

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

LARA BENIGNO PORTO DANTAS

**PANORAMA DO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA EM CENTRO TERCIÁRIO
DE REFERÊNCIA DO DISTRITO FEDERAL: DESFECHOS CLÍNICOS, IMPACTO
ORÇAMENTÁRIO E ACESSIBILIDADE À DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS
APLICANDO OS SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS**

**Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Doutora 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
2017**

LARA BENIGNO PORTO DANTAS

**PANORAMA DO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA EM CENTRO TERCIÁRIO
DE REFERÊNCIA DO DISTRITO FEDERAL: DESFECHOS CLÍNICOS, IMPACTO
ORÇAMENTÁRIO E ACESSIBILIDADE À DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS
APLICANDO OS SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS**

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

Aprovada no dia 09 de outubro de 2017

BANCA EXAMINADORA

**Profa. Dra. Luciana Ansaneli Naves (presidente)
Universidade de Brasília - UnB**

**Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE**

**Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta
Universidade de Brasília - UnB**

**Profa. Dra. Adriana Lofrano Alves Porto
Universidade de Brasília - UnB**

**Profa. Dra. Angélica Amorim Amato
Universidade de Brasília - UnB**

*Dedico este trabalho à minha filha, Lavínia,
por toda a luz que só o amor é capaz de revelar.*

AGRADECIMENTOS

Ao Leo por todo o amor compartilhado e por acreditar firmemente nos meus sonhos! Ao meu pai, Zilberto (*in memoriam*), por ter sido meu maior exemplo de integridade e generosidade. A saudade é para sempre! À minha mãe, Alcione, por me fazer acreditar que no final tudo vai dar certo e por aquecer meu coração. Como é grande o meu amor por você! Ao meu irmão, Ciro, pela certeza da nossa amizade e por fazer do saber uma inspiração. Ao meu irmão, Victor, por tão bem conhecer minha alma, pelas conversas infinitas e por ser um grande amigo. À Zenaide por ser a melhor irmã do mundo, mesmo que não sejam de sangue os laços que nos unem. À Rita por todo o carinho e cuidado de uma vida inteira. Ao Laildo, à Iere e à Carla por serem minha segunda família.

À Profa. Dra. Luciana Naves pela oportunidade de desenvolver esse trabalho, por propiciar minha participação nas atividades do Ambulatório de Neuroendocrinologia do HUB, por todo o conhecimento que me proporcionou e que pude absorver ao longo desses anos. Muito obrigada! Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari pela sua dedicação à medicina e por influenciar as novas gerações com sua grandeza de espírito.

Aos Profs. Drs. José Wilson Corrêa Rosa e João Willy Corrêa Rosa por tornarem possível a aplicação do georreferenciamento nesta tese em parceria com o Instituto de Geociências da UnB. Ao Ivan Zimmermann pela colaboração na realização do estudo de impacto orçamentário aqui apresentado. Ao Prof. Dr. Eduardo Freitas pelo cuidado e disponibilidade com a análise estatística desse trabalho. Ao Dr. Oswaldo Ribero Marquez Neto, ao Dr. Luís Augusto Dias e ao Dr. Jackson Gondim pelos importantes esclarecimentos no campo da neurocirurgia. Ao Marcelo Neves e à Rosilene Carla pela gentileza e auxílio na busca pelos custos da cirurgia hiposária no âmbito da SES-DF. Aos alunos de Pibic, especialmente ao Armindo e ao Paulo, pela ajuda com a coleta de dados.

Aos meus chefes Flaviene Prado, Ricardo Moreira e Lourdes Amaral pela compreensão e apoio durante a realização desse trabalho. Aos queridos amigos do HRT e do TCU pela convivência enriquecedora e por compartilharem seus conhecimentos. Aos residentes do HRT por me inspirarem na busca pelo saber e serem fonte de constante renovação. Aos meus pacientes pela confiança e por permitirem que eu participe de suas vidas. Por fim, agradeço com muito carinho a todos que, de alguma forma, contribuíram com a minha caminhada até aqui.

...

“Aqueles que passam por nós não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.” (Antoine de Saint-Exupery)

*“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”
(Carl Jung)*

RESUMO EM PORTUGUÊS

Introdução: A acromegalia é uma doença rara com elevada morbimortalidade, cujo manejo é complexo e dispendioso. Dados epidemiológicos nacionais sobre desfechos terapêuticos nas condições da “vida real” são escassos, assim como estudos econômicos capazes de auxiliar na alocação de recursos financeiros e no planejamento orçamentário para melhor definir estratégias de tratamento pela rede pública de saúde. Informações sobre acessibilidade geográfica à dispensação de medicamentos pelo Sistema Único de Saúde também são pouco conhecidas. **Objetivos:** Descrever os principais desfechos clínicos da terapêutica, em longo prazo, dos pacientes portadores de acromegalia acompanhados em centro de referência para tratamento da doença no Brasil; estimar o impacto orçamentário quando comparados diferentes cenários para o tratamento; realizar uma análise espacial dos pacientes submetidos ao tratamento farmacológico quanto à distância do domicílio aos centros de dispensação de medicamentos e avaliar se a acessibilidade geográfica impactou no controle hormonal. **Métodos:** Análise de dados retrospectivos de 111 pacientes acompanhados na Unidade de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília, entre janeiro de 1980 a março de 2015; estudo de impacto orçamentário que comparou os custos da realização de cirurgia hipofisária transesfenoidal em relação ao tratamento continuado com octreotida LAR; análise espacial dos pacientes usuários de análogos de somatostatina (AS) por meio do software de Sistema de Informações Geográficas (SIG) ArcGIS, ESRI, Redlands, CA. **Resultados:** Verificou-se que 25,2% (n = 29) dos pacientes estavam curados, 40,6% (n = 44) com doença controlada e 34,2% (n = 38) com doença ativa, após um período de seguimento de $8,9 \pm 6,4$ anos. Maior idade (RP = 1,03, p = 0,0196) e realização de somente uma intervenção (RP = 4,24, p < 0,0001) associaram-se a cura nos pacientes submetidos à cirurgia. A taxa de controle obtida nos pacientes em tratamento farmacológico (n = 76) foi de 58% (n = 44) após um período de $5,8 \pm 3,8$ anos. O percentual de normalização hormonal foi maior nos pacientes em terapia adjuvante (67%) *versus* primária (45%) (p = 0,0394). O estudo de impacto orçamentário demonstrou que a ampliação da cobertura da cirurgia para dois procedimentos/mês poderia trazer uma economia de aproximadamente R\$ 2.781.026,35 em 3 anos, quando este cenário foi comparado ao uso continuado de octreotida LAR na dose de 30mg a cada 28 dias. No tocante à análise espacial, não houve diferença estatisticamente significativa quanto à distância da residência em relação à respectiva farmácia de dispensação de medicamentos e a obtenção ou não de controle (p = 0,7616). **Conclusões:** Somente um quarto dos pacientes apresentou critérios de cura. A análise de impacto orçamentário demonstrou que poderia haver importante redução de custos se houvesse investimento na realização de cirurgia

hipofisária. A distância entre o domicílio e o centro de dispensação de medicamentos, quando avaliada de forma isolada, parece não ter impacto na obtenção de controle hormonal.

Palavras-chave: Acromegalia; Epidemiologia; Tratamento; Impacto Orçamentário; Sistemas de Informações Geográficas.

RESUMO EM INGLÊS

Introduction: Acromegaly is a rare disease with high morbidity and mortality, which is complex and expensive to manage. National epidemiological data on therapeutic outcomes in “real life” conditions are scarce, as are economic studies capable of assisting in the allocation of financial resources and in budget planning to better define strategies for treatment by the public health system. Information on geographical accessibility to the dispensation of medicines by the public health system is also little known. Objectives: To describe the main clinical outcomes of long-term therapy in patients with acromegaly accompanied at a referral center for treatment of the disease in Brazil; estimate the budget impact when comparing different treatment scenarios; to perform a spatial analysis of the patients submitted to pharmacological treatment regarding the distance from home to the drug dispensing centers and to evaluate if the geographical accessibility impacted on hormonal control. Methods: A retrospective data analysis of 111 patients followed-up at the Neuroendocrinology Unit of the Brasília University Hospital (HUB) between January 1980 and March 2015 was accomplished; a budget impact study comparing the costs of performing transsphenoidal pituitary surgery in relation to continued treatment with octreotide LAR was developed; the application of the Geographic Information System (GIS) software ArcGIS, ESRI, Redlands, CA was used for spatial analysis. Results: 25.2% (n = 29) of the patients were cured, 40.6% (n = 44) presented disease under control and 34.2% (n = 38) were biochemically uncontrolled, after a period of follow-up of 8.9 ± 6.4 years. Higher age (PR = 1.03, p = 0.0196) and one single intervention (PR = 4.24, p <0.0001) were associated with cure in patients submitted to surgery. The hormonal control obtained in patients on pharmacological treatment (n= 76) was 58% (n = 44) after a period of 5.8 ± 3.8 years. The normalization rate was higher in adjuvant (67%) *versus* primary (45%) therapy (p = 0.0394). The budget impact study showed that the increase in surgery coverage for two procedures per month could bring savings of approximately R\$ 2,781,026.35 over 3 years, when this scenario was compared to the continued use of octreotide LAR at a dose of 30mg every 28 days. In relation to spatial analysis, there was no statistically significant difference between the distance of the residence to the respective drug dispensing center and the achievement of control (p = 0.7616). Conclusions: Only one quarter of the patients presented cure criteria. The budget impact analysis showed that there could be significant cost savings if there was investment in performing pituitary surgery. The distance between home and drug dispensing center, when assessed in isolation, does not seem to have an impact on obtaining hormonal control.

Keywords: Acromegaly; Epidemiology; Treatment; Budget Impact; Geographic Information Systems (GIS).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagens de adenomas hipofisários em exame de ressonância magnética.....	27
Figura 2 – Visão da região selar durante cirurgia endoscópica.....	29
Figura 3 – Gráfico que evidencia a comparação entre doença ativa e controlada de acordo com a idade	59
Figura 4 – Gráfico que evidencia o comportamento dos níveis de IGF-1 ao longo do tempo de acordo com a modalidade terapêutica empregada	62
Figura 5 – Gráfico que evidencia a análise de sensibilidade em tornado.....	67
Figura 6 – Gráfico que evidencia o modelo probabilístico com 1.000 simulações de Monte Carlo	68
Figura 7 – Fluxograma dos pacientes usuários de análogos de somatostatina incluídos no georreferenciamento.....	69
Figura 8 – Mapa que ilustra a distância entre as duas farmácias ambulatoriais especializadas.	70
Figura 9 – Mapa com a representação dos endereços dos pacientes usuários de análogos de somatostatina residentes no Distrito Federal em relação à farmácia ambulatorial especializada da 102 Sul.	72
Figura 10 – Mapa com a representação dos endereços dos pacientes usuários de análogos de somatostatina residentes no Distrito Federal em relação à farmácia ambulatorial especializada da Ceilândia.	74
Figura 11 – Mapa com a representação dos endereços dos pacientes usuários de análogos de somatostatina residentes no Distrito Federal em relação à farmácia ambulatorial especializada da 102 Sul quanto à obtenção ou não de controle.....	76
Figura 12 – Mapa com a representação dos endereços dos pacientes usuários de análogos de somatostatina residentes no Distrito Federal em relação à farmácia ambulatorial especializada da Ceilândia quanto à obtenção ou não de controle.....	77
Figura 13 – Gráfico com a representação das medianas de distância entre o endereço domiciliar dos pacientes e as respectivas farmácias ambulatoriais especializadas quanto à obtenção ou não de controle.....	78

Figura 14 – Mapa com a representação dos endereços dos pacientes usuários de análogos de somatostatina residentes fora do Distrito Federal em relação à farmácia ambulatorial especializada da 102 Sul quanto à obtenção ou não de controle 79

Figura 15 – Mapa com a representação dos endereços dos pacientes usuários de análogos de somatostatina residentes fora do Distrito Federal em relação à farmácia ambulatorial especializada da Ceilândia quanto à obtenção ou não de controle..... 79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais características ao diagnóstico	55
Tabela 2 – Controle bioquímico dos pacientes quanto à modalidade terapêutica empregada	56
Tabela 3 - Razão de prevalência bruta e ajustada para ocorrência de cura por variáveis demográficas e clínicas selecionadas	58
Tabela 4 – Diferenças quanto aos valores IGF-1 pré-tratamento acima do limite superior da normalidade (<i>Upper Limit Normal Variation</i>) ULNV	60
Tabela 5 – Mudanças nos valores de IGF-1 ao longo de 10 anos de acompanhamento	61
Tabela 6 – Percentual de pacientes com hipopituitarismo e avaliação da quantidade de eixos hipofisários afetados de acordo com o tratamento utilizado	63
Tabela 7 – Avaliação dos fatores associados a controle nos pacientes submetidos exclusivamente ao tratamento medicamentoso	64
Tabela 8 – Estimativa da inclusão de pacientes na análise de impacto orçamentário	65
Tabela 9 – Detalhamento dos custos com a cirurgia hipofisária transesfenoidal por técnica endoscópica	65
Tabela 10 – Avaliação geral dos diferentes cenários propostos na análise de impacto orçamentário	66
Tabela 11 – Avaliação do impacto orçamentário considerando o caso base	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Opções de tratamento para acromegalia	27
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIO: Análise de Impacto Orçamentário

APURASUS: Sistema de Apuração e Gestão de Custos do Sistema Único de Saúde

AS: Análogo da Somatostatina

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

CEAF: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CTE: Cirurgia Transesfenoidal

FAE: Farmácia Ambulatorial Especializada

GH: *Growth Hormone* (Hormônio de Crescimento)

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

GM/MS: Gabinete do Ministro/ Ministério da Saúde

HUB: Hospital Universitário de Brasília

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

KD: Kilodalton

Km: Quilômetros

LAN-ATG: Lanterotida Autogel

OCT-LAR: Octreotida LAR

m: Metro

PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

SES-DF: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

SIG: Sistemas de Informações Geográficas

SIGEPI: Sistema de Informação Geográfica em Epidemiologia

SSTR: Receptor da Somatostatina

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TOTG: Teste Oral de Tolerância à Glicose

ULNV: *Upper Limit Normal Variation* (Limite Superior da Normalidade)

UTI: Unidade de Tratamento Intensivo

WHO-IS: *World Health Organization International Standard* (Padrão Internacional da Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Etiologia	18
1.2 Epidemiologia.....	19
1.3 Manifestações clínicas	19
1.3.1 Características fenotípicas.....	20
1.3.2 Complicações cardiovasculares.....	20
1.3.3 Complicações respiratórias.....	21
1.3.4 Complicações osteoarticulares	21
1.3.5 Complicações endócrinas e metabólicas	22
1.3.6 Complicações neurológicas	22
1.3.7 Complicações relacionadas à compressão tumoral	23
1.3.8 Complicações psiquiátricas.....	23
1.3.9 Complicações neoplásicas	24
1.4 Qualidade de vida	24
1.5 Diagnóstico	25
1.5.1 Diagnóstico laboratorial	25
1.5.2 Exames de imagem	26
1.6 Tratamento.....	27
1.6.1 Cirurgia hipofisária.....	28
1.6.1.1 Especificações quanto à cirurgia e emprego de novas tecnologias	28
1.6.1.2 Eficácia da cirurgia transesfenoidal.....	29
1.6.2 Tratamento medicamentoso	30
1.6.2.1 Análogos da somatostatina	30
1.6.2.2 Agonistas dopaminérgicos.....	32
1.6.2.3 Antagonista do receptor de GH (pegvisomanto).....	32
1.6.3 Radioterapia	33
1.6.4 Metas de tratamento.....	34
1.7 Aspectos econômicos relacionados ao tratamento dos pacientes acromegálicos na perspectiva da rede pública de saúde do Distrito Federal	35
1.7.1 Histórico e custos da cirurgia hipofisária no Distrito Federal.....	36
1.7.2 Histórico e custos do tratamento farmacológico para acromegalia no Distrito Federal	36
1.8 Estudos econômicos em saúde.....	37
1.9 Sistemas de informações geográficas (SIG): possibilidades de aplicação em saúde e no estudo de doenças hipofisárias	39
1.9.1 Conceito	39
1.9.2 Utilização dos SIG em epidemiologia.....	39
1.9.3 Utilização dos SIG na avaliação da oferta de serviços em saúde.....	40

1.9.4 Utilização dos SIG em endocrinologia e no estudo de doenças hipofisárias	40
2 RELEVÂNCIA DO ESTUDO	42
3 OBJETIVOS.....	43
3.1 Objetivo geral	43
3.2 Objetivos específicos	43
4 PACIENTES E MÉTODOS	44
4.1 Local do estudo.....	44
4.2 Seleção da amostra de pacientes	44
4.2.1 Critérios de inclusão	44
4.2.2 Critério de exclusão	44
4.3 Tipo do estudo.....	45
4.3.1 Análise clínica	45
4.3.2 Análise de impacto orçamentário	45
4.3.3 Análise espacial.....	45
4.4 Variáveis clínicas selecionadas para estudo.....	46
4.4.1 Dados gerais quanto ao diagnóstico e seguimento utilizados na análise transversal.....	46
4.4.2 Dados relativos ao acompanhamento longitudinal com dosagens de IGF-1 entre os pacientes usuários de medicamentos de longo prazo.....	46
4.5 Desfechos clínicos avaliados.....	47
4.6 Análise estatística.....	47
4.7 Estudo econômico.....	48
4.7.1 Modelagem.....	48
4.7.2 População.....	48
4.7.3 Cenários	49
4.7.4 Estimativas do modelo.....	49
4.7.4.1 Efetividade da cirurgia.....	49
4.7.4.2 Estimativa de custos com a cirurgia transesfenoidal por via endoscópica....	49
4.7.4.2.1 Custos disponibilizados pela gerência de custos em saúde da SES-DF	50
4.7.4.2.2 Custos com Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME).....	51
4.7.4.2.3 Custos com medicações e materiais utilizados no centro cirúrgico.....	51
4.7.4.2.4 Custos com depreciação de equipamentos	51
4.7.4.3 Estimativa do custo anual com octreotida LAR e considerações sobre a escolha do cenário de referência	52
4.7.5 Análises de sensibilidade	53
4.8 Aplicação dos SIG	53
4.9 Aspectos éticos	54
5 RESULTADOS.....	55
5.1 Características gerais da amostra estudada.....	55
5.2 Avaliação dos pacientes quanto aos principais desfechos clínicos relacionados ao tratamento.....	56
5.3 Avaliação dos fatores preditores de cura entre os pacientes submetidos à cirurgia	57

5.4 Avaliação do controle dos níveis de IGF-1 nos pacientes submetidos ao tratamento medicamentoso	58
5.5 Avaliação das mudanças longitudinais de IGF-1 nos pacientes submetidos ao tratamento medicamentoso	60
5.6 Avaliação de hipopituitarismo de acordo com a associação de outras modalidades terapêuticas em pacientes usuários de medicamentos	62
5.7 Avaliação dos fatores preditores de controle no grupo submetido exclusivamente ao tratamento medicamentoso	63
5.8 Estudo econômico.....	64
5.8.1 Estimativa de custos com a cirurgia transesfenoidal na perspectiva da rede pública de saúde do Distrito Federal.....	65
5.8.2 Estimativa de custo anual por paciente com o uso de octreotida LAR na dose de 30mg	66
5.8.3 Análise de impacto orçamentário	66
5.9 Mapeamento dos pacientes usuários de análogos de somatostatina em relação à dispensação de medicamentos com a utilização dos SIG.....	68
5.9.1 Características geográficas da área e interesse e localização das farmácias ambulatoriais especializadas	69
5.9.2 Distribuição de pacientes com endereço domiciliar no Distrito Federal em relação às farmácias ambulatoriais especializadas utilizadas para dispensação de medicamentos	70
5.9.3 Avaliação do controle da doença em relação à distância entre o domicílio e a farmácia de dispensação de medicamento nos pacientes com residência no Distrito Federal	75
5.9.4 Distribuição dos pacientes que residiam fora do Distrito Federal.....	78
6 DISCUSSÃO.....	80
7 CONCLUSÕES.....	90
Referências bibliográficas.....	91
Apêndice A – Primeiro estudo que permitiu a aplicação dos SIG às características clínicas observadas em amostra de pacientes portadores de acromegalia publicado por nosso grupo de pesquisas no ano de 2015.....	116
Apêndice B – Resposta da gerência de custos da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal	124
Apêndice C – Listagem e precificação dos itens de Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME).....	127
Apêndice D – Listagem e precificação dos materiais e medicamentos utilizados no centro cirúrgico	128
Apêndice E – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Brasília.....	131

1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença crônica e debilitante causada pelo excesso de hormônio do crescimento (GH – *growth hormone*) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1 – *insulin-like growth factor type 1*) (1).

Cursa com modificações fisionômicas, aumento de extremidades, deformidades osteoarticulares, incapacidade funcional e acometimento multissistêmico, o qual promove importante redução na expectativa de vida (2,3).

1.1 ETIOLOGIA

Mais de 95% dos casos são decorrentes da presença de adenoma hipofisário produtor de GH, também denominado 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), a qual 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 desenvolvimento tumoral esteja relacionado à instabilidade cromossômica, alterações no ciclo celular, disfunção nos receptores, aumento na expressão de fatores de crescimento, 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 possível influência de fatores ambientais levando a alterações genéticas e epigenéticas no desenvolvimento da doença não é bem determinada (12)

O reconhecimento de aspectos ambientais e de características geográficas pode ajudar na localização dos casos e na descrição de dados epidemiológicos de relevância (13). É possível que condições externas possam ter impacto no desencadeamento ou evolução da doença (14).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência anual da acromegalia é estimada em 3 a 4 casos/milhão e a prevalência em 40 a 70 casos/milhão, embora alguns estudos sugiram que a frequência pode ser mais elevada (1,2,15,16). Ocorre igualmente entre homens e mulheres. É mais comum na quarta e quinta décadas de vida, não obstante possa ocorrer em qualquer idade (1,2,3). Geralmente os tumores ocorrem de forma esporádica, mas raramente manifestam-se em contexto familiar (11).

No Brasil, não existem dados epidemiológicos bem estabelecidos. Constatam apenas cerca de 1000 casos computados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS (17), o que torna imprescindível a realização de um estudo atualizado com registro nacional da doença.

O primeiro estudo epidemiológico que descreveu uma amostra de pacientes acromegálicos georreferenciados no Brasil foi publicado pelo nosso grupo no ano de 2015 (Apêndice A). A partir do mesmo, foi possível descrever a distribuição espacial da acromegalia no Distrito Federal e identificar a migração de vários pacientes para atendimento em Brasília, o que denota a necessidade de melhoria na oferta de serviços de saúde em nível nacional (13).

Em relação à mortalidade, estudos de metanálise (18,19) sugerem que, na presença de acromegalia ativa, ocorre aumento de aproximadamente duas vezes em relação à população geral, o qual pode ser revertido com a obtenção do controle bioquímico da doença, independentemente do tipo de tratamento empregado (19).

Em virtude da lenta progressão dos sinais e sintomas decorrente do excesso de GH e IGF-1, costuma haver atraso no diagnóstico, usualmente descrito em torno de 7 a 10 anos (6). Contudo, séries mais recentes demonstram menor lapso de tempo na identificação dos casos (13, 20-22). O diagnóstico precoce e o acesso ao tratamento são fundamentais, uma vez que a terapêutica instituída no início da doença pode evitar ou minimizar muitas das comorbidades associadas (23).

