Aug 27; 9:43.
77. Geraghty EM, Balsbaugh T, Nuovo J, Tandon S. Using Geographic Information Systems (GIS) to assess outcome disparities in patients with type 2 diabetes and hyperlipidemia. *J Am Board Fam Med.* 2010 Jan-Feb; 23(1):88-96.
78. Thornton LE, Pearce JR, Kavanagh AM. Using Geographic Information Systems (GIS) to assess the role of the built environment in influencing obesity: a glossary. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011 Jul 1; 8:71.
79. Departamento Intersindical de Estatística e Estudos Socioeconômicos (Brasil). Relatório analítico de pesquisa sócio-econômica de vulnerabilidade social no Distrito Federal. Brasília, 2010. Disponível em: www.dieese.org.br.
80. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brasil). Censo 2010. Disponível em: <http://censo2010.ibge.gov.br>.

81. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*. 1988; 223(4):327-35.
82. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löyttyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul; 90(7):4081-6. Epub 2005 May 10.
83. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Jan; 58(1):86-91.
84. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr; 89(4):1613-7.
85. Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord*. 2008 Mar; 9(1):33-9.
86. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec; 91(12):4769-75.
87. Petrossians P, Tichomirowa MA, Stevenaert A, Martin D, Daly AF, Beckers A. The Liege Acromegaly Survey (LAS): a new software tool for the study of acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012 Jun; 73(3):190-201.

88. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*. 1993 Sep;43(9):1678-83.
89. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ronchi C, Yaneva M, Urban JD, Petrossians P, Elenkova A, Tabarin A, Desailoud R, Maiter D, Schürmeyer T, Cozzi R, Theodoropoulou M, Sievers C, Bernabeu I, Naves LA, Chabre O, Montañana CF, Hana V, Halaby G, Delemer B, Aizpún JI, Sonnet E, Longás AF, Hagelstein MT, Caron P, Stalla GK, Bours V, Zacharieva S, Spada A, Brue T, Beckers A. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2011 Oct;165(4):509-15. Epub 2011 Jul 13. PubMed PMID: 21753072.
90. Harthé C, Rinaldi S, Achaintre D, de Ravel MR, Mappus E, Pugeat M, Déchaud H. Bisphenol A-glucoronide measurements in urine samples. *Talanta*. 2012 Oct 15; 100:410-3.
91. Liu HY, Bartonova A, Neofytou P, Yang A, Kobernus MJ, Negrenti E, Housiadas C. Facilitating knowledge transfer: decision support tools in environmental health. *Environ Health*. 2012 Jun 28;11 Suppl 1:S17.
92. Fontenele EG, Martins MR, Quidute AR, Montenegro RM Jr. Environmental contaminants and endocrine disruptors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010 Feb;54(1):6-16.
93. Serviço Geológico do Brasil [internet]. Disponível em: www.cprm.gov.br.
94. Moura, LHA. Estudo geoquímico da bacia do Gama e avaliação da qualidade da água [dissertação de mestrado]. Brasília (DF): Universidade de Brasília, Instituto de Geociências; 2008.

95. Vieira V, Webster T, Weinberg J, Aschengrau A. Spatial analysis of bladder, kidney, and pancreatic cancer on upper Cape Cod: an application of generalized additive models to case-control data. *Environ Health*. 2009 Feb 10; 8:3.

96. Yomralioglu T, Colak EH, Aydinoglu AC. Geo-relationship between cancer cases and the environment by GIS: a case study of Trabzon in Turkey. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 Dec;6(12):3190-204.

ANEXO A – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: 041/2008

CAAE: **0041.1.012.000-08**

Título do Projeto: REGISTRO EPIDEMIOLÓGICO NACIONAL DA ACROMEGALIA

Pesquisador Responsável: Luciana Ansaneli Naves

Data de Entrada: 28/04/2008

Com base nas Resoluções 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília retirou da pauta da 4ª Reunião Ordinária de 2008 o projeto 041/2008, por não tratar-se de pesquisa com seres humanos. O colegiado recomenda que o projeto seja encaminhado ao organismo competente do Ministério da Saúde para gerenciamento e registro.

Brasília, 13 de Maio de 2008.


Natan Morsore de Sá
Coordenador do CEP-FS/UnB

Campus Universitário Darcy Ribeiro
Faculdade de Ciências da Saúde
Cep: 70.910-900