1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A acromegalia é uma doença desfigurante de caráter insidioso, a qual cursa com acometimento de diversos órgãos e aparelhos, decorrente do excesso de GH e IGF-1 (1,2,3).

1.3.1 Características Fenotípicas

As mudanças na aparência derivam de alterações ósseas e do aumento de partes moles, os quais acarretam importantes deformações, principalmente em face e extremidades (1,2,3).

As modificações fisionômicas, presentes em 98% dos casos, são evidenciadas por alargamento do nariz, aumento dos lábios, macroglossia, linhas faciais marcadas, proeminência frontal, prognatismo da mandíbula, espaçamento dos dentes e má oclusão dentária, que costumeiramente resultam em embrutecimento das feições (1,2,3).

O aumento de partes moles em extremidades se revela pelo alargamento de mãos e pés, com dedos espessos e grossos. É comum história de troca de anéis e perda de sapatos (1,2,3).

Deformidades também podem acometer o esqueleto axial, principalmente nas formas crônicas graves e caracterizam-se por cifose dorsal com deformação da caixa torácica, em especial quando a hipersecreção de GH tem início antes do fechamento epifisário (2).

1.3.2 Complicações Cardiovasculares

As complicações cardiovasculares são frequentes em indivíduos acromegálicos (23). A hipertensão arterial encontra-se presente em cerca de 35% dos casos e deve ser agressivamente tratada (24,25).

Ocorre aumento da prevalência de fatores de risco clássicos e não clássicos para doença cardiovascular, os quais promovem desenvolvimento precoce de disfunção endotelial, além de alterações vasculares estruturais, com subsequente aumento do risco de doença arterial coronariana (26,27).

A acromegalia pode, ainda, cursar com uma cardiomiopatia específica, caracterizada por hipertrofia concêntrica biventricular, disfunção diastólica e insuficiência cardíaca progressiva. Alterações valvares e arritmias também podem ocorrer e contribuem para a deterioração da função cardíaca (6,23,26).

O tratamento individualizado das comorbidades cardiovasculares, em paralelo com o controle dos níveis de GH e IGF-1, é essencial para reduzir o aumento da mortalidade que ocorre na acromegalia (25).

1.3.3 Complicações Respiratórias

Pacientes com acromegalia apresentam distúrbios respiratórios relacionados a várias alterações anatômicas que afetam ossos craniofaciais e tecidos moles, cartilagens e mucosa respiratórias, volumes pulmonares, geometria da caixa torácica e atividade dos músculos respiratórios. Como consequência, apneia do sono e deterioração na função respiratória são comuns (23).

O impacto dessas alterações é elevado, uma vez que aproximadamente 25% dos pacientes vão a óbito em decorrência desse tipo de complicação. Assim, o seguimento requer vigilância e rastreamento de anormalidades pulmonares, o qual pode ser realizado por meio de radiografia torácica, espirometria e polissonografia, sempre que necessário (25,28).

1.3.4 Complicações Osteoarticulares

As manifestações osteoarticulares são bastante prevalentes na acromegalia e causam importante morbidade, além de incapacidade funcional. Geralmente ocorrem 10 anos após o início da doença, mas podem estar presentes mesmo em casos de curta duração (2,23).

O acometimento do esqueleto apendicular se dá em cerca de 70% dos pacientes. Embora qualquer articulação possa ser afetada, usualmente ocorre comprometimento de grandes articulações, em especial joelhos, ombros e quadril. A dor articular é de origem principalmente mecânica, degenerativa e não inflamatória, mas características de osteoartrite podem se desenvolver. Em estágios mais avançados, pode haver redução na mobilidade articular (2,23).

O envolvimento do esqueleto axial manifesta-se em 40 a 50% dos casos. Deformidades com cifose dorsal superior e hiperlordose lombar compensatória podem ocorrer. A queixa de lombalgia costuma ser mais comum em relação à ocorrência de dor em outros níveis da coluna vertebral (2,23). Erros posturais, redução no desempenho físico e prejuízo na prática das atividades da vida diária também são frequentes (29).

Além disso, o remodelamento ósseo encontra-se aumentado na acromegalia. A espessura do osso cortical e a sua porosidade são diminuídas. Embora a medida da massa óssea possa apresentar resultados contraditórios, a prevalência de fraturas vertebrais pode chegar a mais de 40% dos casos (2,30,31). O diagnóstico precoce pode reduzir o risco de doença articular e de fraturas vertebrais, promovendo melhora na qualidade de vida (25).

1.3.5 Complicações Endócrinas e Metabólicas

Hiperprolactinemia ocorre em cerca de um terço dos casos. Pode ser decorrente da cossecreção tumoral de GH e prolactina ou da compressão da haste hipofisária. Assim, queixas relacionadas à disfunções no eixo gonadotrófico, tais como irregularidade menstrual, diminuição da libido, galactorréia e ginecomastia são relativamente frequentes (17,32).

O hipopituitarismo também pode estar presente, seja por compressão da hipófise normal pela lesão expansiva, seja por consequência do tratamento cirúrgico ou radioterápico, relacionando-se à redução na qualidade de vida, ao aumento do risco cardiovascular e à morte prematura (33-37).

Entre os principais efeitos metabólicos, destaca-se a resistência à insulina, a qual promove intolerância à glicose e subsequente diabetes mellitus (38). Dislipidemia também é comum, caracteriza-se por baixos níveis de colesterol HDL e hipertrigliceridemia, além de partículas de LDL altamente aterogênicas (23,27).

1.3.6 Complicações Neurológicas

A cefaleia é uma manifestação comum, pode estar relacionada à compressão tumoral ou aumento da pressão intrasselar (39,40). Há indícios de que a atividade tumoral per se, assim como a secreção parácrina de neuropeptídeos, podem estar envolvidas no aparecimento da dor, de maneira que esse é um sintoma recorrente, mesmo em tumores pequenos (41).

A síndrome do túnel do carpo também é uma complicação frequente e parece envolver edema do nervo mediano e compressão extrínseca. Esta, por sua vez, é consequência de fatores diversos, entre eles: excesso de tecido conjuntivo e ósseo, hipertrofia sinovial e aumento no fluido extracelular dentro do túnel do carpo (2).

Além dessas, existem, ainda, outras condições neurológicas cuja ocorrência parece ser mais frequente em pacientes portadores de acromegalia, destacando-se aneurisma intracraniano, hérnia de amígdalas cerebelares, perda auditiva, deficiência visual e síndrome das pernas inquietas (25).

1.3.7 Complicações Relacionadas à Compressão tumoral

Tumores grandes podem ocasionar compressão sobre estruturas adjacentes. Cefaleia é uma queixa comum nesse cenário, embora também seja frequente em tumores pequenos. Déficit visual, especialmente hemianopsia bitemporal, por compressão do quiasma óptico, pode ocorrer na vigência de extensão supraselar do tecido tumoral, assim como envolvimento do hipotálamo e terceiro ventrículo (33,41).

A expansão paraselar pode comprometer os pares de nervos cranianos oculomotor, troclear, trigêmeo e abducente, cujas manifestações clínicas são variáveis. A paralisia de nervos cranianos, contudo, é rara. Quanto às implicações vasculares, a presença de envolvimento de carótida interna por adenoma de hipófise não costuma ocasionar comprometimento luminal, mesmo quando ocorre invasão de seios cavernosos (33,42).

Expansão infrasselar pode causar fístula liquórica por meio de erosão do assoalho selar e promover rinoliquorreia, a qual pode ser complicada com meningite (43). Outras consequências do efeito de massa pelo tumor incluem hipopituitarismo e hiperprolactinemia (33).

1.3.8 Complicações Psiquiátricas

Transtornos psiquiátricos são mais frequentes na acromegalia em relação a outras doenças somáticas crônicas (44). Pacientes acromegálicos demonstram baixa autoestima, alterações de humor, distorção da imagem corporal e dificuldades na socialização (45). A percepção negativa da doença está fortemente relacionada à redução na qualidade de vida e pode permanecer a despeito do controle hormonal obtido com o tratamento (46).

Desordens afetivas, particularmente depressão, costumam se manifestar no curso dessa enfermidade (44). Alterações cognitivas caracterizadas por déficits de memória, tanto de curto quanto de longo prazo, também podem estar presentes (47). Em geral, o controle bioquímico promove melhora em relação aos aspectos psicopatológicos, contudo, é possível que a hipersecreção crônica de GH promova efeitos negativos irreversíveis sobre o humor e o comportamento (25).

1.3.9 Complicações Neoplásicas

O sistema GH-IGF desempenha um importante papel na regulação da proliferação e diferenciação celular, da apoptose e da angiogênese. A partir de modelos experimentais e de estudos epidemiológicos, uma associação entre acromegalia e câncer tem sido postulada. Contudo, as pesquisas que avaliaram incidência e mortalidade por neoplasia maligna na acromegalia têm sido inconsistentes, algumas evidenciam aumento do risco, enquanto outras não mostram elevação (48,49).

Segundo estudo de metanálise, pacientes acromegálicos parecem ter maior prevalência de câncer de cólon, embora a mortalidade por esta causa não pareça estar aumentada (50). Alguns autores propõem a realização de colonoscopia ao diagnóstico (51) e reavaliações subsequentes com intervalos variáveis, a depender da presença de alterações (52).

Algumas séries demonstram elevação no risco de câncer de tireoide (53-56), todavia, essa ainda é uma área de debate (48). De acordo com as diretrizes americanas mais recentes para seguimento de pacientes acromegálicos, a ultrassonografia de tireoide deve ser indicada somente na presença de nódulos palpáveis (51).

Em relação a outras neoplasias malignas, como por exemplo mama e próstata, a associação entre acromegalia e câncer não foi convincentemente demonstrada (23,57,58) e estratégias de rastreamento devem seguir as recomendações para a população geral (51,59).

1.4 QUALIDADE DE VIDA

O conceito de qualidade de vida tem se tornado um aspecto fundamental na compreensão do processo saúde-doença. Nesse tipo de avaliação, os sentimentos, pensamentos e atividades diárias de cada paciente são levados em consideração. As metas individuais, expectativas, padrões de vida e o contexto sócio-cultural desempenham papel essencial nesse contexto (60,61).

As manifestações da acromegalia, que vão desde aspectos físicos desfigurantes, dolorosos e debilitantes, até baixa autoestima e desordens afetivas, promovem importante redução da qualidade de vida (2,44-46,60,62).

Ademais, é possível que não somente as consequências das complicações da doença em si, mas também os efeitos irreversíveis da exposição crônica do sistema nervoso central ao excesso de GH, acarretem maior prevalência de psicopatologia e traços mal-adaptativos de personalidade, os quais impactam negativamente na

percepção da doença e na qualidade de vida (63,64). Assim, o diagnóstico precoce e o manejo adequado da acromegalia com controle bioquímico eficaz são essenciais para evitar e/ou minimizar as complicações crônicas, o que conseqüentemente resulta em melhora na qualidade de vida (25).

1.5 DIAGNÓSTICO

Diante da suspeita clínica de acromegalia, deve-se realizar a avaliação laboratorial. A doença é confirmada pela demonstração de concentrações séricas elevadas de GH e IGF-1. Exames adicionais incluem ressonância magnética e tomografia computadorizada da região selar. Muito raramente, pode ser necessária a dosagem do GHRH, quando se suspeita de acromegalia causada por produção ectópica deste hormônio (1,2,6,17,33).

1.5.1 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial é estabelecido pela elevação de GH e IGF-1 (1,2,17). Nos critérios 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 75 g de glicose com dosagens subsequentes de GH e glicemia a cada 30 minutos durante duas horas (65).

À época da publicação do consenso de Giustina et al. em 2000, também se utilizava a sobrecarga com 100g de glicose e embora não houvesse evidência quanto à superioridade de um em detrimento de outro teste, recomendou-se a utilização de 75g para fins de padronização (65).

Um novo consenso internacional 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, deveria ser interpretada como acromegalia em atividade, permitindo o diagnóstico e tratamento mais precoces (66).

Quanto ao rastreamento, foram mantidos os pontos de corte utilizados anteriormente (65,66), com modificação apenas no IGF-1, cujo padrão de normalidade passou a ser ajustado apenas para a idade e não mais para o sexo.

Cabe mencionar que na presença de concentrações claramente elevadas de GH e IGF-1, pode-se prescindir do TOTG para confirmação da doença (66).

Em 2011, foram publicadas as recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil e os parâmetros supracitados foram adotados (33).

Com a finalidade de uniformizar os ensaios de GH e corrigir eventuais discrepâncias entre GH e IGF-1, o consenso internacional de 2010 estabeleceu a padronização da calibração dos ensaios para o GH (*World Health Organization International Standard - WHO IS 98/574*), a qual definiu a normatização dos resultados em $\mu\text{g/L}$, a determinação da especificidade da isoforma 22 KD ou, como segunda escolha, a padronização das múltiplas isoformas de GH (66).

Em relação ao IGF-1, o consenso de 2010 também recomenda a calibração dos ensaios (*World Health Organization First International Standard - WHO IS 02/254*), visando minimizar as dificuldades com a mensuração deste hormônio (66). É importante salientar que os valores de IGF-1 podem ser expressos de forma absoluta ou como variação percentual em relação ao limite superior para a idade (*% Upper Limit Normal Variation - ULNV*, normal < 100%).

Todavia, no final do ano de 2014, foi publicada a mais recente diretriz americana para diagnóstico e tratamento da acromegalia, a qual recomenda o retorno do ponto de corte do nadir de GH no TOTG para valores < 1,0 $\mu\text{g/L}$, pois embora tenha ocorrido melhora no padrão dos ensaios para GH, muitos ainda apresentam baixa acurácia quando são considerados valores abaixo desse ponto de corte (51).

1.5.2 Exames de Imagem

Os exames de imagem, em especial a ressonância magnética, são essenciais na avaliação dos tumores hipofisários, os quais são classificados em macroadenomas (quando maiores ou iguais a 10mm) ou microadenomas (quando menores que 10mm). Cerca de 80% dos somatotropinomas são macroadenomas ao diagnóstico e, entre estes, a maioria apresenta algum grau de expansão para fora da região selar (33,67).

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 laboratorial. Permite a definição do tamanho tumoral e da amplitude de eventual extensão para fora da região selar, estabelecendo o grau de invasividade de estruturas adjacentes e a relação da lesão com o quiasma óptico (1,2,17,33) (Figura 2).

Na indisponibilidade da ressonância magnética, pode-se utilizar a tomografia computadorizada. Em tempos mais remotos, utilizava-se a radiografia simples de crânio. Esta última, apesar de ser um exame bastante limitado, pode evidenciar aumento do volume selar, imagem de duplo assoalho selar e erosão das clinóides (17,33).

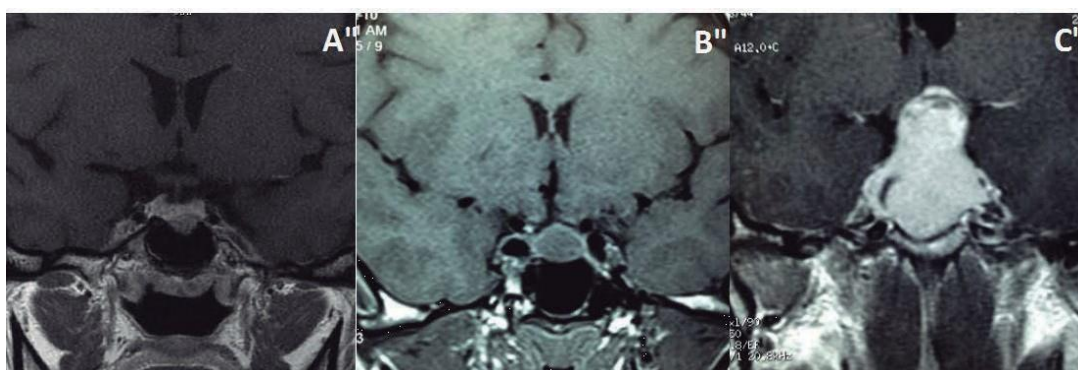


Figura 1 – Imagem de adenomas hipofisários em exame de ressonância magnética. A. Microadenoma. B. Macroadenoma apresentando proximidade com o quiasma óptico. C. Volumoso macroadenoma com compressão que quiasma óptico e terceiro ventrículo.

1.6 TRATAMENTO

O tratamento da acromegalia é multimodal, pode ser realizado por meio de cirurgia, medicamentos e radioterapia, utilizados isoladamente ou em combinações (1,2,17,33,37,51,66).

Quadro 1 - Opções de tratamento para acromegalia

- * Cirurgia
- * Tratamento Medicamentoso
 - Agonistas dopaminérgicos*
 - Cabergolina
 - Análogos somatostatínicos de primeira geração*
 - Octreotide SC
 - Octreotide LAR
 - Lanreotide SR
 - Lanreotide Autogel
 - Análogos somatostatínicos de segunda geração*
 - Pasireotide
 - Pasireotide LAR
 - Antagonistas do receptor do GH*
 - Pegvisomanto
- * Radioterapia (convencional/estereotáxica)

1.6.1 Cirurgia Hipofisária

A cirurgia consiste na primeira linha de tratamento para a maioria dos casos, pois possibilita a cura, especialmente na presença de microadenomas e macroadenomas intrasselares, devido a elevada chance de remoção completa do tumor, quando o procedimento é realizado por neurocirurgião experiente (51,68,69).

Em tumores grandes e invasivos, mesmo que não haja perspectiva curativa, a retirada da maior quantidade possível de tecido tumoral, também conhecida como *debulking*, pode trazer benefícios, pois já foi demonstrado que o alcance do controle hormonal é maior no tratamento farmacológico adjuvante em comparação ao tratamento medicamentoso primário (51,70-73).

Na vigência de ameaça às vias ópticas e de sintomas de compressão tumoral, a realização do procedimento cirúrgico em tempo hábil também está indicada, em virtude do risco de dano a estruturas nobres do sistema nervoso central (33,37).

1.6.1.1 Especificações Quanto à Cirurgia e Emprego de Novas Tecnologias

A cirurgia transesfenoidal (CTE) é a forma tradicional para a abordagem dos adenomas secretores de GH (33,37,51). Desde o estabelecimento da microcirurgia transesfenoidal como o tratamento cirúrgico de escolha na maioria dos pacientes com acromegalia, há aproximadamente quatro décadas, esta se tornou a via de eleição (74).

A via transfrontal, por sua vez, é pouco utilizada atualmente, sendo necessária em situações de exceção, quando existe grande massa tumoral predominantemente fora da região selar (33,67,75-77).

Nos últimos vinte anos, novas tecnologias foram desenvolvidas e/ou aprimoradas no âmbito da CTE, tais como a utilização de neuroendoscópio, ressonância magnética intra-operatória, sistema de neuronavegação e Doppler microvascular (74).

O importante avanço na neuroendoscopia merece destaque, pois essa técnica apresenta resultados comparáveis à microcirurgia, trazendo como vantagens a dispensa do uso de espéculo nasal e de dissecções mucosas, bem como uma maior visualização lateral, anterior e posterior, mesmo fora da linha de visão direta, além de maior conforto para os pacientes. (69,74) (Figura 2).

Assim, embora não tenha sido demonstrada superioridade da abordagem endoscópica em comparação à microcirurgia no que concerne ao controle da doença, essa ferramenta tem sido cada vez mais utilizada e tem se tornado o procedimento de escolha em muitos centros especializados em neurocirurgia (74,78).

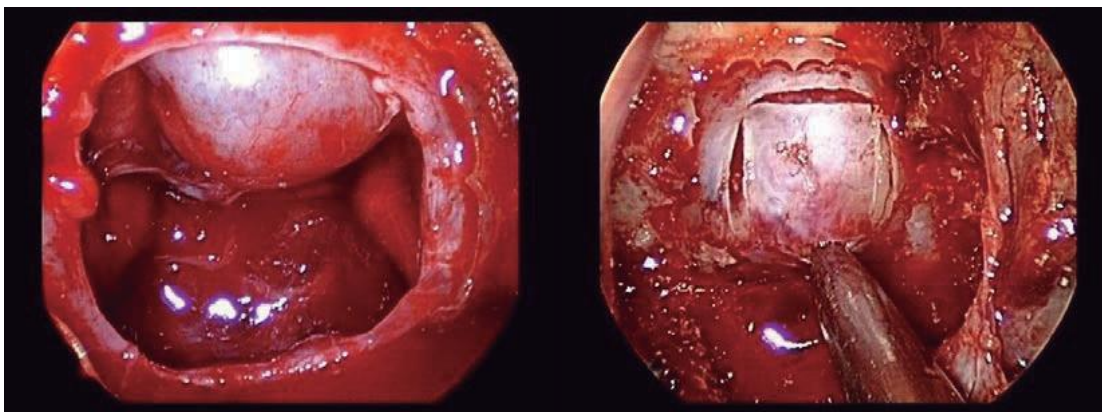


Figura 2 – Visão da região selar durante a cirurgia endoscópica.

As outras tecnologias mencionadas têm promovido ampliação do espectro de patologias acessíveis e aumento na segurança dos procedimentos. Contudo, houve pouco benefício nas taxas de remissão hormonal. Espera-se que os resultados continuem a melhorar, na medida em que novas técnicas e conceitos sejam desenvolvidos (74).

Ainda, é importante mencionar que, para a obtenção de bons resultados com a CTE, é fundamental que esta seja executada por profissional com treinamento e habilidade para realização desse tipo específico de procedimento. Recomenda-se que o nível adequado de experiência do neurocirurgião seja definido pela realização de pelo menos 50 CTE anualmente (33,37,77).

1.6.1.2 Eficácia da Cirurgia Transesfenoidal (CTE)

Em centros especializados com larga experiência na abordagem de tumores hipofisários, a cirurgia atinge taxas de normalização de GH entre 75 a 90% dos microadenomas e 45 a 70% dos macroadenomas. Por outro lado, quando há invasão maciça, a taxa de normalização cirúrgica no longo prazo aproxima-se de zero (74).

A eficácia do procedimento se correlaciona com as concentrações basais de GH, com o tamanho e a presença de invasão/ expansão tumoral, com o critério bioquímico utilizado para definição de cura e com a experiência do neurocirurgião. A probabilidade de resolução da doença é mais baixa quando o GH se encontra muito elevado e em tumores grandes, em especial na presença de invasão de estruturas adjacentes e de extensão supresselar (33, 67,77). Como cerca de 80% dos tumores somatotróficos são macroadenomas ao diagnóstico e é comum a presença de algum grau de invasão/ extensão para fora da região selar, um número significativo de pacientes pode não obter remissão completa com a cirurgia, principalmente se o

procedimento for realizado por profissionais pouco experientes (6,33,37).

Contudo, a cirurgia mostra-se bastante vantajosa pela possibilidade de cura imediata, a qual é, na maioria das vezes, definitiva. Além disso, mesmo na presença de tumores grandes e invasivos, o tratamento cirúrgico pode ser útil, pois embora não promova a cura, pode permitir a obtenção do controle bioquímico com o uso de medicamentos (37,51,77).

1.6.2 Tratamento Medicamentoso

O tratamento medicamentoso consiste no uso de análogos da somatostatina (AS), agonistas dopaminérgicos e antagonistas do receptor de GH (33,37,51,77).

1.6.2.1 Análogos da Somatostatina

Os AS têm sido considerados a opção de escolha por sua maior eficácia global, tanto no que concerne ao controle dos níveis hormonais, quanto na redução tumoral. Podem ser empregados como terapia primária ou adjuvante, após cirurgia e/ou radioterapia (33,37,51,77).

Atualmente existem três fármacos disponíveis: octreotida, lanreotida e pasireotida, os quais atuam por meio de sua ligação específica aos receptores da somatostatina (SSTR) presentes na hipófise. Até o momento, foram isolados e sequenciados cinco subtipos de receptores da somatostatina (79).

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. A octreotida e a lanreotida, AS de primeira geração, ligam-se a esses dois receptores, principalmente ao SSTR2. A pasireotida, AS de segunda geração, é um ligante universal dos 5 SSTR e possui grande afinidade pelos receptores de subtipos 2, 3 e 5, além de moderada afinidade pelo SSTR de subtipo 1. A avaliação deste último fármaco tem demonstrado boa eficácia no controle da hipersecreção de GH (77,80,81).

No Brasil, encontram-se aprovados para tratamento da acromegalia os AS de primeira geração, os quais são mais utilizados nas formulações de longa ação: octreotida long-acting release (OCT-LAR) e lanreotida autogel (LAN-ATG) (33,77).

A OCT-LAR é comercializada em frascos-ampolas de 10, 20 (dose inicial) e 30mg (dose máxima) para ser administrada por via intramuscular profunda a cada 28 dias; alguns pacientes selecionados podem atingir melhora no controle com o ajuste de dose para 40mg (82), mas são escassas as evidências nesse sentido.

A LAN-ATG é administrada por via subcutânea profunda nas doses de 60, 90 (dose inicial) e 120mg (dose máxima). Embora existam estudos que utilizaram intervalos prolongados para o OCTLAR (83,84), apenas a LAN-ATG tem liberação das agências reguladoras e previsão em bula para dose estendida (até 56 dias de intervalo para dose de 120 mg (77).

Quanto à eficácia terapêutica dos AS de primeira geração, a taxa de normalização das concentrações de GH e IGF-1 é variável, pois diversos fatores, tais como desenho do estudo, critério utilizado para definição de controle bioquímico, pré-seleção de pacientes, variabilidade de ensaios, entre outros, podem impactar na avaliação das taxas de resposta (85).

Estudos mais antigos sugeriam que a taxa de resposta com AS situava-se entre 50 e 70% (86-90). Conforme metanálise realizada por Freda *et al.* no ano de 2005, as taxas de normalização de GH e IGF-1 foram analisadas em separado e alcançaram, respectivamente, 57 e 67%. Porém, a maioria dos pacientes havia sido submetida ao tratamento adjuvante e tinha ocorrido pré-seleção com base na resposta à octreotida subcutânea em um elevado número de casos (91).

Vários outros trabalhos mais recentes, envolvendo OCT-LAR e LAN-ATG na prática diária, encontraram taxas de controle mais modestas, a maioria entre 20 e 40% (92-100). Contudo, a maioria desses estudos utilizou a combinação de GH e IGF-1 como parâmetro bioquímico e incluíram um número maior de pacientes em tratamento primário, o que pode repercutir na obtenção do controle da doença, pois já se demonstrou que a realização prévia de outros tratamentos pode elevar o percentual de normalização bioquímica com o uso adjuvante de AS (70-72,101-103). Provavelmente, esses aspectos influenciaram negativamente as taxas de controle e a estimativa atual reflete de forma mais real a eficácia desses agentes (85).

Quanto à redução tumoral, metanálise recente verificou que diminuição do volume tumoral maior do que 20% ocorre em 66% dos pacientes em uso de OCT-LAR, com redução média de 51% (104). Com o uso de LAN-ATG, espera-se decrescimento tumoral maior do que 20% em 63%, com redução média de 27% (105).

A pasireotida LAR, AS de segunda geração, pode ser uma opção para os pacientes resistentes ao uso de octreotida/lanreotida. Em virtude do seu maior potencial de ligação aos SSTR, em especial o SSTR5, apresenta maior eficácia no controle bioquímico e na redução tumoral em comparação aos fármacos de primeira geração, conforme já demonstrado em estudos multicêntricos envolvendo um grande número de pacientes (96,106). Todavia, ainda não foi formalmente aprovada para tratamento da acromegalia no Brasil.

Um ponto importante e que deve ser considerado, quanto ao uso dos AS, é o seu elevado custo, pois, via de regra, o tratamento é mantido por tempo indeterminado ou até que os efeitos plenos da radioterapia sejam alcançados (33,77).

1.6.2.2 Agonistas Dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos agem sobre receptores da dopamina tipos 1 e 2 expressos em somatotrofos normais e em células tumorais. O primeiro medicamento a ser utilizado foi a bromocriptina com efeitos pouco expressivos sobre a redução tumoral e a normalização do IGF-1, não sendo recomendada a sua utilização para tratamento da acromegalia (33,77).

Posteriormente, surgiu a cabergolina, a qual apresenta maior afinidade pelo receptor tipo 2 e perfil de ação mais prolongado, promove maior eficácia sobre o controle das concentrações de GH e IGF-1, além de melhor tolerância. Trata-se, portanto, do agonista dopaminérgico de escolha para utilização na acromegalia e pode ser usada em associação aos AS ou como terapia primária em casos selecionados (33,37,51).

Segundo metanálise realizada por Sandret *et al.*, dados relativos à monoterapia com cabergolina evidenciam que níveis de IGF-1 podem ser normalizados em cerca de 34% dos pacientes. Os melhores resultados ocorreram em pacientes com concentrações basais de IGF-1 até duas vezes o limite superior da normalidade (ULNV) e radioterapia prévia. A presença de hiperprolactinemia não foi preditora de controle hormonal (107).

Por sua vez, em pacientes cuja doença permanece ativa a despeito do uso de AS de longa ação, a adição de cabergolina pode propiciar taxas de normalização de IGF-1 em até 56% (107), beneficiando principalmente pacientes com IGF-1 até 2,2 vezes o ULNV (108-113). A dose mínima é de 1,5 mg/semana, podendo chegar a 3,5mg/semana (33).

1.6.2.3 Antagonista do Receptor de GH (Pegvisomanto)

O pegvisomanto é uma molécula modificada do GH recombinante humano e atua bloqueando a ligação do GH ao seu receptor, o que impede a ativação da cascata pós-receptor da tirosina quinase e a síntese de IGF-1. Pode ser utilizado tanto isoladamente como em associação com os SSA ou cabergolina e, por ter ação periférica, não possui efeito sobre a redução do volume tumoral (33,114-117).

Trata-se de um fármaco bastante efetivo no controle do IGF-1. Quando utilizado, as concentrações de GH deixam de ser um parâmetro em virtude da interferência do medicamento com os ensaios para GH e da ausência de ação sobre o tecido tumoral (118).

Em relação à sua eficácia, algumas séries demonstram normalização de IGF-1 em mais de 90% dos casos (119,120). Um grande estudo multicêntrico, não intervencionista, constatou normalização desse hormônio em uma proporção menor de pacientes (63%), talvez isso tenha ocorrido em decorrência do uso de doses relativamente baixas do medicamento (121). Ainda assim, o pegvisomanto é considerado o fármaco mais eficiente em controlar as concentrações IGF-1 (122).

O seu principal inconveniente é o elevado custo associado ao fato de que não promove redução tumoral. No Brasil, a prescrição dessa droga tem sido reservada para casos selecionados, especialmente para pacientes não responsivos à combinação de AS e cabergolina ou em casos de intolerância a esses medicamentos (33). O pegvisomanto encontra-se disponível para aplicação subcutânea em frascos-ampolas de 10, 15 e 20mg. A dose inicial é 10mg/dia e a dose máxima 30mg/dia. No geral, é bem tolerado, mas devem-se monitorizar as enzimas hepáticas e o comportamento do volume tumoral (33,51).

1.6.3 Radioterapia

A radioterapia é considerada como terceira linha de tratamento. Deve ser indicada somente nos casos cuja remissão da doença não foi obtida com cirurgia e/ou medicamentos, em virtude do longo período necessário para que promova controle bioquímico e das complicações a ela relacionadas, as quais consistem em hipopituitarismo, distúrbios visuais, isquemia ou necrose cerebral, disfunção neurocognitiva e carcinogênese cerebral secundária (33,37,51). Todavia, metanálise recente não verificou o aumento do risco de acidente vascular cerebral em pacientes irradiados (123).

Duas modalidades de radioterapia são disponíveis atualmente: a convencional e a estereotáxica, esta última pode ser fracionada ou em dose única (radiocirurgia). O controle da hipersecreção hormonal com a radioterapia convencional tem seu início nos primeiros dois anos, mas continua de forma lenta e gradual, muitas vezes incompleta, podendo continuar promovendo a redução dos níveis hormonais após 10 a 20 anos ou atingir um platô em torno de 20% dos níveis de GH pré-radioterapia, após cerca de 10 anos (124).

Em termos de obtenção de controle, uma revisão de 13 estudos, que analisou radioterapia convencional, observou que a taxa geral de normalização de IGF-1 entre os 560 pacientes avaliados foi em torno de 36%; quando se estratificou por um período de seguimento de 7 anos, a taxa de sucesso foi 29%; e após 10 anos, 39% (124). Estudos mais recentes também demonstram taxa de cura em torno de 40%

quando se considera a normalização de IGF-1 (125, 126). Outrossim, a radioterapia promove controle do crescimento tumoral em 90% dos pacientes e, em alguns casos, redução tumoral pode ocorrer (127).

O desenvolvimento da radioterapia estereotáxica trouxe novas esperanças quanto a essa modalidade terapêutica, especialmente quando se considera a radiocirurgia. Contudo, ainda não está bem estabelecida a superioridade dessa abordagem (124,128,129), embora o tempo para remissão bioquímica e a incidência de acidente vascular cerebral pareçam ser menores nesse tipo de radioterapia (123).

Em metanálise recente envolvendo 30 estudos e 2.464 pacientes, a radiocirurgia pareceu associada a uma melhor remissão bioquímica e menor risco de hipopituitarismo. Entretanto, a confiança em tal evidência é baixa devido à natureza não comparativa dos estudos, alta heterogeneidade e imprecisão (130).

De qualquer maneira, quando é feita a opção pelo tratamento radioterápico, deve-se dar preferência à modalidade estereotáxica, a menos que esta não esteja disponível. Em casos de grande remanescente tumoral e de muita proximidade com o quiasma óptico, esta opção também deve ser evitada (51,77).

1.6.4 Metas de Tratamento

Pacientes submetidos à cirurgia devem ser avaliados quanto à possibilidade de cura. Considera-se remissão da doença quando o IGF-1 encontra-se normal para a idade juntamente com a normalização das concentrações de GH no TOTG com 75g de glicose anidra (33,37).

O ponto de corte adotado no último consenso brasileiro recomenda nadir de GH < 0,4 µg/L no TOTG com 75g para considerar que o paciente está livre de doença (33). Entretanto, estudos prévios alertam para o fato de que níveis suprimidos de GH podem indicar deficiência deste hormônio após o tratamento da acromegalia (131). As últimas diretrizes americanas sugerem GH < 1,0 µg/L para definir controle e normalização do risco de mortalidade, enquanto consideram remissão cirúrgica com GH < 0,14 µg/L (51).

Para avaliação dos efeitos da radioterapia, deve-se considerar que o controle da secreção hormonal pode levar anos para ocorrer. Recomenda-se o acompanhamento continuado desses pacientes com monitoramento das concentrações de GH e IGF-1, assim como rastreamento de hipopituitarismo (33,51,66). Pode-se realizar o TOTG com 75g de glicose para avaliação de cura nesse contexto (66), embora as últimas diretrizes americanas recomendem seguimento somente com GH basal e IGF-1 após radioterapia (51).

Para pacientes em uso de medicamento (aqueles que não obtiveram critérios de cura com cirurgia e/ou radioterapia ou que estejam em tratamento medicamentoso primário), a meta consiste em GH basal $< 1,0 \mu\text{g/L}$ e IGF-1 dentro da normalidade para idade, tendo como finalidade a redução da morbimortalidade (33,51,66). É importante mencionar que a normalização de IGF-1 é o parâmetro mais confiável na avaliação da resposta ao tratamento medicamentoso (33,51) e não se deve realizar TOTG em pacientes usuários de AS em razão da possibilidade de discordância desse teste com os níveis de IGF-1 (132).

No geral, discordância nos resultados de GH e IGF-1 pode acontecer na avaliação diagnóstica, após a cirurgia ou radioterapia, ou na vigência do tratamento medicamentoso. A ocorrência de achados discrepantes pode em 25 a 30% casos. Nessa situação, a dosagem de IGF-1 é considerada a ferramenta mais consistente de avaliação, pois reflete a secreção integrada de GH e não apresenta flutuação circadiana (33,133,134).

1.7 ASPECTOS ECONÔMICOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS NA PERSPECTIVA DA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL

Entre as diversas opções de tratamento, a cirurgia é mais eficiente em termos econômicos, pois quando resolutive, não implica nos gastos permanentes que acompanham o tratamento medicamentoso de longo prazo.

Por sua vez, a terapia farmacológica é bastante onerosa e de uso contínuo, envolve a utilização de medicamento injetável, quando da opção por AS ou pegvisomanto, além do monitoramento regular por meio de exames e consultas frequentes.

A radioterapia convencional, apesar de não demandar grandes custos, vem caindo em desuso (135), visto que necessita de um longo período para controle da hipersecreção hormonal e acarreta graves efeitos colaterais (33,124). A radiocirurgia, a qual seria preferível em relação à modalidade convencional (51), não é disponibilizada na rede pública do Distrito Federal.

1.7.1 Histórico e Custos da Cirurgia Hipofisária no Distrito Federal

Entre as décadas de 1980 a 2000, a CTE era realizada no Hospital Universitário de Brasília (HUB), que preenchia os critérios para Centro de Excelência em Neuroendocrinologia, pois contava com equipe multidisciplinar especializada nas áreas de Endocrinologia, Neuropatologia, Neurroradiologia e Neurocirurgia. Tal Serviço realizava uma a duas cirurgias ao mês e as reuniões multidisciplinares eram semanais, oferecendo uma linha de cuidado integral ao paciente.

Na última década, o procedimento passou a ser realizado principalmente no Hospital de Base do Distrito Federal, o qual é referência para atendimento terciário em neurocirurgia no âmbito da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) e dispõe de especialistas habilitados em CTE.

Todavia, existe, atualmente, muita dificuldade para o agendamento do referido procedimento. Os pacientes têm permanecido na fila por muitos meses em virtude de motivos diversos relacionados à crise na saúde que vem afetando a capital federal.

Ao longo desse trabalho, procuramos registros acerca dos encargos referentes à realização de CTE no sistema público de saúde local. A Gerência de Custos em Saúde da SES-DF foi consultada e não havia estimativa oficial quanto aos custos relacionados ao procedimento.

1.7.2 Histórico e Custos do Tratamento Farmacológico para Acromegalia no Distrito Federal

O uso de octreotida LAR e cabergolina é regulamentado por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aprovado pela Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, com as regras de financiamento e execução regulamentadas pela Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013 (136). Desde a Portaria GM/MS nº 1.318/ 2002, esses medicamentos tornaram-se disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Anteriormente a esse período, havia disponibilidade de bromocriptina e de octreotida subcutânea, as quais foram incorporadas pelo Ministério da Saúde, respectivamente, nos anos de 1995 e 1996 (137).

Os atuais valores de aquisição dos referidos fármacos podem ser verificados pelo sistema informatizado da SES-DF para gestão de dados de estoque de medicamentos e materiais médico-hospitalares, o qual denomina-se Alphasinc, disponibilizado para uso na versão 1.70.

É possível constatar no referido sistema (consulta realizada em julho de 2017), que o frasco-ampola para uso mensal de octreotida LAR na dose 20mg custa R\$ 3.748,03, ao passo que a ampola de 30mg custa R\$5.107,78.

A LAN-ATG foi incorporada pelo Ministério da Saúde em 2012 (138,139), porém a última aquisição pela SES-DF ocorreu em janeiro de 2015 e consistiu na compra de ampolas de 90mg pelo valor unitário de R\$ 1.871,44. Esse medicamento oferece efeito terapêutico similar à OCT-LAR (140-143). Entretanto, apesar de ser uma alternativa farmacológica mais barata, não tem sido o análogo de somatostatina atualmente disponibilizado pela SES-DF.

Sobre os agonistas dopaminérgicos, um comprimido de cabergolina 0,5mg custa atualmente R\$ 11,38, conforme aquisição efetuada em abril de 2017. Um comprimido de bromocriptina 2,5mg custou R\$ 1,54 na última compra realizada em 2014, contudo, não mais se recomenda a utilização desse fármaco na acromegalia (33).

O uso do pegvisomanto ainda não é regulamentado, alguns pacientes têm obtido esse medicamento por via judicial. Todavia, existe registro de cotação de preço no Alphasinc, o qual exibe o valor unitário de R\$ 177,01 para a ampola de 10mg, cujo uso é diário. Não foram cotadas outras apresentações desse fármaco.

Diante dos dados mencionados, estima-se um relevante impacto dos custos diretos do tratamento da acromegalia no contexto do sistema público de saúde local. Outrossim, deve-se ponderar que os gastos englobam, ainda, a realização de exames, o tratamento de comorbidades e internações relacionadas à complicações da doença.

Entretanto, existem muito poucos dados brasileiros de avaliação econômica no tocante ao tratamento da acromegalia. Em nenhum dos trabalhos disponíveis, estudou-se o impacto orçamentário da realização de cirurgia hipofisária comparada a terapêutica farmacológica de longo prazo com AS.

1.8 ESTUDOS ECONÔMICOS EM SAÚDE

A segunda década do século XXI está sendo caracterizada pela preocupação com a sustentabilidade dos sistemas de saúde, cuja capacidade de manter benefícios em saúde ao longo do tempo é determinante para qualidade da atenção (144).

Embora não seja o único fator, a utilização de tecnologias¹ cada vez mais dispendiosas é apontada como uma das principais causadoras da elevação dos

¹ O termo “tecnologias em saúde” inclui medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e suporte, programas e protocolos assistenciais, através dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (144).

custos com saúde (144). O crescente conflito entre a necessidade de incorporação de novas tecnologias na atenção à saúde e a necessidade de adequar o uso das novas tecnologias a recursos financeiros limitados promoveu a construção aplicação de instrumentos de apoio à tomada de decisão por gestores de sistemas de saúde por todo o mundo (145-151).

As análises de impacto orçamentário (AIO) consistem em uma importante ferramenta nesse contexto e são capazes de estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova estratégia ou tecnologia em um dado sistema de saúde (147). Se adequadamente realizadas, podem predizer como a mudança na oferta de insumos ou serviços influenciará o custeio futuro de um problema de saúde (152).

Neste sentido, importantes esforços internacionais têm sido empreendidos com o intuito de produzir recomendações metodológicas para auxiliar na alocação de recursos financeiros e no planejamento orçamentário (147-151). No Brasil, o Ministério da Saúde publicou as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde em 2009, cuja reedição deu-se no ano de 2014. A primeira diretriz nacional com enfoque específico para as análises de impacto orçamentário foi publicada no ano de 2012 (146). No ano de 2014, o Ministério da Saúde lançou a primeira edição do Manual de Análise de Impacto Orçamentário para o Sistema de Saúde do Brasil (145).

O principal papel das AIO é a previsão da repercussão financeira global da adoção de determinada tecnologia. Isto é, estimando-se: o gasto atual com uma dada condição de saúde; a fração de indivíduos elegível para a nova terapia; e o grau de inserção dessa nova terapia após sua incorporação. A AIO provê ao tomador de decisão a quantia estimada que será despendida ao se optar pela introdução da tecnologia no sistema de saúde. Dessa forma, esse tipo de estudo se constitui em uma ferramenta bastante útil para os gestores do orçamento da saúde pública e suplementar, auxiliando a previsão orçamentária em um intervalo de tempo definido (145, 146).

É importante mencionar que existem outras modalidades de avaliação econômica, as quais consistem em análises comparativas que ponderam os custos dos recursos aplicados e das consequências obtidas em termos de saúde, conhecidas como avaliações econômicas totais ou completas, são elas: análises de custo-efetividade, de custo-minimização, de custo-utilidade e de custo-benefício (144). Esses tipos de análise apresentam fundamental importância quando se trata de avaliação econômica em saúde. Todavia, por não constituírem o escopo do presente trabalho, não serão pormenorizadas neste texto.

No âmbito do dispêndio com as doenças raras no Brasil, o Ministério da Saúde já desenvolveu e publicou Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para

tratamento de diversas patologias, entre elas, a acromegalia (153). Ao se ponderar que os custos dos tratamentos dessas doenças podem ser bastante elevados em decorrência da necessidade de dispensação de medicamentos excepcionais (154), estudos econômicos com o objetivo de promover a melhor utilização possível dos recursos públicos tornam-se essenciais para garantir a continuidade nas linhas de cuidado, especialmente em momentos de restrição orçamentária.

1.9 SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIG): POSSIBILIDADES DE APLICAÇÃO EM SAÚDE E NO ESTUDO DE DOENÇAS HIPOFISÁRIAS

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 (SIG). Por meio dessas ferramentas, é possível associar características epidemiológicas, clínicas e evolutivas de doenças a aspectos sócio-geográficos da região estudada (155).

1.9.1 Conceito

Os SIG 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 (155). No contexto da saúde, a aplicação dos SIG pode ser categorizada em duas principais áreas: epidemiologia e cuidados em saúde (156).

1.9.2 Utilização dos SIG em Epidemiologia

Os SIG têm sido bastante utilizados em estudos epidemiológicos (155). Permitem a avaliação de dados espaciais, permitem associar dados demográficos e ambientais, representando possíveis diferenças em vários estilos cartográficos (157). Constituem um excelente método para visualização e análise de dados epidemiológicos, revelando tendências, dependências e inter-relações (158).

O emprego dos SIG 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 (159-161), a qual pode inclusive ser diagramada em tempo real, como por exemplo, na vigência de surtos (157).

Em oncologia, o mapeamento do câncer fornece importantes informações quanto a variações geográficas de incidência, mortalidade, características do tumor, etiologia, rastreamento e tratamento. Além disso, as análises com SIG podem auxiliar na identificação de fatores causais, possibilitando prevenção primária (162).

No Brasil, podemos ressaltar a utilização dos SIG na área da Saúde com a publicação do Atlas de Saúde do Brasil em 2004 pelo Ministério da Saúde (163) e do Sistema de Informação Geográfica em Epidemiologia (SIGEPI) pela Fundação Nacional de Saúde em 2002 (164).

1.9.3 Utilização dos SIG na Avaliação da Oferta de Serviços em Saúde

Os SIG permitem uma maior compreensão quanto à organização espacial do sistema de saúde ao examinar sua relação com desfecho em saúde e acessibilidade, o que possibilita um melhor planejamento da oferta de serviços de saúde (165).

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 SIG 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 (166).

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

1.9.4 Utilização dos SIG em Endocrinologia e no Estudo de Doenças Hipofisárias

Poucos estudos empregaram os SIG para o estudo de doenças endócrinas. Na última década, alguns autores descreveram a aplicação dessa ferramenta 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 (167-169). A utilização desses sistemas para estudo de disruptores endócrinos também tem sido realizada (170-173).

Quanto às doenças hipofisárias, são escassos dados que avaliem sua distribuição espacial. O primeiro estudo que permitiu a aplicação dos SIG às características clínicas observadas em amostra de pacientes portadores de acromegalia foi publicado por nosso grupo de pesquisas no ano de 2015 (13) (Apêndice A).

Em 2016, o mesmo grupo publicou outro trabalho que avaliou a distribuição espacial de pacientes portadores adenomas hipofisários agressivos com o intuito de descrever aspectos epidemiológicos dessa subpopulação de pacientes (174).

O georreferenciamento por meio dos SIG é uma ferramenta ainda pouco explorada e que pode agregar novos conhecimentos quanto ao comportamento evolutivo dos somatotropinomas, podendo ser utilizado tanto na identificação de fatores ambientais que possam interferir no curso da doença, quanto na avaliação da oferta e da acessibilidade aos serviços de saúde, as quais podem ter influência na resposta ao tratamento.

2 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

A acromegalia é uma doença rara, crônica e debilitante que requer tratamento de longo prazo e envolve elevado custo para o sistema público de saúde. Apesar de bem instituídas as diferentes modalidades terapêuticas para o tratamento dessa patologia, são poucos os dados nacionais quanto ao seu comportamento evolutivo.

Em um país com grandes diferenças regionais como o Brasil, as diretrizes para o tratamento precisam estar adaptadas aos recursos locais. Nem sempre é possível dispor de neurocirurgião experiente, ocorre variabilidade na seleção e disponibilidade de medicamentos, assim como a radioterapia estereotáxica não é oferecida pelo SUS na grande maioria dos estados.

Nesse contexto, é importante ressaltar que pouco se sabe sobre os custos do tratamento da acromegalia no Brasil e sobre a influência de aspectos geográficos no comportamento evolutivo da doença, especialmente ao se considerar o acesso ao recebimento de medicamentos.

Essa pesquisa teve como objetivo principal descrever a evolução clínica dos pacientes portadores de acromegalia acompanhados na Unidade de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), centro de referência para o tratamento da doença no Distrito Federal, buscando identificar fatores preditivos para cura nos pacientes submetidos à cirurgia e os fatores associados a controle nos pacientes usuários de medicamentos.

Foram avaliados, também, os custos locais do sistema público de saúde com o tratamento da doença e a acessibilidade geográfica aos centros de dispensação de medicamentos.

A originalidade do presente estudo consiste na análise de dados brasileiros de longo prazo em uma grande coorte de pacientes, considerando a raridade dos somatotropinomas e a carência de dados epidemiológicos no Brasil; na análise de impacto orçamentário quanto à realização de cirurgia hipofisária transesfenoidal em comparação ao tratamento medicamentoso contínuo com análogos de somatostatina na perspectiva local da rede pública de saúde; na característica de ser o primeiro trabalho a estudar a relação entre desfechos clínicos na acromegalia e o acesso geográfico às farmácias ambulatoriais que dispensam medicamentos pelo SUS.

Esse estudo fornece importantes dados de utilidade pública, os quais poderão ser utilizados para melhor delinear a aplicação de recursos destinados ao tratamento da acromegalia no Distrito Federal. Ademais, fortalece a linha de pesquisa iniciada no mestrado e sua multidisciplinaridade em parceria com o Instituto de Geociências da Universidade de Brasília, além de trazer informações relevantes ao planejamento e dispensação de medicamentos de alto custo na região centro-oeste do Brasil.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o comportamento evolutivo dos pacientes portadores de acromegalia acompanhados na Unidade de Neuroendocrinologia do HUB em relação ao tratamento, os custos com a terapêutica e a acessibilidade geográfica à dispensação de medicamentos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os principais desfechos clínicos relacionados ao tratamento nos pacientes portadores de acromegalia acompanhados no HUB, assim como a influência de parâmetros demográficos e clínicos em relação à ocorrência de cura e controle hormonal.
- Realizar um estudo de impacto orçamentário concernente à realização de cirurgia hipofisária transesfenoidal em comparação ao tratamento de longo prazo com análogos de somatostatina na perspectiva do sistema público de saúde do Distrito Federal.
- Realizar uma análise espacial com os pacientes submetidos ao tratamento farmacológico quanto à distância do domicílio aos centros de dispensação de medicamentos e avaliar se a acessibilidade geográfica impactou no controle hormonal.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado na Unidade de Neuroendocrinologia do HUB, principal centro de referência para tratamento da acromegalia no Distrito Federal.

4.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA DE PACIENTES

Os pacientes foram selecionados e recrutados a partir de registro eletrônico próprio da Unidade de Neuroendocrinologia do HUB (Access, Microsoft, Bellevue, WA), em programa desenvolvido localmente para armazenar dados relacionados ao diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doença hipofisária.

As informações referentes ao diagnóstico e seguimento dos pacientes também ficam registradas rotineiramente em prontuário físico, os quais são mantidos sob a guarda do Setor de Arquivo do HUB. Quando houve necessidade, esses registros foram consultados para atualização do prontuário eletrônico.

4.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes de ambos os sexos, em qualquer faixa etária, com diagnóstico estabelecido de acromegalia e que tenham realizado seguimento clínico na Unidade de Neuroendocrinologia do HUB, no período compreendido entre janeiro de 1980 e março de 2015.

4.2.2 Critério de Exclusão

- Pacientes com registro insuficiente quanto aos dados de diagnóstico e seguimento.

4.3 TIPO DO ESTUDO

O presente trabalho apresentou três vertentes: uma análise clínica de cunho retrospectivo, uma análise de impacto orçamentário e uma análise espacial com SIG.

4.3.1 Análise Clínica

Tratou-se de uma análise observacional e retrospectiva, na qual foram realizadas duas abordagens: uma com enfoque transversal e outra com caráter longitudinal. A análise transversal fundamentou-se na avaliação dos principais desfechos clínicos à época da última avaliação ambulatorial durante o seguimento clínico registrado em prontuário.

Por sua vez, a coleta de dados longitudinal consistiu no acompanhamento das concentrações de IGF-1 entre os pacientes que tivessem realizado tratamento farmacológico de longo prazo.

4.3.2 Análise de Impacto Orçamentário

Foram pesquisados, no âmbito do Distrito Federal, os custos de uma cirurgia hipofisária sob a perspectiva local do SUS e os encargos com o uso de AS por meio da rede pública. Foi realizada uma análise de impacto orçamentário a partir dos dados obtidos.

4.3.3 Análise Espacial

O SIG ArcGIS foi utilizado para a realização de uma análise espacial de proximidade. A obtenção de controle hormonal foi avaliada em relação às distâncias entre domicílios de cada paciente e as respectivas farmácias de dispensação de medicamento.

4.4 VARIÁVEIS CLÍNICAS SELECIONADAS PARA ESTUDO

4.4.1 Dados Gerais Quanto ao Diagnóstico e Seguimento Utilizados na Análise Transversal

As principais características demográficas e clínicas ao diagnóstico foram selecionadas para estudo e consistiram em: identificação, endereço, idade, sexo, sinais e sintomas ao diagnóstico, presença de comorbidades (hipertensão e diabetes), tempo do início dos sintomas ao diagnóstico, concentrações basais de GH, IGF-1, prolactina e nadir de GH no teste oral de tolerância à glicose, além de dados radiológicos (maior diâmetro tumoral e presença de invasão).

Os dados de seguimento clínico consistiram na presença ou não de cura/controle² na última consulta ambulatorial disponível, na identificação da modalidade terapêutica empregada e na ocorrência de hipopituitarismo.

Os pacientes submetidos à cirurgia também foram estratificados quanto ao número de intervenções realizadas: cada procedimento cirúrgico foi considerado como uma intervenção em separado; a realização de radioterapia e o uso de medicamentos foram, cada um, considerados como uma intervenção. Em relação ao tratamento farmacológico para a acromegalia, o tipo de medicamento utilizado na última consulta foi identificado.

4.4.2 Dados relativos ao acompanhamento longitudinal com dosagens de IGF-1 entre os pacientes usuários de medicamentos no longo prazo

Os valores de IGF-1 durante o acompanhamento em pacientes submetidos ao tratamento medicamentoso, isolado ou associado a outras modalidades terapêuticas, foram avaliados em intervalos de tempo previamente estabelecidos: após um ano, após dois anos, e sistematicamente a cada dois anos até o intervalo máximo de 10 anos.

Foram incluídos nessa análise pacientes com uso regular de medicamentos por pelo menos um ano. Considerou-se o intervalo máximo de 10 anos para o acompanhamento dos valores de IGF-1 nos pacientes em terapia farmacológica

² Para definição de cura entre os pacientes submetidos à cirurgia associada ou não à radioterapia, considerou-se, até o ano de 2009, a supressão do GH para $< 1 \mu\text{g/L}$ no TOTG associado a um IGF-1 normal. A partir de 2010, por ocasião da publicação do consenso internacional de Paris, considerou-se como cura a presença de supressão do GH para níveis inferiores a $0,4 \mu\text{g/L}$ no TOTG associado a um IGF-1 normal. Definiu-se como controle, em pacientes usuários de medicamentos, concentrações de IGF-1 até 20% acima do limite superior da normalidade (ULNV).

porque somente em 2002 o uso de OCT-LAR foi disponibilizado pelo SUS e muito poucos pacientes estavam em uso de AS por mais de uma década.

4.5 DESFECHOS CLÍNICOS AVALIADOS

Os principais desfechos avaliados consistiram na obtenção de cura, controle hormonal ou presença de doença ativa durante a última avaliação clínica disponível em prontuário. Verificou-se a ocorrência de cura por variáveis demográficas, variáveis clínicas ao diagnóstico e número de intervenções.

Para a definição de cura, a partir de 2010, considerou-se a obtenção de GH no TOTG com 75g de glicose < 0,4 ng/mL associado a IGF-1 normal para a idade. Até 2009, considerava-se cura a obtenção de GH no TOTG com 75g ou 100g de glicose < 1,0 ng/mL associado a IGF-1 normal para idade e sexo.

Avaliou-se a obtenção de controle bioquímico, entre os pacientes em tratamento farmacológico isolado ou associado a outras modalidades terapêuticas, ao se considerar a manutenção dos níveis de IGF-1 até 120% acima do limite superior da normalidade (*Upper Limit Normal Variation* - ULNV), nos intervalos de tempo previamente estabelecidos: após um ano, após dois anos, e sistematicamente a cada dois anos até o intervalo máximo de 10 anos.

No grupo em tratamento medicamentoso foram, ainda, analisadas: a influência de fatores demográficos e clínicos na obtenção do controle hormonal e a ocorrência de hipopituitarismo nos pacientes submetidos à terapia farmacológica primária *versus* adjuvante.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as variáveis quantitativas foi empregado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar se as mesmas apresentavam distribuição gaussiana. Para aquelas que apresentavam distribuição gaussiana, os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão e empregou-se o teste t de Student ou ANOVA com comparações múltiplas pelo teste de Tukey. Para aquelas que não apresentavam distribuição gaussiana, os resultados foram expressos em mediana \pm intervalo inter-quartil e empregou-se o teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Por outro lado, para as variáveis qualitativas os resultados foram expressos em frequência (%) e empregou-se o teste ao qui-quadrado de Pearson. O nível de significância foi fixado em p-valor < 0,05.

Empregou-se um modelo multivariado e razões de prevalência com intervalo de 95 % foram calculadas para se analisar a intensidade da associação entre variáveis demográficas e clínicas e a ocorrência de cura. Neste modelo, após análise bruta inicial, as variáveis com associação $p < 0.25$ com a ocorrência de cura foram incluídas e na sequência ajustadas (175). A análise multivariada foi conduzida empregando-se uma regressão de Poisson com variância robusta (log-linear). Usou-se a regressão de Poisson porque ela fornece uma melhor estimativa das razões de prevalência, que por sua vez representam de forma mais significativas as medidas de efeito para estudos transversais (176). Mudanças longitudinais entre os grupos foram testadas empregando-se um modelo de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas ajustadas pelas medidas do basal. O foco principal da análise foi à mudança do ULNV de IGF-1 ao longo do período de seguimento em relação ao basal. A correção de Bonferroni foi utilizada para se ajustar as comparações entre os três grupos. Considerou-se significativo o valor de $p < 0,05$. As análises foram realizadas por meio do programa SAS 9.4.

4.7 ESTUDO ECONÔMICO

4.7.1 Modelagem

Com auxílio do software Microsoft Excel®, foi construído um modelo dinâmico de impacto orçamentário em um horizonte temporal de 3 anos, conforme recomendação das diretrizes metodológicas de estudos de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (145).

4.7.2 População

A partir do acompanhamento da coorte de pacientes realizada na análise clínica retrospectiva, considerou-se o ano de 2014 para estimar o total de pacientes que estaria em uso de AS no ano de 2018. A partir do mesmo banco de dados, estimou-se a inclusão de 6 novos casos por ano. A previsão de pacientes no início do modelo e a inserção de novos pacientes fundamentou-se na taxa anual de início de tratamento com AS, considerando a média histórica dos últimos 10 anos (2005 a 2014).

4.7.3 Cenários

Definiu-se como cenário de referência a situação em que todos os pacientes fossem mantidos em tratamento medicamentoso com OCT-LAR, AS atualmente disponibilizado pela SES-DF.

O cenário alternativo foi delineado com base em diferentes possibilidades de cobertura da cirurgia: mínima (até uma cirurgia por mês); média (até duas cirurgias por mês) e máxima (até quatro cirurgias por mês).

Assim, o caso base desta análise considerou a cobertura média com a cirurgia (24 cirurgias por ano), a estimativa média de efetividade da cirurgia, os custos com a cirurgia e com o uso de OCT-LAR.

4.7.4 Estimativas do Modelo

4.7.4.1 Efetividade da Cirurgia

A taxa de cura esperada foi obtida a partir de revisão da literatura (67, 69,177-199), a qual estima uma perspectiva de resolução da doença entre 40 e 70% dos pacientes submetidos à cirurgia. Esse seria um cenário possível se o procedimento fosse realizado por equipe fixa e experiente, na presença de condições técnicas adequadas.

4.7.4.2 Estimativa de Custos com a Cirurgia Transesfenoidal por Via Endoscópica

Utilizou-se técnica a mista de macro e microcusteio (200-202) para estimar os custos de uma cirurgia transesfenoidal por via endoscópica no contexto da SES-DF. Por meio de consulta a especialistas e outros profissionais da saúde, foram identificados, mensurados e valorados os custos com sala de centro cirúrgico, medicamentos e materiais utilizados no centro cirúrgico, honorários médicos e de auxiliares, utilização de Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME), diárias em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) e Enfermaria, além do custo médio com manutenção de equipamentos.

Parte desses custos pôde ser disponibilizada pela Gerência de Custos em Saúde da SES-DF através de macrocusteio. Contudo, como o referido núcleo foi apenas

recentemente implantado e ainda não consegue aferir valores específicos por procedimento, houve necessidade de estimar alguns componentes dos custos por microcusteio, o qual consistiu no levantamento direto de cada item pendente e consulta ao Alphalinc, sistema informatizado da SES-DF para gestão de dados de estoque de medicamentos e materiais médico-hospitalares.

4.7.4.2.1 Custos Disponibilizados pela Gerência de Custos em Saúde da SES-DF

A Gerência de Custos disponibilizou os encargos com sala de centro cirúrgico, custo médio com manutenção de equipamentos, honorários médicos e de auxiliares, considerando-se uma cirurgia de seis horas de duração. Valores atuais quanto a diárias de UTI e Enfermaria também foram informados.

A SES-DF participa do Programa Nacional de Gestão de Custos – PNGC, do Ministério da Saúde, cuja metodologia baseia-se no Custeio por Absorção, aquele que faz debitar ao custo dos produtos todos os custos da área de fabricação, sejam eles definidos como diretos ou indiretos, fixos ou variáveis, de estrutura ou operacionais (203). A metodologia adotada, compreende 05 (cinco) grupos de gastos: Pessoal, Serviços de Terceiros, Material de Consumo, Despesas Gerais e Depreciação (este último ainda não é trabalhado).

O grupo Pessoal são os gastos com os recursos humanos – servidores efetivos, contratos temporários e residentes. Os Serviços de Terceiros representam os contratos de vigilância, limpeza, alimentação, recepção, manutenção de equipamentos, entre outros. O grupo Material de Consumo compreende os medicamentos, materiais médico hospitalares, laboratoriais e de consumo. As Despesas Gerais representam os gastos com água e esgoto, energia elétrica e telefonia. A ferramenta utilizada na apuração de custos é o Sistema de Apuração e Gestão de Custos dos Sistema Único de Saúde – APURASUS, desenvolvido pelo Ministério da Saúde. O sistema é alimentado nas unidades de saúde e apresenta relatórios gerenciais diversos.

Em resposta à solicitação desta pesquisa por meio de Lei de Acesso à Informação, esclareceu-se que pelo método utilizado atualmente, o APURASUS, não seria possível realizar o levantamento direto do custo por procedimento. Os dados atualmente disponibilizados pela Gerência seriam capazes de prover somente informações quanto aos dados supramencionados no início desta seção (Apêndice B).

4.7.4.2.2 Custos com Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME)

Para definição do material especializado em neurocirurgia, três neurocirurgiões com experiência na realização de CTE foram consultados quantos aos itens de OPME que julgavam necessários à realização do mencionado procedimento em condições adequadas. Os itens listados foram comparados e selecionou-se para microcusteio aqueles que houvessem sido referidos pela maioria (Apêndice C).

No geral, houve concordância entre os três profissionais, alguns itens foram listados de forma isolada, o que corresponde à preferência ou experiência de cada especialista. Após definida a lista, foi realizada consulta ao Alphasinc no mês de julho de 2017 e registrados os valores referentes à última compra. Quando não havia registro de material no sistema eletrônico da SES-DF, o que ocorreu em somente um item, procedeu-se à consulta de preço com fornecedor.

4.7.4.2.3 Custos com Medicamentos e Materiais Utilizados no Centro Cirúrgico

Medicamentos e materiais necessários à realização da cirurgia foram listados com ajuda de um anestesista. Procurou-se contemplar itens que geralmente são utilizados nesse tipo de procedimento. Posteriormente, cada item foi consultado em separado no Alphasinc durante os meses de abril e maio de 2017 (Apêndice D).

4.7.4.2.4 Custos com Depreciação de Equipamentos

A depreciação dos equipamentos comumente manuseados pelos neurocirurgiões e pelo anestesista não foi calculada por um método formal. Contudo, com o intuito de minimizar essa limitação, foi considerado o cálculo com manutenção de equipamentos. Essa estratégia foi considerada robusta dado o caráter permanente desse tipo de aparelho.

4.7.4.3 Estimativa do Custo Anual com Octreotida LAR e Considerações Sobre a Escolha do Cenário de Referência

Por meio de consulta ao Alphalinc foi obtido o valor mais recente para aquisição de OCT-LAR, O atualmente disponibilizado pela SES-DF. Optou-se por considerar a apresentação de 30mg por ser essa a dose mais comumente utilizada. Para estimativa do custo anual presumiu-se o uso de 12 ampolas, o qual resultou em R\$ 61.293,36. Em janeiro de 2015 a ampola de LAN-ATG 90 mg custou à SES-DF R\$ 1.871,44. Essa foi a data da última compra. O referido valor unitário resultaria no custo de R\$ 22.457,58 por ano. Todavia, não havia precificação para a dose de 120mg. Também não foi possível estimar por meio de consulta ao Alphalinc qual seria o custo atual desse medicamento. Se observados os valores de aquisição de AS no parecer da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em 2012, verifica-se uma tendência de elevação no preço dessa classe de fármaco.

Sobre o pegvisomanto na apresentação de 10mg, consta cotação no Alphalinc em abril de 2017 no valor de R\$ 177,01. Isso resultaria no custo anual de R\$ 64.608,65 para a utilização diária dessa dose e não havia disponibilidade do valor de compra para outras apresentações do medicamento. Entretanto, é comum a prescrição de doses maiores, especialmente se considerada a monoterapia (77, 116, 122). Outro ponto importante é que ainda não há padronização desse fármaco no último PCDT e o mesmo não é disponibilizado pela rede pública de saúde.

Um comprimido de cabergolina 0,5mg custou na última compra R\$ 11,38. Os pacientes utilizam costumeiramente entre quatro e sete comprimidos por semana, o que gera um dispêndio anual que varia entre R\$ 2.367,04 e R\$ 4.153,70, ao se considerar o uso diário para esse último valor.

Em virtude das incertezas e variações mencionadas, estabeleceu-se como cenário de referência a utilização do AS atualmente disponibilizado pela SES-DF, qual seja a OCT-LAR, pois esta é a realidade local atual, uma vez que praticamente todos os pacientes em tratamento medicamentoso fazem em uso desse fármaco e as AIO consideram um horizonte curto de tempo. Ressalta-se que se optou pela retirada da cabergolina do modelo por esta apresentar custo muito inferior em relação às outras opções de tratamento e menor uso, conforme verificou-se após a realização da análise clínica retrospectiva apresentada nos resultados.

4.7.5 Análises de sensibilidade

Com as variações das principais estimativas incluídas no modelo, foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas (análise em tornado) e probabilísticas (simulações de Monte Carlo). As variações consideraram os dados identificados na literatura e fontes de dados. Conforme recomendado por diretrizes metodológicas (144), quando não identificadas as variações, foi incluída uma variação arbitrária de $\pm 20\%$.

A análise em tornado considerou os impactos dos valores mínimos e máximos de cada variável em relação ao caso base. A análise probabilística considerou simulações com valores randômicos em uma distribuição uniforme da faixa de valores possíveis de cada variável.

4.8 APLICAÇÃO DOS SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIG)

Foram analisados espacialmente os dados dos pacientes utilizando o SIG ArcGIS com as extensões de Análise Espacial e Análise Geoestatística (Spatial Analyst e Geostatistical Analyst).

Esse sistema permite a realização de georreferenciamento, que consiste em tornar coordenadas conhecidas num dado sistema de referência, possibilitando representações cartográficas específicas. Neste trabalho, os endereços dos pacientes e os locais de dispensação de medicamentos foram georreferenciados em relação ao mapa do Distrito Federal e as unidades de análise foram as regiões administrativas do mesmo. Dois mapas foram elaborados para representar os pacientes procedentes de outras unidades da federação.

O georreferenciamento foi realizado de modo a determinar as coordenadas de latitude e longitude de acordo com o endereço de cada paciente incluído. O mesmo procedimento foi adotado em relação aos centros de distribuição de medicamentos.

Para garantir a proteção da privacidade dos indivíduos e para evitar distorções nos dados, a escala escolhida para mapas foi de 1: 300.000 e não foram exibidos geocódigos (latitude e longitude). Dessa forma, cada ponto que representa a residência de um indivíduo inclui uma área maior, a qual abrange pelo menos 15.000 pessoas. Assim, os mapas foram gerados dispondo residências em uma grade não divulgada, utilizando uma escala adequada que não evidencia ruas ou domicílios individuais, preservando, deste modo, a confidencialidade de cada paciente.

Após a realização do georreferenciamento, avaliou-se a influência da distância entre o domicílio de cada paciente até o respectivo centro de distribuição de medicamento sobre o controle hormonal.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki, a partir de banco de dados previamente aprovado na Plataforma Brasil sob o nº CAAE 19810813.0.1001.0030, em concordância com parecer do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde (Apêndice E). Para inclusão no banco de dados, os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA ESTUDADA

Foram incluídos 111 pacientes com diagnóstico de acromegalia e dados consistentes de seguimento, os quais tivessem sido acompanhados entre janeiro de 1980 e março de 2015. As principais características da população estudada encontram-se apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Principais características ao diagnóstico.

Sexo	
Feminino n (%)	49 (44,1)
Masculino n (%)	62 (55,9)
Idade (anos)*	42,3 ± 13,4
Atraso no diagnóstico (anos)*	5,5 ± 3,6
ULNV (%) IGF-1*	260,4±119,4
GH basal (ng/mL)#	14,7 ± 31,0
Nadir de GH (ng/mL)#	8,8 ± 33,9
Prolactina (ng/mL)#	14,0 ± 21,3
Diâmetro tumoral (mm)*	20,5 ± 12,2
Tempo de seguimento (anos)*	8,9 ± 6,4

ULNV(%) – Upper Limit Normal Variation (%): Percentual acima do limite superior da normalidade para o IGF-1

* Valores expressos em média ± desvio-padrão

Valores expressos em mediana ± intervalo interquartil

O número de homens foi discretamente maior que o número de mulheres. Estas apresentaram maior idade: 46,5 (±13,7) anos em comparação aos homens 38,9 (±12,2) anos ($p = 0,0026$).

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico, por sua vez, foi semelhante entre homens 5,3 (±3,4) anos e mulheres 5,7 (±3,8) anos ($p = 0,4895$). Dados relativos ao tamanho tumoral inicial foram obtidos em 90 pacientes, deste total, cerca de 84% ($n = 76$) apresentavam macroadenoma ao diagnóstico. Informações quanto à invasão no primeiro exame de imagem estavam disponíveis em 86 casos, a qual esteve presente em 55% ($n = 47$).

Entre os sintomas ao diagnóstico, o aumento de partes moles foi a queixa mais frequente (88%), seguido de cefaleia (70%), artralgia (67%), sudorese (54%), diminuição da libido (45%), alterações visuais (40%) e galactorrêia (11%).

No tocante às principais comorbidades ao diagnóstico, hipertensão arterial esteve presente em 54% dos pacientes e diabetes mellitus em 29%. Houve associação entre a ocorrência de ambas as patologias ($p = 0,0019$).

5.2 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AOS PRINCIPAIS DESFECHOS CLÍNICOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO

A coorte foi submetida a diferentes combinações de tratamento, cujas especificações encontram-se apresentadas na Tabela 2. A avaliação geral da atividade de doença revelou que, no momento da última consulta registrada, 25,2% ($n = 29$) dos pacientes estavam curados, 40,6% ($n = 44$) com doença controlada e 34,2% ($n = 38$) com doença ativa. O tempo médio de seguimento foi de aproximadamente 9 anos, considerando todos os pacientes (Tabela 1).

Tabela 2 – Controle bioquímico dos pacientes quanto à modalidade terapêutica empregada.

Tipo de tratamento	Coorte Geral	Cura	Controle	Doença Ativa
	Número de pacientes (n)			
<u>Cirurgia (Grupo Cx)</u>	48	18	16	14
* Subgrupo em uso medicamentos no longo prazo	27	-	16	11
* Subgrupo em acompanhamento irregular #	3	-	-	3
<u>Cirurgia + Radioterapia (Grupo Cx/RT)</u>	30	11	13	6
* Subgrupo em uso de medicamentos no longo prazo	16	-	13	3
* Subgrupo em acompanhamento irregular #	3	-	-	3
<i>Subtotal (Grupo Cx + Grupo Cx/RT)</i>	78	29	29	20
<u>Tratamento medicamentoso primário</u>	33	-	15	18
<i>Subtotal de pacientes em uso de medicamentos</i>	76	-	44	38
<u>TOTAL</u>	111	29 (25,2%)	44 (40,6%)	38 (34,2%)

Considerados não usuários de medicamentos por realizarem acompanhamento inadequado.

Entre os 78 pacientes submetidos a pelo menos uma cirurgia, cerca de 37,2% (n = 29) estavam curados. Entretanto, parte desses pacientes havia sido submetida, também, à radioterapia.

Considerando o alcance de cura após a cirurgia, sem a necessidade de tratamento complementar com radioterapia e/ou medicamentos no longo prazo, aproximadamente 23% (n = 18) obtiveram remissão definitiva.

Entre os casos selecionados para radioterapia (n = 30), aproximadamente 36,7% (n = 11) estavam curados após um período médio de $13,7 \pm 6,1$ anos. Em sua quase totalidade, os pacientes foram submetidos à radioterapia convencional. Com o passar do tempo, houve uma redução no encaminhamento de pacientes para essa modalidade de tratamento. Na última década, somente três pacientes foram irradiados.

Quanto ao tratamento farmacológico, verificou-se a presença de níveis aceitáveis de IGF-1 em torno de 58% (n = 44) dos pacientes usuários de medicamento (n = 76), após um período médio de $5,8 \pm 3,8$ anos, a análise mais detalhada deste segmento será demonstrada em seções subsequentes.

5.3 AVALIAÇÃO DOS FATORES PREDITORES DE CURA ENTRE OS PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA

Foram avaliadas diversas características demográficas e clínicas entre os 78 pacientes submetidos à cirurgia (Tabela 3). Entre elas, a idade ao diagnóstico e o número de intervenções apresentaram associação significativa com a ocorrência de cura. Para cada aumento de um ano na idade ao diagnóstico, a prevalência de cura cresce em 3 % (RP = 1,03, p = 0,0196). A cura também mostrou-se 4,24 vezes maior em pacientes que sofreram somente uma intervenção (RP = 4,24, p < 0,0001), quando comparados àqueles que foram submetidos a mais de uma intervenção.

Tabela 3 - Razão de prevalência bruta e ajustada para ocorrência de cura por variáveis demográficas e clínicas selecionadas.

	Razão de Prevalência - RP (IC 95 %) #			
	Bruta	p-valor	Ajustada ^a	p-valor
Sexo		0,1885		
Masculino	1	-		
Feminino	1,46 (0,83 – 2,58)	0,1885		
Idade no Diagnóstico	1,02 (1,00 – 1,04)	0,0661	1,03 (1,01 – 1,06)	0,0196
GH Basal	0,99 (0,98 – 1,00)	0,0960		
Nadir de GH	0,98 (0,96 – 1,00)	0,0915		
PRL Basal	1,00 (1,00 – 1,00)	0,4168		
Diâmetro		0,4574		
< 10	1,39 (0,58 – 3,35)	0,4574		
≥ 10	1			
Número de Intervenções		< 0,0001		< 0,0001
Até 1	3,48 (2,23 – 5,43)	< 0,0001	4,24 (2,33 – 7,70)	< 0,0001
Mais de 1	1		1	
Invasão		0,0023		
Não	3,18 (1,51 – 6,70)	0,0023		
Sim	1			

Foi utilizado um modelo multivariado e razões de prevalência com intervalo de 95% foram calculadas para se analisar a intensidade da associação entre variáveis demográficas e clínicas e a ocorrência de cura. Após análise bruta inicial, a análise multivariada foi conduzida empregando-se uma regressão de Poisson com variância robusta (log-linear).

^a Análise ajustada para idade no diagnóstico e número de intervenções.

5.4 AVALIAÇÃO DO CONTROLE DOS NÍVEIS DE IGF-1 NOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A partir da coorte geral (n = 111), observou-se que 88 pacientes foram submetidos ao tratamento medicamentoso em algum momento da evolução clínica. Quanto à última avaliação ambulatorial disponível de cada paciente, havia 76 em uso regular de medicamentos (68% da amostra), os quais foram todos incluídos nesta subanálise.

Todos os pacientes excluídos ($n = 12$) apresentaram critérios de cura no decorrer do seguimento: seis tinham sido submetidos à cirurgia associada à radioterapia e evoluído para cura; quatro tinham usado medicação pré-operatória e curado após cirurgia; e dois tinham sido tratados com medicação após a cirurgia, mas durante o acompanhamento verificou-se que preenchiam critérios de cura.

Seis pacientes faziam acompanhamento irregular a despeito da doença ativa e da indicação de tratamento farmacológico, todavia, foram considerados não usuários de medicamento por falta de aderência à prescrição.

Entre os pacientes em tratamento farmacológico ($n = 76$), verificou-se que 34 estavam em uso somente de AS; um total de 37 em uso de AS e cabergolina; dois em uso de pegvisomanto associado a AS; dois em uso de pegvisomanto associado a AS e cabergolina; e um paciente em uso exclusivo de cabergolina.

Cerca de 58% ($n = 44$) dos pacientes em tratamento medicamentoso apresentavam concentrações adequadas de IGF-1 à época da última avaliação. Quando se estratificou este segmento quanto à realização de cirurgia associada ou não à radioterapia, constatou-se que o percentual de pacientes controlados foi maior no grupo submetido à terapia adjuvante em comparação aos pacientes em tratamento medicamentoso primário, respectivamente 67% e 45% ($p = 0,0394$).

O percentual de controle não variou em função da idade ($p = 0,5981$), conforme pode ser observado na Figura 3.

Os valores de IGF1 pré-tratamento acima do ULNV foram significativamente maiores no grupo em tratamento primário quando em comparação com o grupo submetido à cirurgia, radioterapia e uso de medicamentos (Tabela 4).

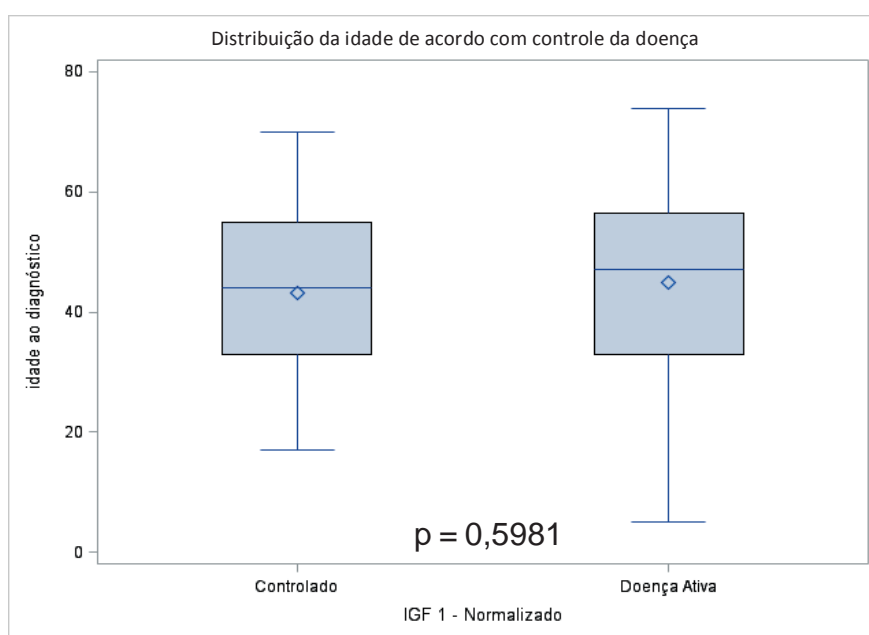


Figura 3 – Gráfico que evidencia a comparação entre doença ativa e controlada de acordo com a idade.

Tabela 4 – Diferenças quanto aos valores IGF-1 pré-tratamento acima do ULNV.

Variáveis	Grupo			p-valor*
	Cirurgia e Medicamentos	Cirurgia, Medicamentos e Radioterapia	Tratamento Primário	
ULNV (%) IGF-1 Pré-tratamento	254,9±26,8	191,3±16,3	301,0±24,7	0,0134

ULNV(%) – Upper Limit Normal Variation (%): Percentual acima do limite superior da normalidade para o IGF-1.

* p-valor calculado pelo teste ANOVA.

O teste de comparações múltiplas de Tukey evidenciou que a diferença consistiu entre os valores de IGF-1 pré-tratamento no grupo em tratamento primário *versus* terapia multimodal com cirurgia, radioterapia e medicamentos (p = 0,0098).

5.5 AVALIAÇÃO DAS MUDANÇAS LONGITUDINAIS DE IGF-1 NOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Os valores de IGF-1 durante o acompanhamento em pacientes submetidos ao tratamento medicamentoso, isolado ou associado a outras modalidades terapêuticas, foram avaliados em intervalos de tempo previamente estabelecidos: após um ano, após dois anos, e sistematicamente a cada dois anos até o intervalo máximo de 10 anos.

Os valores percentuais médios acima do ULNV de IGF-1 apresentaram redução significativa em relação ao basal em todos os grupos avaliados (pacientes submetidos à cirurgia e tratamento medicamentoso; pacientes tratados com cirurgia, radioterapia e medicamento; e pacientes submetidos ao uso exclusivo de farmacoterapia). Essa diminuição se deu em todos períodos considerados (após 1, 2, 4, 6, 8 e 10 anos) (Tabela 5).

Tabela 5 – Mudanças nos valores de IGF-1 ao longo de 10 anos de acompanhamento.

Variáveis	Grupo*			p-valor#
	Cirurgia e Medicamentos	Cirurgia, Medicamentos e RT	Tratamento Primário	
(%) Acima do ULNV				0,7801
Basal	254,9±26,8	191,3±16,3	301,0±24,7	
Após 1 ano	-107,6±20,8 ^a	-102,4±24,7 ^a	-92,6±17,6 ^a	
Após 2 anos	-149,3±24,0 ^a	-133,8±25,4 ^a	-97,9±18,7 ^a	
Após 4 anos	-151,7±19,0 ^a	-145,4±19,4 ^a	-93,8±16,0 ^a	
Após 6 anos	-153,0±19,5 ^a	-152,2±16,8 ^a	-126,2±16,7 ^a	
Após 8 anos	-138,0±15,8 ^a	-158,3±13,6 ^a	-119,7±13,9 ^a	
Após 10 anos	-147,5±20,7 ^a	-154,3±20,2 ^a	-103,3±34,9 ^b	

* Valores expressos em média ± erro padrão.

p-valor entre grupos das mudanças em relação ao basal foi calculado utilizando-se um modelo de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas.

^a p < 0,001 para comparação dos valores médios no tempo de seguimento estabelecido com o valor médio no basal dentro do mesmo grupo (o cálculo foi realizado utilizando-se um modelo de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas).

^b p < 0,01 para comparação dos valores médios no tempo de seguimento estabelecido com o valor médio no basal dentro do mesmo grupo (o cálculo foi realizado utilizando-se um modelo de efeitos mistos de análise de variância para medidas repetidas).

Nos três grupos, houve redução significativa ao final do primeiro ano de tratamento medicamentoso e uma tendência de estabilidade ao longo do tempo a partir do segundo ano de seguimento (Figura 4). Nenhuma diferença significativa foi observada entre os três grupos, para as mudanças em relação ao basal, ao longo do período de 10 anos em uso de medicação (p = 0,7801).

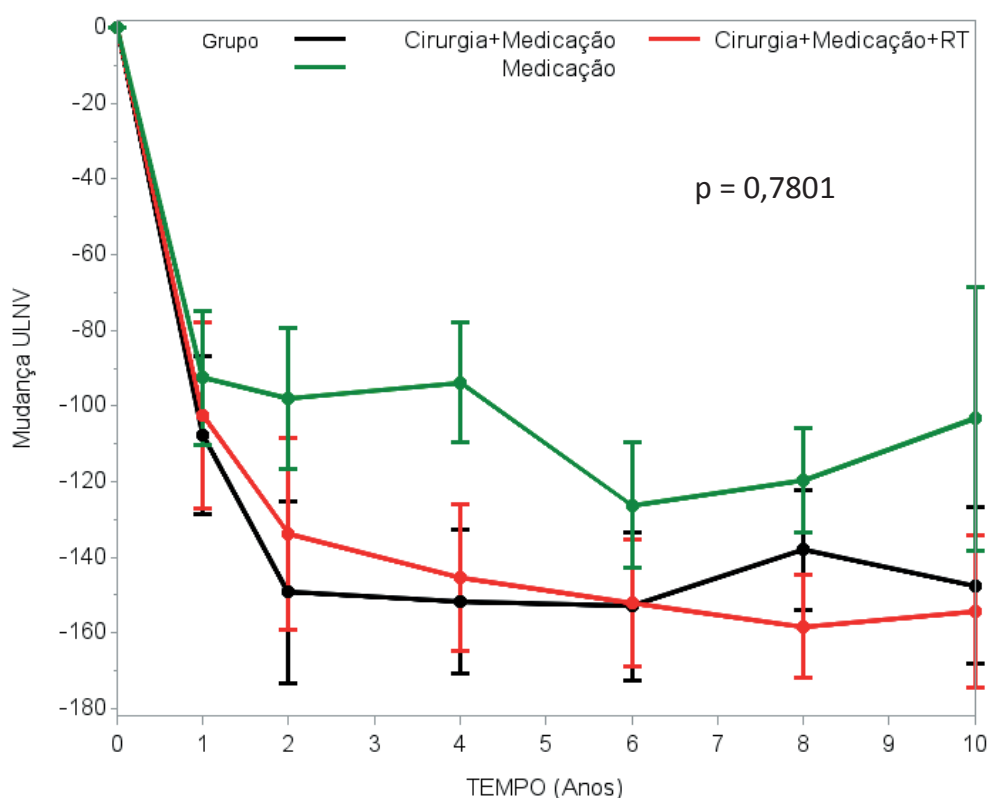


Figura 4 – Gráfico que evidencia o comportamento das concentrações de IGF-1 ao longo do tempo de acordo com a modalidade terapêutica empregada.

5.6 AVALIAÇÃO DE HIPOPITUITARISMO DE ACORDO COM A ASSOCIAÇÃO DE OUTRAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS EM PACIENTES USUÁRIOS DE MEDICAMENTOS

O percentual de pacientes com hipopituitarismo ao final do seguimento foi significativamente maior no grupo submetido à terapia tripla (cirurgia, radioterapia e medicação) ($p = 0,0013$). Em contrapartida, a quantidade de pacientes com função hipofisária normal é significativamente maior nos pacientes tratados exclusivamente com medicamentos. A quantidade de eixos afetados não diferiu entre os grupos ($p = 0,0713$) (Tabela 6).

Tabela 6 – Percentual de pacientes com hipopituitarismo e avaliação da quantidade de eixos hipofisários afetados de acordo com o tratamento utilizado.

Variáveis	Grupo*			p-valor#
	Cirurgia e Medicamentos	Cirurgia, Medicamentos e Radioterapia	Tratamento Primário	
Hipopituitarismo				0,0013
Ausente	15 (55,6)	4 (25,0)	24 (80,0)	
Presente	12 (44,4)	12 (75,0)	6 (20,0)	
Eixos Afetados				0,0713
≤ 2	19 (70,4)	12 (75,0)	28 (93,3)	
> 2	8 (29,6)	4 (25,0)	2 (6,7)	

* Valores expressos em frequência (%).

Obtido do teste de Qui-quadrado de Pearson.

5.7 AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À CONTROLE NO GRUPO SUBMETIDO EXCLUSIVAMENTE AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Trinta e três pacientes estavam em uso de tratamento primário. Entre estes, 27,3% (n = 9) apresentavam prescrição somente de AS, enquanto 72,7% (n = 24) encontravam-se em uso da associação de AS e cabergolina. Verificou-se que o percentual de controle foi significativamente maior nas mulheres em relação aos homens (p= 0,0479) (Tabela 7). A média de idade das mulheres (56,9 ± 7,9) foi significativamente maior que a dos homens (48,6 ± 10,7) (p = 0,031). A quantidade de pacientes controlados foi maior nos pacientes em uso exclusivamente de AS quando em comparação com a associação de AS e cabergolina (p = 0,0469).

Tabela 7 – Avaliação dos fatores associados a controle nos pacientes submetidos exclusivamente ao tratamento medicamentoso.

Características	Doença Ativa (n = 18)	Controlada (n = 15)	p-valor*
Sexo ^a			0,0479
Masculino	11 (73,3)	4 (26,7)	
Feminino	7 (38,9)	11 (61,1)	
Idade ao Diagnóstico (anos) ^b	51,22 ± 10,9	56,40 ± 7,8	0,1220
Invasão ^a			0,3156
Não	8 (44,4)	10 (55,6)	
Sim	7 (63,6)	4 (36,4)	
Diâmetro ^b	16,4 ± 9,9	15,29 ± 12,1	0,7924
(%) IGF-1 Acima do ULNV – Valores Basais ^c	260,3 ± 189,4	257,1 ± 66,4	0,7471
GH Basal ^c	11,5 ± 33,8	8,81 ± 14,0	0,3410
Nadir de GH ^c	6,2 ± 17,4	6,59 ± 9,1	0,9097
PRL Basal ^c	9,2 ± 21,2	14,70 ± 14,7	0,1873
Tempo Seguimento ^c	4,0 ± 4,0	4,0 ± 4,0	0,8235
Tipo de Tratamento ^a			0,0469
AS	2 (22,2)	7 (77,8)	
AS + CAB	16 (66,7)	8 (33,3)	

AS significa análogo de somatostatina; AS + CAB significa associação de análogo de somatostatina e cabergolina

* Resultados do teste t de Student, ou Mann-Whitney, ou Qui-quadrado

^a Valores expressos em frequência (%)

^b Valores expressos em média ± desvio padrão

^c Valores expressos em mediana ± intervalo interquartil

5.8 ESTUDO ECONÔMICO

Constatou-se que no ano de 2014 havia 54 pacientes em uso de AS, sendo 24 em tratamento primário e 30 em tratamento adjuvante após cirurgia associada ou não à radioterapia. A taxa de início de novos tratamentos foi de 5,5 casos novos/ ano, calculada por meio da média histórica dos últimos 10 anos. Estimou-se, então, a inclusão de seis novos casos por ano.

Para a realização da análise de impacto orçamentário considerou-se a estimativa de pacientes nos anos de 2018, 2019 e 2020 a partir dos dados supramencionados (Tabela 8).

Tabela 8 – Estimativa da inclusão de pacientes na análise de impacto orçamentário

Ano	Número de pacientes estimados
2018	78
2019	84
2020	90

5.8.1 Estimativa de Custos com a Cirurgia Transesfenoidal na Perspectiva da Rede Pública de Saúde do Distrito Federal

Ao se considerar uma cirurgia transesfenoidal sem maiores intercorrências, seguida de internação por três dias em UTI e dois dias em Enfermaria, estimou-se o gasto médio de R\$ 28.770,93, o qual contemplaria as despesas gerais até a alta do paciente (Tabela 9).

Tabela 9 – Detalhamento dos custos com a cirurgia hipofisária transesfenoidal por técnica endoscópica

Especificações quanto aos custos	Valor (R\$)
Centro cirúrgico (sala)	515,35
Medicações utilizadas no centro cirúrgico	1.233,64
Material utilizado no centro cirúrgico	508,17
Custo médio com manutenção de equipamentos	123,85
Honorários médicos referentes à cirurgia	2.353,59
Honorários com auxiliares referentes à cirurgia	358,26
Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME)	6.340,78
Diárias de UTI (3)	12.858,75
Diárias de Enfermaria (2)	4.478,54
TOTAL	28.770,93

5.8.2 Estimativa de Custo Anual por Paciente com o Uso de Octreotida Lar na Dose de 30mg

Em verificação realizada no mês de julho de 2017, constatou-se no Alphasinc o valor unitário de R\$ 5.107,78 para a ampola de 30 mg. O custo anual ao considerar esse valor consiste em R\$ 61.293,36. Ressalta-se que esse é o análogo de somatostatina atualmente disponibilizado pela SES-DF.

5.8.3 Análise de Impacto Orçamentário

A partir das estimativas definidas para o modelo, foram avaliados diferentes cenários considerando a cobertura da cirurgia e a influência das estimativas de efetividade da cirurgia, de custos da cirurgia e de custo anual com OCT-LAR (Tabela 10).

Tabela 10 – Avaliação geral dos diferentes cenários propostos na análise de impacto orçamentário

Variável	Cenários possíveis		
	Base	Mínimo	Máximo
Cobertura da cirurgia (cirurgias/ano)	24	12	48
Efetividade da cirurgia (%)	0,55	0,4	0,7
Custo da cirurgia (R\$)	28770,93	23016,744	34525,116
Custo anual do tratamento com OCT-LAR (R\$)	61269,36	49015,488	73523,232

No caso base, a ampliação da cobertura da cirurgia para dois procedimentos/mês pode trazer uma economia de aproximadamente R\$ 2.781.026,35 em 3 anos (Tabela 11).

Tabela 11 – Avaliação do impacto orçamentário considerando o caso base

Resultados de acordo com os dados considerados				
	2018	2019	2020	R\$ Total (2018 a 2020)
População estimada	n = 78	n = 84	n = 90	
Cenário de referência	R\$ 4.779.010,08	R\$ 5.146.626,24	R\$ 5.514.242,40	R\$ 15.439.878,72
Cenário alternativo	R\$ 4.660.756,85	R\$ 4.219.617,46	R\$ 3.778.478,06	R\$ 12.658.852,37
Impacto estimado	- R\$ 118.253,23	- R\$ 927.008,78	- R\$ 1.735.764,34	- R\$ 2.781.026,35

Em comparação, a cobertura de uma cirurgia/mês e de até quatro cirurgias/mês pode trazer a economia de R\$ 1.390.513,18 a R\$ 4.891.605,16, respectivamente. Os dados foram robustos na análise de sensibilidade, demonstrando uma economia de recursos em todos os cenários propostos. Como observado na análise de sensibilidade em tornado, a cobertura e a efetividade da cirurgia são as variáveis de maior impacto (Figura 5).

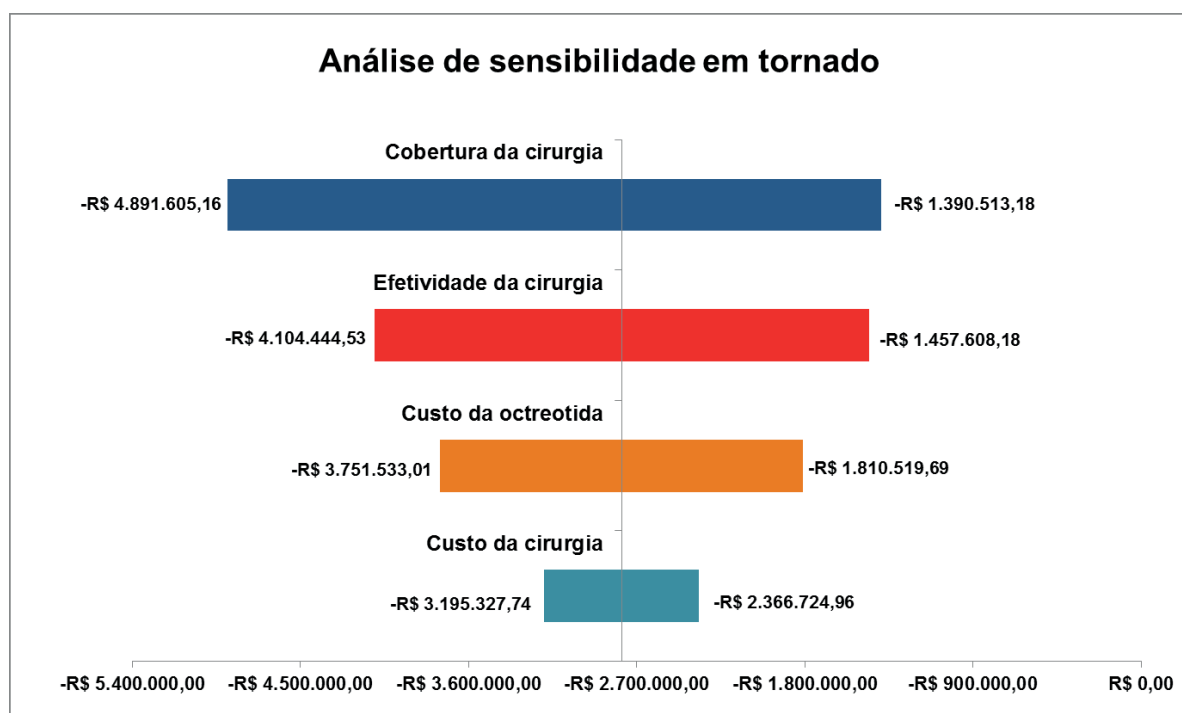


Figura 5 – Gráfico que evidencia a análise de sensibilidade em tornado.

No modelo probabilístico com 1.000 simulações de Monte Carlo, observou-se a distribuição dos possíveis cenários concentrados em uma economia de -R\$ 2.831.546,22 (IC95%: -R\$ 2.769.767,65 a -R\$ 2.893.324,80) no cenário de cobertura média, variável entre -R\$ 1.375.224,94 (IC95%: -R\$ 1.343.470,68 a -R\$ 1.406.979,20) e -R\$ 4.859.717,84 (IC95%: -R\$ 4.763.841,17 a -R\$ 4.955.594,51) nos cenários de cobertura mínima e máxima, respectivamente (Figura 6).

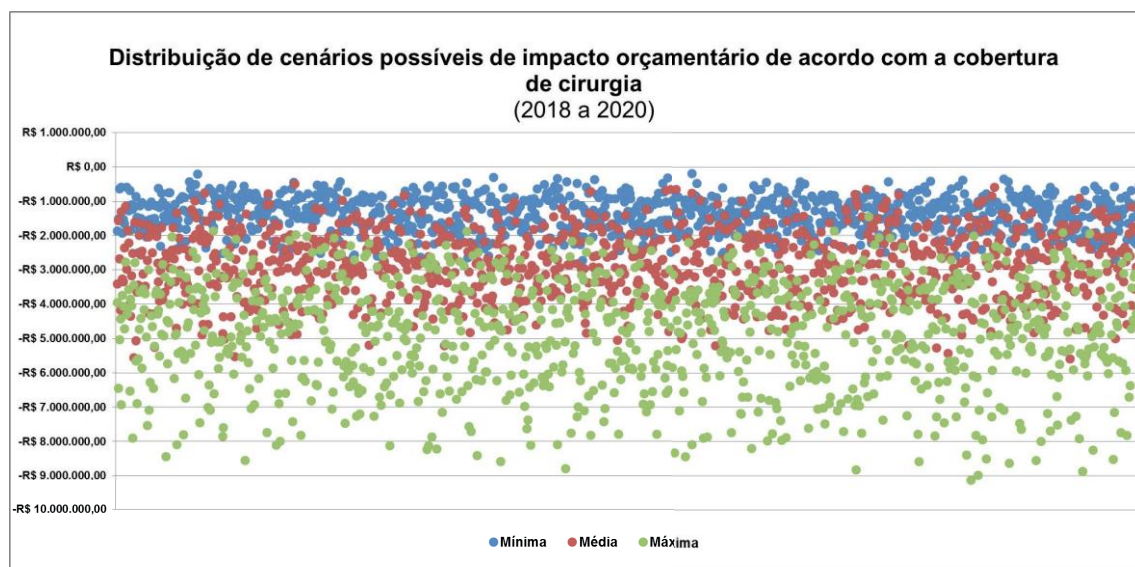


Figura 6 – Gráfico que evidencia o modelo probabilístico com 1.000 simulações de Monte Carlo.

5.9 MAPEAMENTO DOS PACIENTES USUÁRIOS DE ANÁLOGOS DE SOMATOTATINA EM RELAÇÃO À DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS COM A UTILIZAÇÃO DOS SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIG)

Há época da última avaliação ambulatorial registrada em prontuário, um total de 76 pacientes, entre os 111 inicialmente incluídos no estudo, fizeram uso de medicamento de longo prazo. Todos tinham prescrição de AS em associação ou não a outras drogas, com exceção de um paciente que usava somente agonista dopaminérgico.

Entre os 75 usuários de AS, residiam no Distrito Federal 58 pacientes e 17 eram procedentes de outros estados, mas realizavam seguimento e recebiam medicamento na mencionada unidade federativa (Figura 8). Os endereços dos pacientes que fizeram uso prolongado de AS foram georreferenciados, assim como os endereços dos centros de dispensação de medicamentos.

Conforme já mencionado, os AS são disponibilizados por meio do CEAF, o qual constitui uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, cujo objetivo é garantir a integralidade do tratamento medicamentoso em nível ambulatorial, a partir de linhas de cuidado definidas em PCDT publicados pelo Ministério da Saúde (136).

Dentro desse contexto, existem atualmente duas farmácias ambulatoriais especializadas (FAE) no Distrito Federal para dispensação de medicamentos que fazem parte das linhas de cuidado para as doenças contempladas pelo CEAF, o qual inclui a acromegalia.

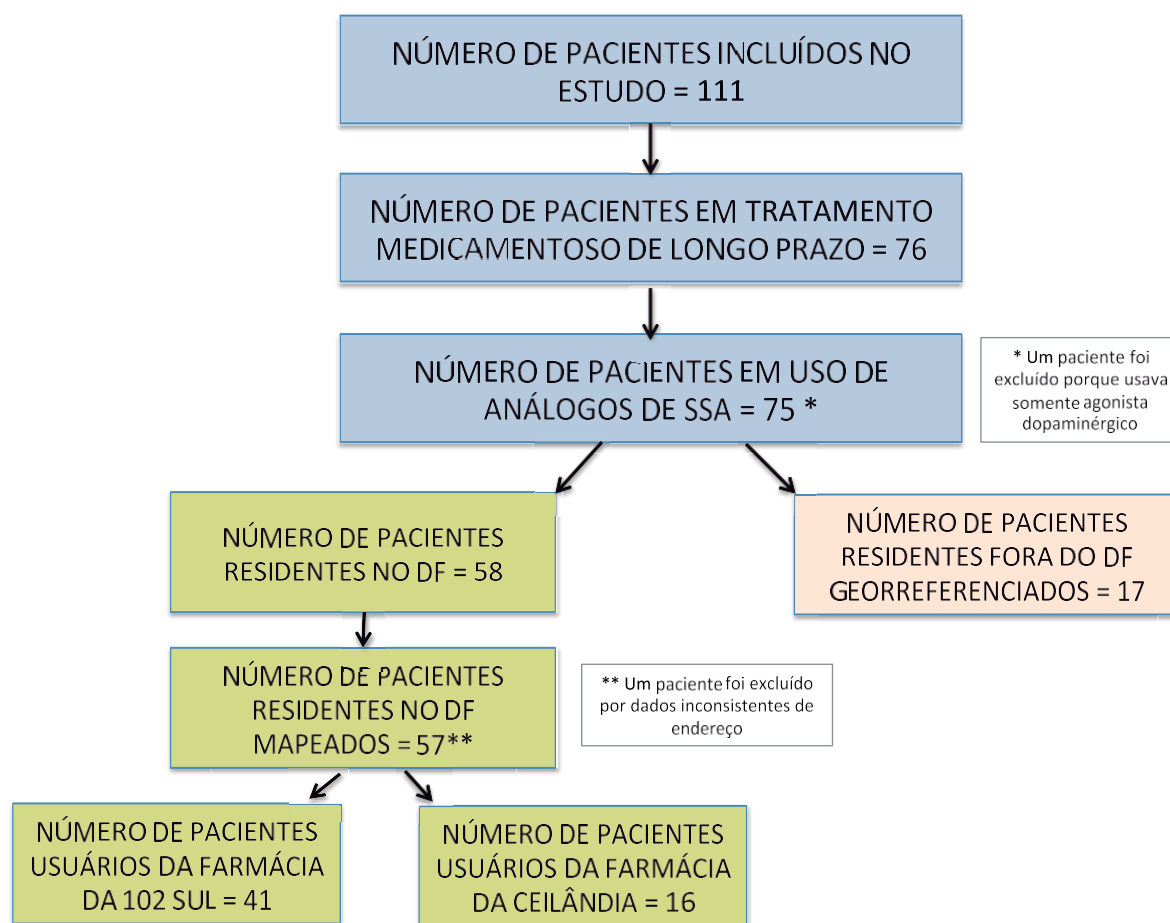


Figura 7 – Fluxograma dos pacientes usuários de análogos de somatostatina incluídos na análise espacial

5.9.1 Características Geográficas da Área e Interesse e Localização das Farmácias Ambulatoriais Especializadas

O Distrito Federal tem o formato de um polígono aproximadamente retangular e é composto por Brasília (cidade principal) e por 31 cidades menores, chamadas de cidades satélites ou regiões administrativas, localizadas em torno de Brasília. A maioria da população vive na parte oeste do Distrito Federal, onde as atividades urbanas são predominantes. A grande porção rural e a Estação Ecológica de Águas Emendadas encontram-se na parte leste, onde a densidade populacional é menor.

Em relação às FAE, a mais antiga localiza-se próxima a área central do Plano Piloto, região concebida para ser o centro administrativo de Brasília, mais especificamente na Estação 102 Sul do metrô. A outra encontra-se na cidade satélite de Ceilândia, região administrativa que conta com a mais elevada densidade populacional do Distrito Federal, mais precisamente na Praça do Cidadão da referida

localidade. Esta última dista cerca de 30 km da Unidade da 102 Sul e foi inaugurada no ano de 2012, com o intuito de melhorar o acesso ao recebimento de medicamentos, o que permitiu desconcentrar o fornecimento que era realizado exclusivamente na 102 Sul (Figura 8).

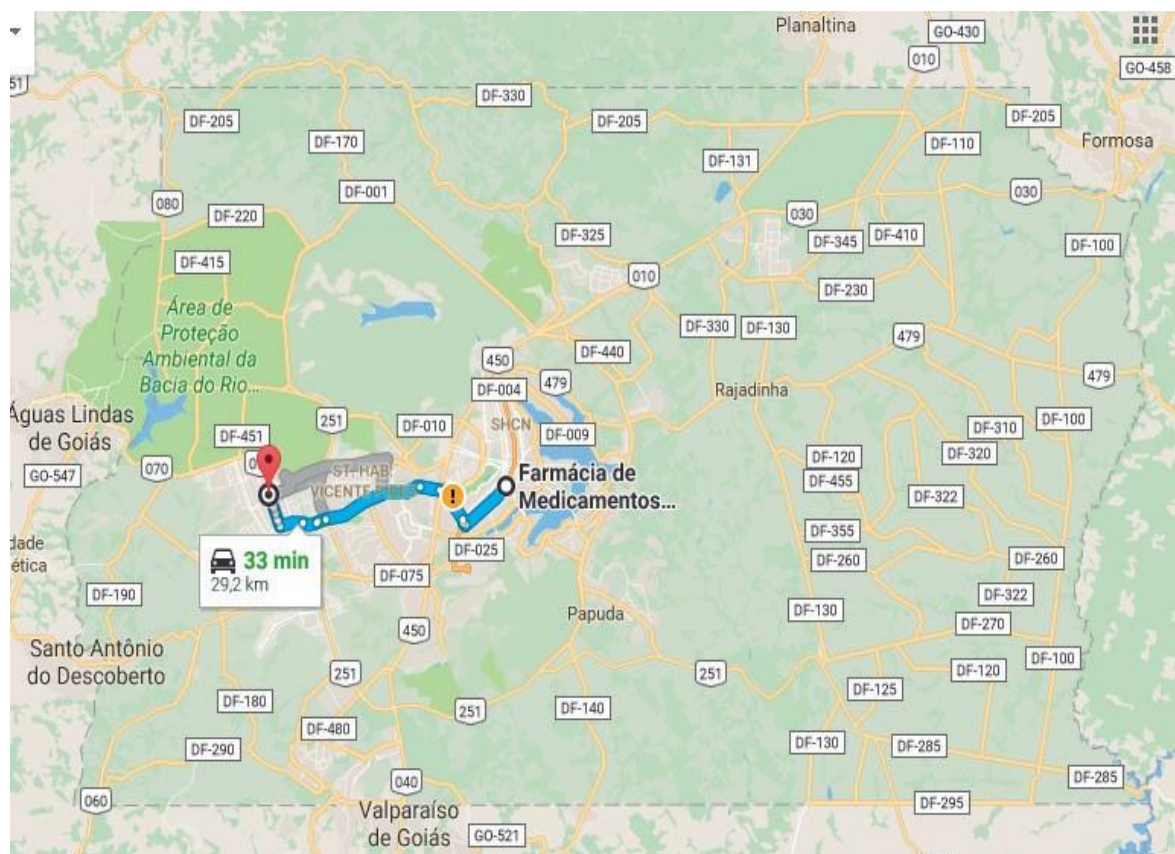


Figura 8 – Mapa que ilustra a distância entre as duas farmácias ambulatórias especializadas (Fonte: Google Maps).

5.9.2 Distribuição de Pacientes com Endereço Domiciliar no Distrito Federal em relação às Farmácias Ambulatórias Especializadas Utilizadas para Dispensação de Medicamento

Entre os 58 pacientes com residência no Distrito Federal, foi possível fazer a geocodificação do domicílio de 57, apenas um foi excluído por inconsistência na identificação do endereço. Quarenta e dois pacientes recebiam medicamento na FAE da 102 Sul e 16 na FAE de Ceilândia. Os endereços dos pacientes foram georreferenciados em relação aos seus respectivos locais de dispensação de medicamentos à época da última avaliação clínica registrada em prontuário. A média geral de distância entre o domicílio e a respectiva FAE foi 14.953 m (± 10.334) e a mediana 16.008 m.

Foi produzido um mapa onde o Distrito Federal foi representado em zonas correspondentes ao raio de distância à FAE da 102 Sul seccionado a cada 5 quilômetros (km). As zonas radiais foram representadas em diferentes cores. Foi possível realizar o georreferenciamento de 41 pacientes, os quais foram plotados de acordo com os seus respectivos endereços em relação à distância da referida farmácia (Figura 9).

Esses pacientes apresentavam média de distância dos seus domicílios até a unidade da 102 Sul de 17.593 m (\pm 10.293) e mediana 19.674 m. A análise espacial em zonas tampão evidenciou que 22,5% dos pacientes residiam aproximadamente até 6,35 km; 17,5% entre 6,36 e 12,50 km; 15% entre 12,51 e 20,70 km; 32,5% entre 20,71 e 27,62 km e 12,5% entre 27,62 e 36,94 km de distância à FAE nessa localização.

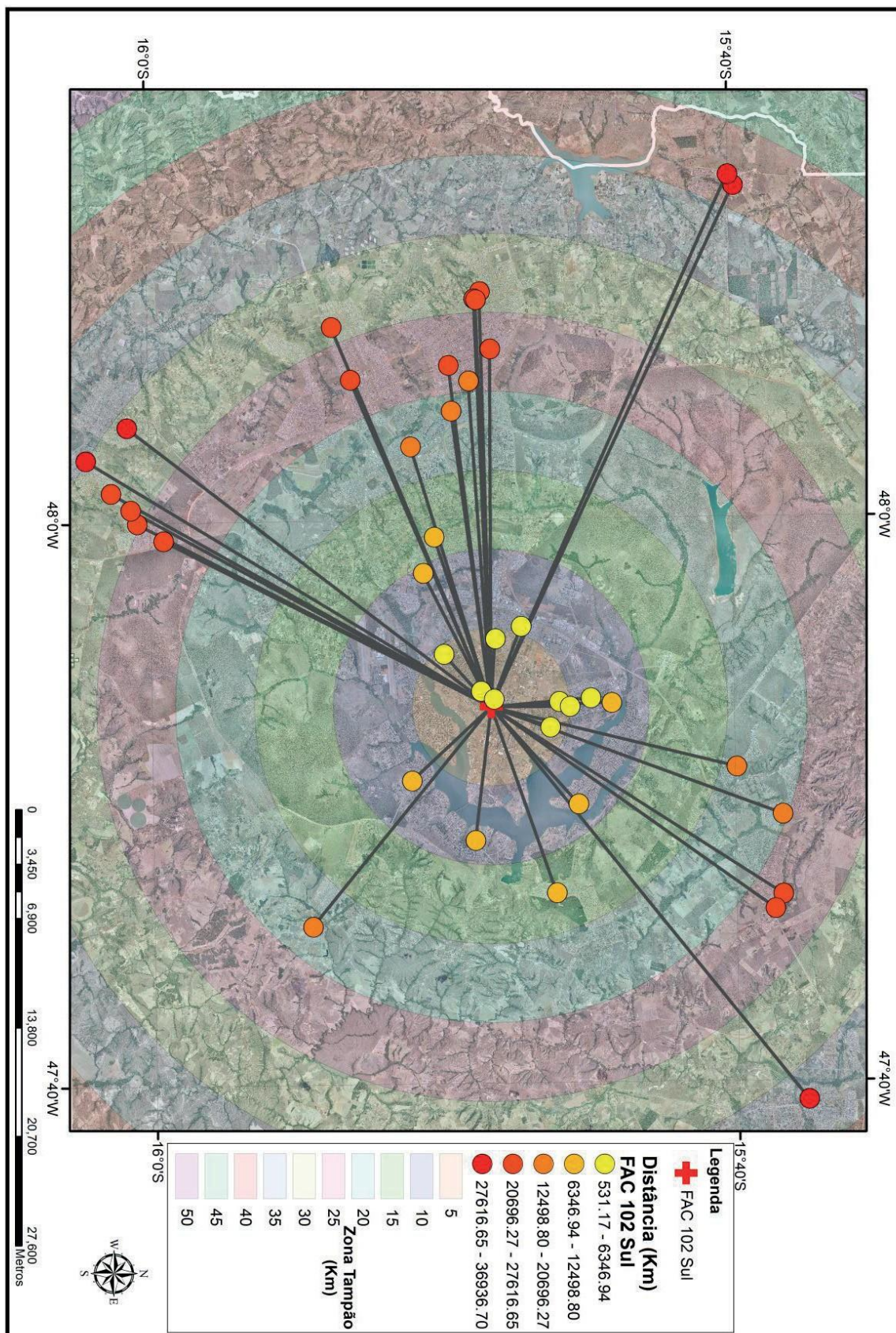


Figura 9 – Mapa com a representação dos endereços dos pacientes usuários de análogos da somatostatina residentes no Distrito Federal em relação à farmácia ambulatorial especializada da 102 Sul.

Foi elaborado um mapa com as mesmas características para os pacientes que utilizavam os serviços da FAE de Ceilândia (Figura 10), estes encontravam-se a uma média de distância de 8.187 m (\pm 6.952) e mediana 4.913 m. A análise espacial em zonas tampão evidenciou que 6,3% da amostra (um paciente) residia a aproximadamente 1,39 km; 25,0% entre 1,40 e 2,86 km; 25,0% entre 2,87 e 4,05 km; 18,7% entre 4,06 e 8,78 e 25,0% entre 8,79 e 19,22 km de distância à FAE nessa localização.

Quando comparados os pacientes usuários da FAE da 102 Sul com os pacientes que recebiam medicamentos na FAE de Ceilândia, em relação à distância do domicílio ao centro de dispensação de AS, verificou-se diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0009$).

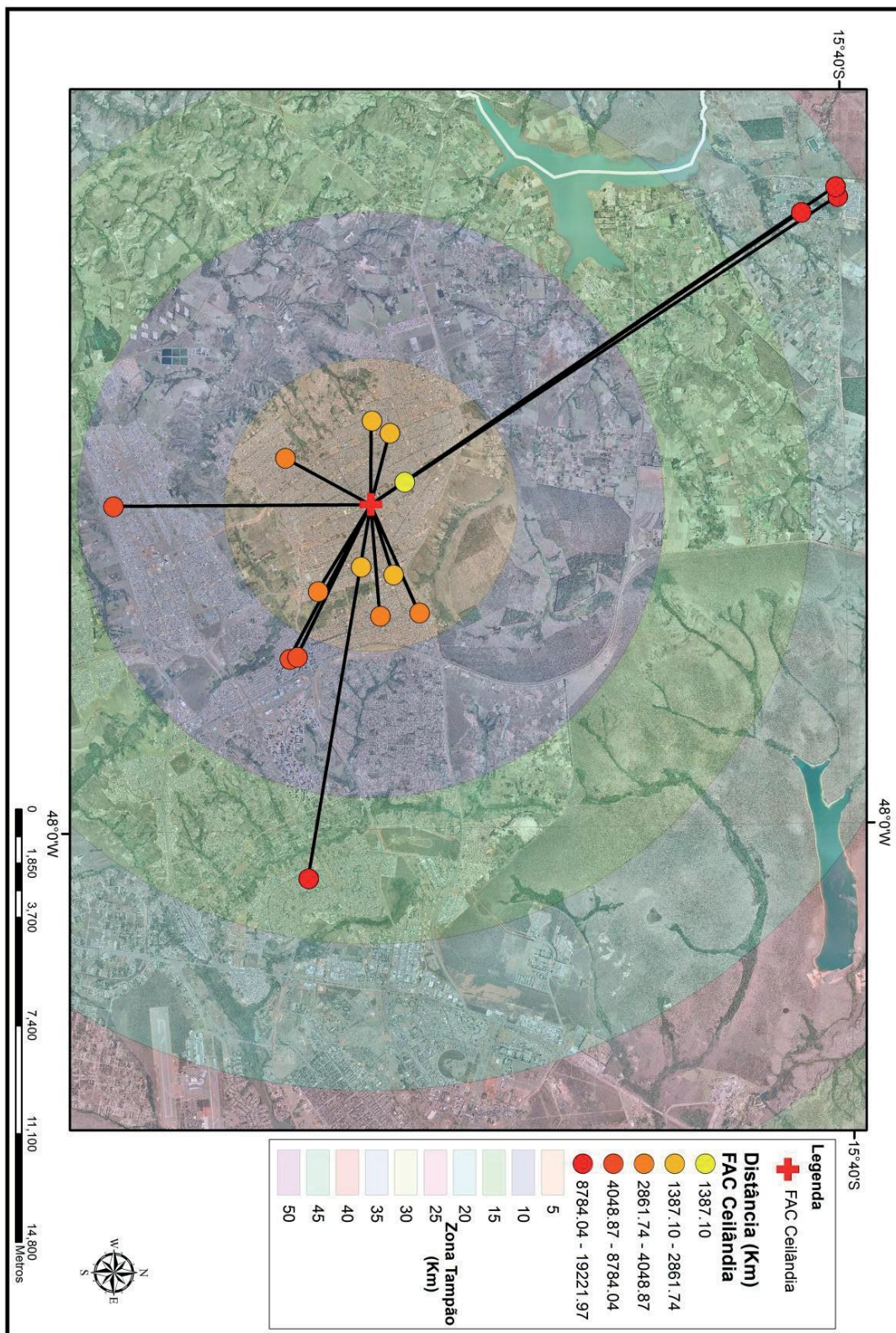


Figura 10 - Mapa com a representação dos endereços dos pacientes usuários de análogos da somatostatina residentes no Distrito Federal em relação à farmácia ambulatorial especializada da Ceilândia.

5.9.3 Avaliação do Controle da Doença em Relação à Distância entre o Domicílio e a Farmácia de Dispensação de Medicamento nos Pacientes com Residência no Distrito Federal

Foram confeccionados dois outros mapas representativos do Distrito Federal, os quais ilustraram as distâncias entre as residências dos pacientes e as respectivas farmácias de dispensação de medicamentos, quanto à obtenção ou não de controle da doença (Figuras 11 e 12). Os pacientes controlados foram plotados na cor verde e aqueles com doença ativa na cor amarela.

Ao se considerar os 41 pacientes usuários da 102 Sul cujo georreferenciamento foi possível, verificou-se que 70,7% (n = 29) apresentavam doença controlada. Quanto aos pacientes da FAE de Ceilândia, constatou-se que entre os 16 pacientes avaliados, somente 37,5% (n = 6) apresentavam níveis adequados de IGF-1. Essa diferença mostrou-se estatisticamente significativa ($p = 0,0206$).

Os pacientes controlados encontravam-se a uma média de distância entre o seu domicílio e a respectiva FAE de aproximadamente 15.033m (± 10.032) e mediana 16.008 m. Os pacientes com doença ativa residiam a uma média de distância de aproximadamente 14.826 m (± 11.037) e mediana 15.927 m. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à distância da residência em relação à respectiva farmácia de dispensação de medicamentos e a obtenção ou não de controle ($p = 0,7616$) (Figura 13).

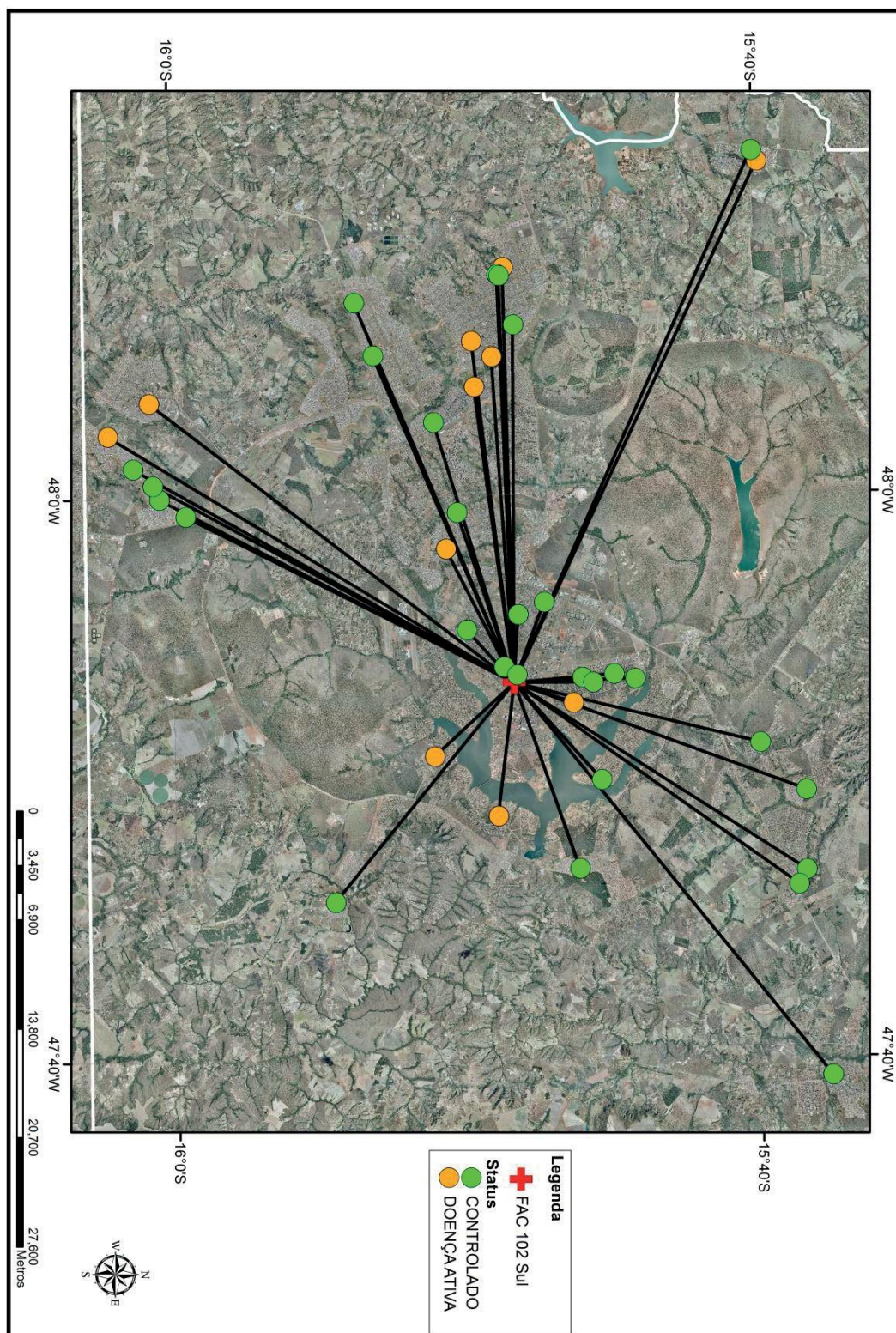


Figura 11 - Mapa com a representação dos endereços dos pacientes usuários de análogos da somatostatina residentes no Distrito Federal em relação à farmácia ambulatorial especializada da 102 Sul quanto à obtenção ou não de controle.

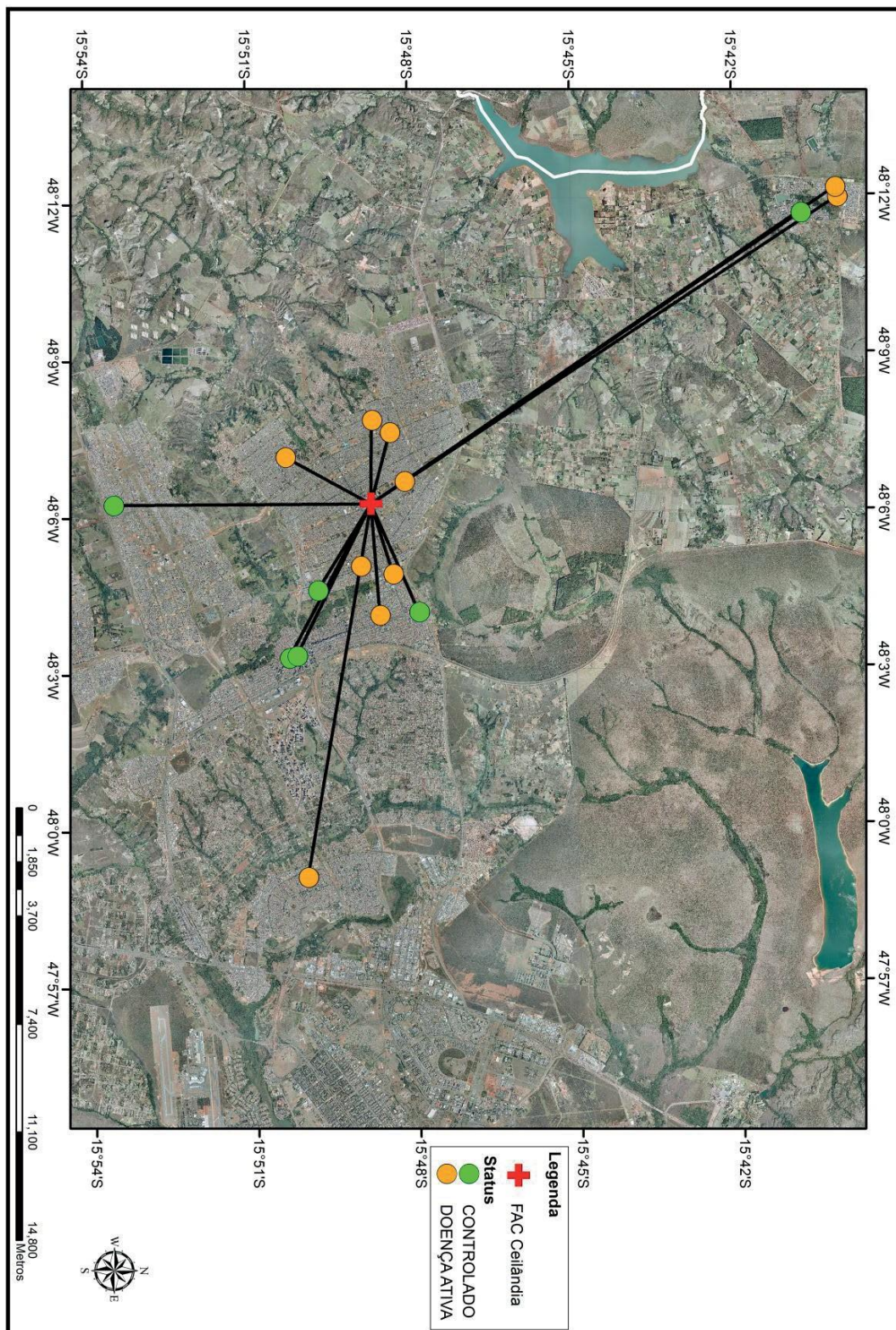


Figura 12 - Mapa com a representação dos endereços dos pacientes usuários de análogos da somatostatina residentes no Distrito Federal em relação à farmácia ambulatorial especializada da Ceilândia quanto à obtenção ou não de controle.

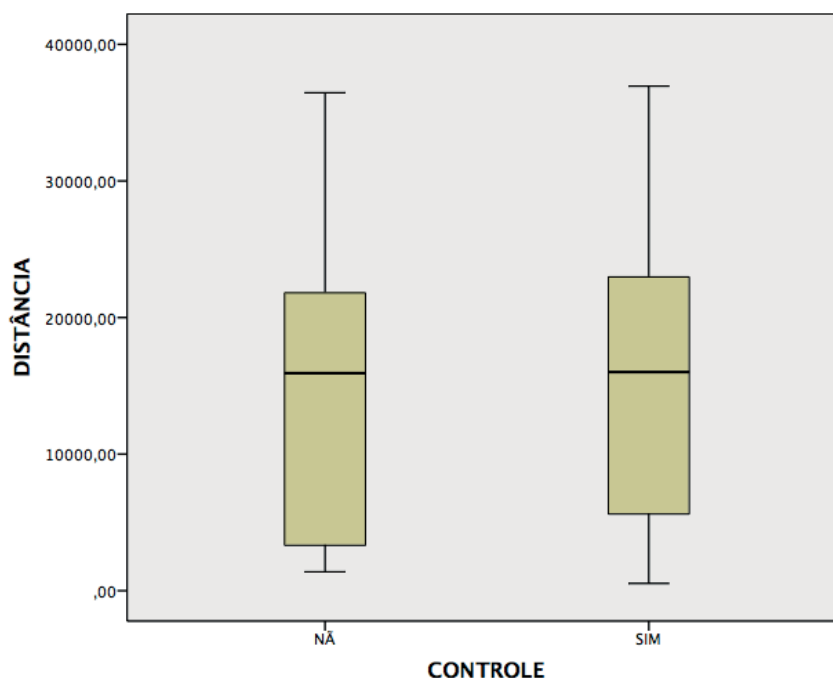


Figura 13 - Gráfico com a representação das medianas de distância entre o endereço domiciliar dos pacientes e as respectivas farmácias ambulatoriais especializadas quanto à obtenção ou não de controle.

5.9.4 Distribuição dos Pacientes que Residem Fora do Distrito Federal

Verificou-se que 17 pacientes procedentes dos estados de Goiás e Minas Gerais recebiam tratamento por meio de recursos do DF. Quatorze pacientes eram usuários da FAE da 102 Sul e três da FAE da Ceilândia. A média geral de distância entre o domicílio e a respectiva farmácia para dispensação de medicamento foi 120.209 m (± 78.922) e a mediana 86.873 m. Foram elaborados mapas ilustrando a obtenção ou não de controle em relação aos domicílios fora do DF e as respectivas FAE utilizadas pelos pacientes (Figuras 14 e 15). Os pacientes controlados foram plotados na cor verde e aqueles com doença ativa na cor amarela.

Não houve diferença em relação à obtenção de controle quando comparados pacientes procedentes do Distrito Federal *versus* pacientes provenientes de fora do Distrito Federal ($p = 0,2691$).

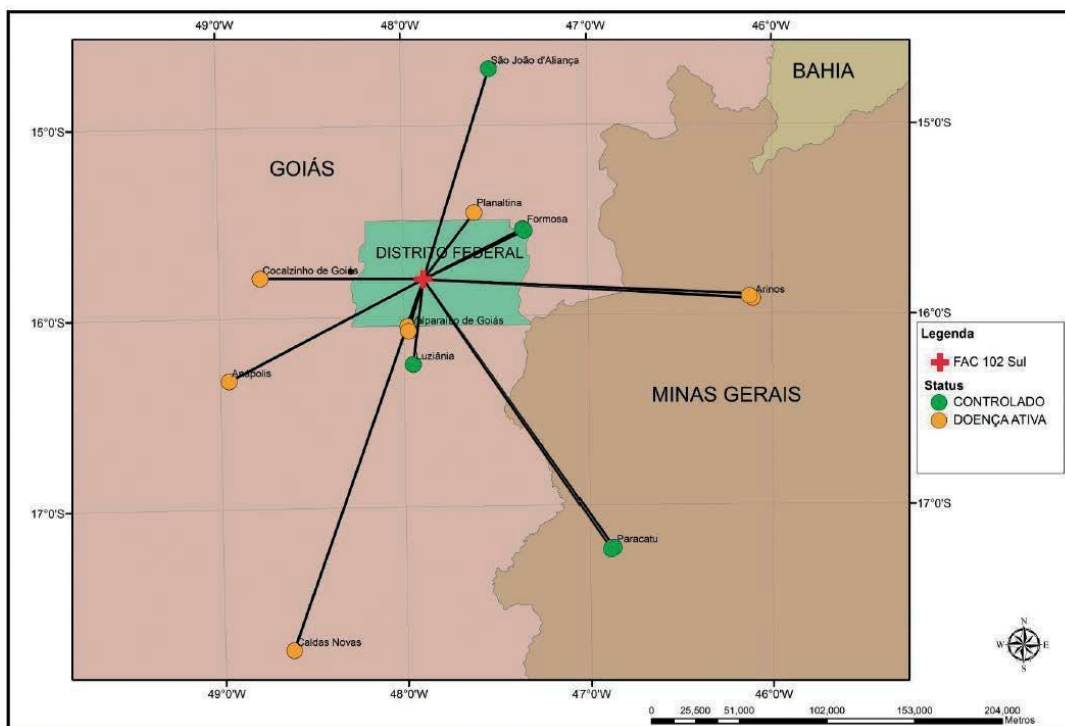


Figura 14 – Mapa com a representao dos endereços dos pacientes usuários de análogos da somatostatina residentes fora do Distrito Federal em relao  farmácia ambulatorial especializada da 102 Sul quanto  obteno ou não de controle.

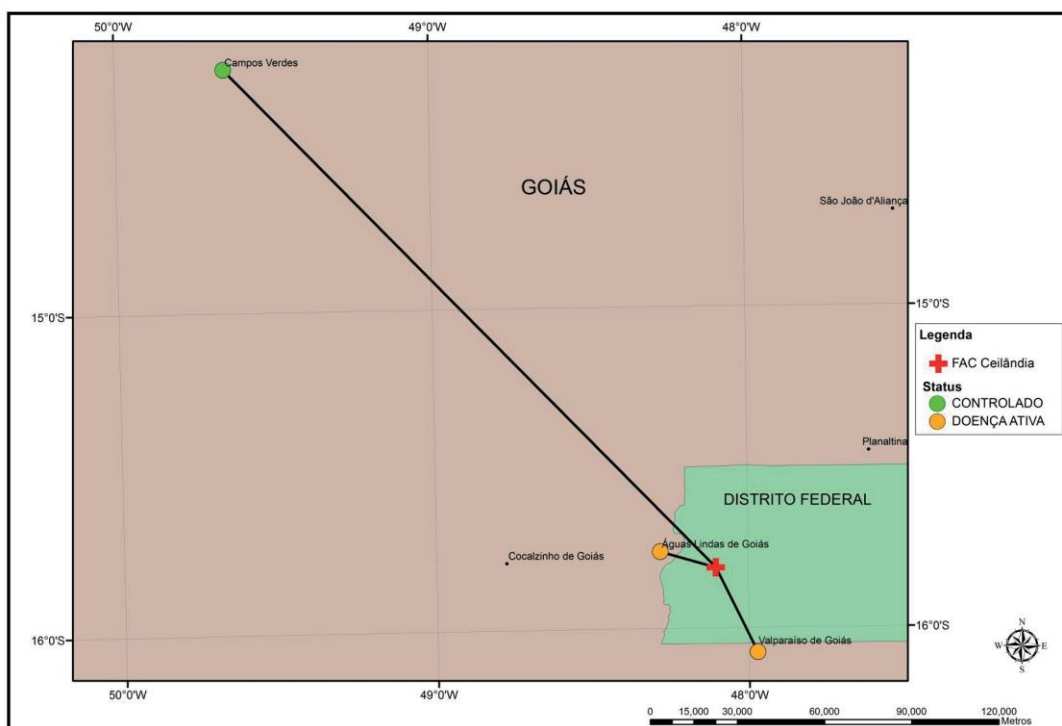


Figura 15 - Representao dos endereços dos pacientes usuários de análogos da somatostatina residentes fora do Distrito Federal em relao  farmácia ambulatorial especializada da Ceilândia quanto  obteno ou não de controle.

6 DISCUSSÃO

Considerando a raridade da acromegalia, a amostra envolveu um número substancial de pacientes acompanhados em um único centro de referência, localizado na região central do Brasil e pertencente ao sistema público de saúde. Este estudo abrangeu um longo período de seguimento e propicia uma perspectiva interessante sobre o acompanhamento de pacientes acromegálicos no Brasil, onde inexistem dados epidemiológicos detalhados sobre a doença.

Quanto à distribuição entre os sexos, houve leve predomínio do gênero masculino. A maioria dos estudos evidencia número de casos levemente maior em mulheres (21,135,204-206), mas algumas séries também observaram predomínio em homens (182,207). A média de idade ao diagnóstico foi 42 anos, a qual é compatível com diversos estudos epidemiológicos que demonstram variação entre 41 e 47 anos (21,205,207-211).

As mulheres, contudo, apresentaram maior idade ao diagnóstico quando comparadas aos homens. Este achado também esteve presente em recente casuística multicêntrica que envolveu mais de 3000 pacientes (206) e em importante coorte italiana (204). Pode-se especular quanto a um possível papel protetor do estrogênio, o qual retardaria a apresentação clínica da acromegalia durante o período reprodutivo, pois este hormônio reduz as concentrações de IGF-1 tanto em mulheres normais, quanto em pacientes acromegálicas (204,212,213).

Quanto ao atraso entre o início dos sintomas e o reconhecimento da doença, o intervalo de tempo encontrado foi 5,5 anos, o qual é inferior ao descrito em algumas séries clássicas europeias (214,215). Não houve diferença entre homens e mulheres quanto a este parâmetro.

Devido à evolução insidiosa da acromegalia, o diagnóstico é frequentemente realizado em torno de 7 a 10 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas (6). Contudo, séries mais recentes demonstram uma tendência ao diagnóstico mais precoce, oscilando entre 5 e 7 anos (13,135,204,216).

No tocante à apresentação clínica, a vasta maioria dos pacientes era portadora de macroadenoma ao diagnóstico (84%) e invasão estava presente em mais da metade dos casos, o que é compatível com a literatura (67,205,207,210,217). Os sintomas mais frequentes foram aumento de partes moles, cefaleia e artralgias. Todos esses achados são comuns da acromegalia (6,17) e indicam que a coorte analisada foi representativa para a doença.

Hipertensão e diabetes cursaram com elevada prevalência, respectivamente 53,4% e 29,4%. Ambas as patologias se encontraram significativamente associadas ($p = 0019$). Na literatura, hipertensão ocorre em 18 a 60% (204,218) e diabetes em 9 e

40% dos pacientes acromegálicos (204,206). Essas variações podem se justificar por diferenças nos critérios diagnósticos e nas técnicas de mensuração dos parâmetros relativos às referidas condições clínicas.

Quanto aos principais desfechos clínicos relacionados ao tratamento, observou-se que 25,2% dos pacientes estavam curados, 40,6% com doença controlada, 34,2% com doença ativa. A comparação entre taxas de cura/ controle entre diferentes estudos é complexa porque são utilizados diferentes critérios bioquímicos para avaliação de remissão, distintas modalidades terapêuticas, diferentes populações e períodos de acompanhamento variáveis.

Ao se utilizar como critério apenas a normalização de IGF-1, a taxa geral de cura/controlado pode alcançar 71 a 76% (135,205,209). Com a combinação de níveis “seguros” de GH e IGF-1 normal, esse índice parece situar-se entre 49% e 65% (204,210). Na presente análise, a taxa global de cura/ controle alcançou 65,8% e foram utilizados diferentes critérios para definição de cura (supressão de GH no TOTG/ IGF-1 normal) e controle (IGF-1 até 20% acima do ULNV).

Em termos gerais, nosso estudo alcançou taxa global de cura/controlado comparável à literatura, ao se considerar os principais registros epidemiológicos disponíveis, os quais refletem os resultados da “vida real”, diferentes da realidade de ensaios clínicos.

Em relação a escolha da modalidade terapêutica, destaca-se que a cirurgia é capaz de curar a doença e constitui a forma de tratamento com o melhor custo-benefício (51,68,205). Na presente coorte, cerca de 70% dos pacientes foram submetidos a cirurgia pelo menos uma vez. Esse percentual foi semelhante ao verificado por alguns estudos europeus, tais como às séries da Bélgica 68% (210) e do Reino Unido 69% (219), porém inferior aos registros alemão 89% (205) e espanhol 81% (21).

Entre os pacientes operados, somente 23% apresentaram cura após o procedimento e mantiveram-se sem necessidade de tratamento complementar no longo prazo. Embora em centros com neurocirurgia de excelência a taxa geral de cura se aproxime de 70% (69, 179, 180, 187, 188, 190, 197, 199), grandes bases de dados envolvendo várias instituições demonstram índices de sucesso bem mais modestos (205, 210,218,220).

Um recente estudo epidemiológico alemão, o qual englobou 1.344 pacientes acompanhados por 8,9 anos, encontrou taxa de cura com cirurgia em torno de 39% (205), ao considerar normalização de IGF-1. O estudo Acrobel, importante série belga, evidenciou cura após cirurgia em cerca de 34% (210) e utilizou como critério GH < 2,0 ng/mL (a média entre três medidas) e IGF-1 normal. O estudo Epiacro, conduzido no México, obteve cura em cerca de 38% dos casos e utilizou como parâmetro GH no TOTG < 1,0 ng/mL e concentração de IGF-1 até 20% acima do ULNV (220). Uma publicação coreana que considerou GH basal < 1,0 ng/mL e/ou IGF-1 normal obteve

sucesso em 50,2%, mas ao analisar a adequação concomitante de ambos os critérios, a taxa de cura com cirurgia foi de apenas 16,9% (218). Todavia, esses estudos fundamentaram-se em bases de dados que reúnem informações de vários centros.

O baixo percentual de cura com cirurgia encontrado no presente estudo reflete a complexidade no manejo da doença, o critério bioquímico estrito definido pela supressão de GH no TOTG associado à normalização de IGF-1 e a dificuldade que o nosso centro tem enfrentado na consolidação de uma equipe de neurocirurgia permanente.

Vinte e sete por cento dos pacientes arrolados na coorte foram irradiados após cirurgia, a grande maioria foi submetida à radioterapia convencional. Essa modalidade de tratamento vem sendo considerada de terceira linha em virtude dos graves efeitos colaterais que acarreta, tais como hipopituitarismo, dano cerebral e perda visual, além do longo tempo necessário para controle da hipersecreção hormonal (33,77,124).

Nos últimos anos tem ocorrido uma tendência em se utilizar cada vez menos a radioterapia (135,205). Com a disponibilização do OCT-LAR na rede pública de saúde a partir de 2002 (137), ocorreu redução progressiva no número de casos encaminhados para esse tipo de tratamento. Na última década, somente três pacientes foram irradiados.

Entre os casos selecionados para radioterapia, aproximadamente 37% estavam curados após um período médio de acompanhamento de $13,7 \pm 6,1$ anos. Esse percentual é compatível com a literatura. Uma revisão de 13 estudos publicada em 2003, a qual analisou a eficácia da radioterapia convencional em 560 pacientes, observou taxa geral de normalização de IGF-1 em torno de 36% (124). Séries mais recentes também demonstram resultados similares (205,210).

Quanto ao tratamento farmacológico, observou-se que cerca de 68% dos pacientes estavam em uso de terapia medicamentosa, adjuvante ou primária, após um período médio de acompanhamento de 5,8 anos. De acordo estudos epidemiológicos publicados nos últimos anos envolvendo vários centros, entre 40 e 75% dos pacientes existe necessidade de uso de medicamento no longo prazo (135,204,205,210,218).

No tocante aos fatores preditores de sucesso cirúrgico, alguns aspectos são classicamente associados à obtenção de cura, são eles: baixos níveis basais de GH, menor tamanho tumoral, ausência de invasão e de expansão para fora da região selar (67,68,221). No corrente estudo, foram avaliadas diversas características demográficas e clínicas, entre os 78 pacientes submetidos à cirurgia, quanto à ocorrência de cura no decorrer do acompanhamento. Entre essas características, maior idade ao diagnóstico e menor número de intervenções apresentaram associação significativa com a obtenção de cura.

O surgimento precoce da acromegalia usualmente se associa a mutações genéticas que resultam em manifestações mais graves da doença (222,223). Por outro lado, novas evidências sugerem que o quadro clínico tende a ser mais brando em

indivíduos idosos (206,216). É possível que pacientes mais velhos desenvolvam pequenos adenomas não agressivos que, insidiosamente, levam ao desenvolvimento da acromegalia e, por isso, são diagnosticados mais tardiamente. Não se sabe, porém, se pacientes mais velhos podem desenvolver acromegalia com apenas um GH “ligeiramente aumentado”, enquanto pacientes mais jovens “precisariam” de níveis mais elevados de GH para manifestar a doença (216). Nossos dados apontam no sentido de que pacientes com maior idade tendem a apresentar doença com maior potencial de cura com a cirurgia.

Tumores pequenos e confinados à região selar apresentam maior chance de remoção completa no primeiro procedimento. Lesões maiores e associadas à invasão geralmente requerem tratamento complementar. Na presente análise, verificou-se que a necessidade de realização de apenas uma intervenção associou-se com a obtenção cura. Isso sugere que a maior perspectiva curativa reside no sucesso da primeira cirurgia.

Neste estudo, níveis basais de GH, tamanho tumoral e ocorrência de invasão foram incapazes de predizer a obtenção ou não de cura na análise multivariada. É plausível pensar que esses achados se tornariam evidentes com o aumento do número de pacientes, conforme já demonstrado por outros autores em casuísticas maiores (67,221).

No que concerne à resposta a farmacoterapia, as taxas de controle na literatura são bastante variáveis e sofrem influência de diversos aspectos, tais como: critério bioquímico utilizado, tipo de medicamento prescrito, do tempo de seguimento e natureza do estudo (controlado vs. retrospectivo). No presente trabalho, aproximadamente 58% dos pacientes usuários de medicamentos apresentavam concentrações aceitáveis de IGF-1 à época da última avaliação.

Em metanálise desenvolvida por Freda *et al.*, a qual envolveu quase exclusivamente ensaios abertos e prospectivos, englobando 612 pacientes usuários de AS de longa ação, a taxa de normalização de IGF-1 aproximou-se de 70% em (91). Entretanto, é possível que esses percentuais tenham sido superestimados, pois foram incluídos muitos estudos nos quais os pacientes eram pré-selecionados com base na resposta ao tratamento prévio com octreotida de ação rápida. Corroborando com essa interpretação, estudos mais recentes demonstram taxas de controle bem mais baixas, as quais situam-se entre 17 e 41% (85).

Por sua vez, o uso de cabergolina controla cerca de um terço dos pacientes em monoterapia, especialmente quando são modestas as concentrações de IGF-1. Quando esse medicamento é adicionado em pacientes não controlados com AS, a taxa de resposta é de aproximadamente 50% (107).

Considerando os grandes estudos epidemiológicos, a casuística mexicana, ao considerar GH < 2,5 ng/mL e concentração de IGF-1 até 20% acima do ULNV, verifi-

cou controle em cerca de 47% dos pacientes em monoterapia com OCT-LAR. Ao considerar somente o IGF-1, a taxa de controle foi aproximadamente 50% (220).

Em registro que envolveu vários centros na Alemanha, Schofl *et al.* verificaram normalização de IGF-1 em aproximadamente 65% dos usuários de medicamentos, os quais poderiam ser AS, AD ou pegvisomanto, tanto em monoterapia como em diferentes combinações (205).

O estudo Acrobel, ao considerar como parâmetro a normalização de IGF-1, verificou controle em aproximadamente 45% dos pacientes em uso de AS e/ou AD (210). A taxa geral de controle em 58% casos, constatada neste trabalho, ao considerar somente IGF-1 até 20% acima do ULNV em pacientes submetidos à farmacoterapia, principalmente com AS em associação ou não com cabergolina, não destoa dos dados da literatura. Todavia, essa comparação é difícil em virtude da heterogeneidade na forma de apresentação dos resultados dos estudos, no desenho empregado e nos diferentes critérios utilizados para definição de remissão bioquímica.

Na presente pesquisa, observou-se ainda que a terapia medicamentosa adjuvante (após cirurgia associada ou não à radioterapia), apresentou maior potencial de controlar as concentrações de IGF-1 (67%) quando em comparação ao tratamento medicamentoso primário (45%), ($p = 0,0394$).

Cabe salientar que os níveis basais de IGF-1 pré-tratamento foram menores no grupo submetido à terapia multimodal em comparação aos pacientes tratados exclusivamente com medicamentos ($p = 0,0098$). Além disso, quando foram controlados os efeitos das concentrações de IGF-1 pré-tratamento medicamentoso (Tabela 5 e Figura 2), foi possível observar que o efeito da farmacoterapia foi semelhante entre as diferentes modalidades terapêuticas ($p = 0,7801$).

Ou seja, a capacidade de redução das concentrações de IGF-1 com o tratamento medicamentoso não diferiu quanto à realização prévia de cirurgia associada ou não à radioterapia. Isso sugere que a obtenção do controle bioquímico depende, também, das concentrações de IGF-1 prévias à terapêutica farmacológica.

Apesar da metanálise de Freda *et al.*, a qual avaliou somente pacientes em uso AS, sugerir eficácia bioquímica similar quando comparou-se tratamento primário *versus* adjuvante, estudos posteriores sugerem que a taxa de controle com AS é mais baixa nos pacientes virgens de tratamento (85,91). Isso se justifica, possivelmente, porque terapias prévias usualmente promovem níveis menores de GH e IGF-1. (51,70-73,102).

É importante ressaltar que após o segundo ano de tratamento medicamentoso houve uma tendência à estabilidade nas concentrações de IGF-1, o que sugere não haver mudança nas taxas de resposta no decorrer do tempo, após esse período.

Deste modo, é possível que os resultados do tratamento farmacológico no primeiro ano sejam indicadores do desfecho no longo prazo.

Diferentemente do que ocorreu com a avaliação dos fatores preditores de cura, o percentual de controle não variou em função da idade. Petrossians et. al. observaram taxa de controle mais elevada entre pacientes usuários de medicamentos com maior idade (216). Na corrente análise, entretanto, isso não foi confirmado.

Em relação ao tratamento medicamentoso primário especificamente, o uso isolado de AS associou-se a controle, isso sugere que nos pacientes efetivamente responsivos a essa classe de droga (possivelmente aqueles que expressam receptores para o medicamento), os resultados do tratamento são bastante satisfatórios com a monoterapia.

No entanto, muitos pacientes são parcialmente responsivos ou mesmo resistentes aos AS. A adição de cabergolina em parte desses casos (n=24), foi capaz de promover o controle em apenas 33%. Na metanálise de Sandret, a taxa de resposta com associação de cabergolina a AS foi de 52%, entretanto, foram incluídos pacientes em tratamento adjuvante e também alguns casos pré-selecionados com base na responsividade à bromocriptina (107).

Ainda sobre o uso exclusivo de medicamentos como terapêutica inicial, o gênero feminino se associou a maior chance de controle. A média de idade dessas mulheres foi compatível com menopausa ($56,9 \pm 7,9$ anos), fato que refuta, neste cenário, o possível papel protetor do estrogênio como fator capaz de explicar concentrações mais baixas de IGF-1.

Conforme a coorte geral, as mulheres em tratamento primário também apresentaram idade significativamente mais elevada que os homens ($p = 0,031$). É plausível supor que isso possa ter influenciado o controle bioquímico, mas a idade, analisada de forma isolada, não se mostrou associada ao alcance de concentrações adequadas de IGF-1.

Em relação às sequelas do tratamento, como esperado, pacientes em terapia tripla com cirurgia, radioterapia e medicação apresentaram hipopituitarismo mais frequentemente ($p = 0,0013$), ao passo que a preservação da função hipofisária foi mais comum nos pacientes tratados apenas com medicamentos.

O tratamento multimodal tem maior potencial de controlar a doença, mas também pode produzir sequelas bastante deletérias, especialmente ao se considerar a realização de radioterapia. Entre essas complicações, destaca-se o hipopituitarismo, o qual é uma condição que se associa a elevada morbimortalidade e redução na qualidade de vida, além de requerer reposição hormonal permanente (224).

Sobre os custos com o tratamento, verificou-se que cerca de dois terços dos pacientes estão em uso de medicamentos de longo prazo. Atualmente, existe uma

longa e demorada fila para realização de cirurgia hipofisária. Vários pacientes estão em farmacoterapia como tratamento inicial por indisponibilidade de realização do procedimento.

A AIO demonstrou que haveria importante redução nos gastos anuais, na ordem de R\$ 2.781.026,35 ao final de três anos, considerando a efetividade da cirurgia em 55% e a realização de dois procedimentos por mês. A otimização desse cenário poderia resultar em economia ainda maior.

Na experiência de um centro terciário de referência em neurocirurgia hipofisária no nordeste do Brasil, foi possível alcançar taxa de cura de 75% com CTE endoscópica (69). Isso demonstra que o alcance de bons resultados cirúrgicos é plausível na realidade do sistema público de saúde, desde que sejam implementadas ações com esse fim.

Se esforços fossem empreendidos no sentido de adquirir material apropriado com regularidade, constituir equipe fixa e experiente em neurocirurgia hipofisária, além priorizar a reserva de centro cirúrgico para realização de um número mínimo de procedimentos por mês, provavelmente seria possível a obtenção de melhores taxas de cura. Ainda, poder-se-ia esperar maior possibilidade de controle nos casos sem perspectiva curativa, o que também resultaria em economia, pois mesmo quando não é possível remover completamente o tumor por questões anatômicas, a retirada da maior quantidade de tecido tumoral possível (*debulking*), promove melhor resposta ao tratamento medicamentoso (51,70-73,85). Isso poderia levar à utilização de menores doses de AS e redução de custos com tratamento de complicações.

As últimas diretrizes para tratamento da acromegalia reforçam e priorizam a cirurgia como tratamento de eleição para a maioria dos pacientes (51). Na realidade atual, estamos na contramão das recomendações por questões inerentes a dificuldades enfrentadas na rede pública de saúde no Distrito Federal.

Como pontos fortes do presente estudo econômico, destaca-se a sua proximidade com a realidade local, tanto na estimativa de custos, quanto na estimativa da população. A taxa de início de tratamento avaliada em 6 casos novos/ano não está superestimada em relação a taxa de incidência da doença, usualmente documentada em cerca de 3 a 4 casos/ milhão. A população atual do Distrito Federal é de aproximadamente 3.000.000 (228), o que resultaria em cerca de 9 a 12 casos novos/ano. Embora a grande maioria dos pacientes do Distrito Federal esteja em seguimento no HUB, alguns são acompanhados em outros serviços. Além disso, existe dificuldade tanto no reconhecimento da doença, quanto no acesso a atendimento médico, assim como indisponibilidade nas dosagens de GH e IGF-1 pela rede pública. Todos esses fatores levam a crer que a taxa de início de tratamento de 6 casos novos/ ano é bastante aceitável. Reforça-se, ainda, que esse dado foi obtido por meio da análise histórica dos últimos 10 anos anteriores à coleta de dados e que não houve melhora na disponibilidade de cirurgia.

Ressalta-se que o estudo conduziu de forma consistente análises de sensibilidade, tanto determinísticas, quanto probabilísticas com métodos validados de simulações de Monte Carlo. Na análise de sensibilidade em tornado constatou-se que os parâmetros de maior repercussão sobre a magnitude da redução de custos são a cobertura de cirurgia e sua efetividade. Isso sugere que para ocorrer uma economia real, ações concretas para dar vazão e condições adequadas para a realização do procedimento precisam ser implementadas.

É importante mencionar que a estimativa de custos com a cirurgia foi realizada com base na perspectiva atual da SES-DF e que a extrapolação desses dados para outras realidades deve ser realizada com cautela. Ainda, cabe salientar que incertezas quanto a estimativa de parâmetros são próprias e permeiam os estudos econômicos, sendo, por este motivo, tratadas com análises de sensibilidade. Este estudo conduziu todas as análises de acordo com as últimas diretrizes do Ministério da Saúde (144).

As principais limitações da presente AIO estão associadas a alguns dos pressupostos adotados, quais sejam: a avaliação da efetividade da cirurgia considerando conjuntamente tanto pacientes em tratamento primário quanto adjuvante e a generalização da dose utilizada de AS. Essas variáveis demonstraram importante influência no modelo de impacto e podem trazer incerteza sobre qual a real magnitude de economia que poderia ser obtida.

Quanto à estimativa da efetividade da cirurgia ao considerar conjuntamente pacientes tanto em tratamento primário quanto adjuvante, ponderou-se que de acordo com um grande número de estudos (67,69,177-199), é aceitável considerar uma taxa geral de cura entre 40 e 70%. Sobre os estudos que avaliaram especificamente casos de reabordagem cirúrgica, verificou-se que a taxa de controle da doença gira em torno 60% (226,227), o que não fugiria da estimativa geral adotada.

Sobre a escolha da apresentação de OCT-LAR na dose de 30mg, esta foi a dose utilizada por ser a mais frequentemente prescrita. Existe uma minoria de pacientes que fazem uso tanto de doses menores, quanto de doses maiores do medicamento. Todavia, esse aspecto influenciaria pouco os resultados.

Assim, considerou-se que esses aspectos não trariam significativo prejuízo à AIO. Além disso, todos os intervalos adotados direcionam um modelo robusto de decisão que indica uma importante economia de recursos com o aumento da cobertura de cirurgia em todos os cenários.

Apesar desse estudo econômico ter sido realizado com o intuito de verificar o impacto orçamentário referente ao tratamento dos pacientes acromegálicos atendidos no HUB, a extrapolação dos resultados para o Distrito Federal não desborda do razoável, pois o referido hospital consiste no principal centro de referência para tratamento da doença e concentra o atendimento da maior parte dos pacientes.

Sobre a estratégia de georreferenciamento, o mapeamento com SIG pode ser muito útil no planejamento e na oferta dos serviços de saúde (165). O presente trabalho permitiu conhecer a distribuição espacial dos domicílios dos pacientes acromegálicos atendidos no HUB em relação às respectivas distâncias aos centros de dispensação de AS no Distrito Federal.

Ao se considerar que barreiras geográficas podem repercutir na acessibilidade e adesão ao tratamento, procurou-se analisar por meio do SIG se uma maior distância à FAE resultaria em pior controle da doença. Nesse estudo, isso não foi demonstrado.

Ao contrário, os usuários da FAE de Ceilândia, os quais apresentaram distância mais curta entre domicílio e farmácia, quando comparados aos usuários da 102 Sul, mostraram-se com pior controle bioquímico. Todavia, ao se avaliar todos os pacientes residentes no Distrito Federal em conjunto, quando categorizados em controle *versus* não controle, a distância entre domicílio e FAE de referência não se mostrou estatisticamente significativa.

É plausível supor que não apenas a distância *per se*, mas outros fatores relacionados a deslocamento, tais como disponibilidade de transporte público em localidades específicas, tempo de locomoção e custos com passagens também podem implicar na acessibilidade geográfica aos medicamentos. Contudo, esses aspectos não foram avaliados no corrente trabalho, assim como também não foram estudados os fatores sociais e econômicos inerentes às diferentes regiões administrativas e as características de funcionamento de cada farmácia.

Não obstante, foi possível visualizar uma melhor distribuição na oferta de serviços com a criação da FAE de Ceilândia. A descentralização do atendimento que antes era realizado somente na FAE da 102 Sul fica evidente nos dois primeiros mapas (Figuras 9 e 10), os quais ilustram que os pacientes domiciliados nas Regiões de Saúde Oeste e Sudoeste, as quais englobam as cidades satélites de Ceilândia, Brazlândia, Taguatinga, Samambaia e Recanto das Emas, constituindo a maior densidade populacional do Distrito Federal, não mais precisam deslocar-se até as proximidades do centro administrativo de Brasília para receber o medicamento, apesar de alguns poucos pacientes procedentes dessas localidades ainda continuarem utilizando a 102 Sul.

A acromegalia, assim como outras doenças crônicas e incapacitantes, trazem muitas limitações à vida dos indivíduos acometidos, melhorias como essa podem impactar positivamente na adesão ao tratamento, embora isso não tenha sido demonstrado.

Em estudo prévio do presente grupo, verificou-se que pacientes de vários outros estados procuravam atendimento inicial no Distrito Federal (Apêndice A). Contudo, ao se considerar o longo prazo, ponderando que os pacientes usuários de

Medicamentos apresentaram tempo médio de acompanhamento de aproximadamente 6 anos, evidenciou-se que somente pacientes provenientes de cidades mais próximas mantêm o tratamento no HUB. Essa questão pode ser explicada pela própria dificuldade de aquisição e administração do medicamento, a qual tem que ser dispensada trimestralmente na FAE de referência e preferencialmente aplicada no HUB por equipe de enfermagem treinada, a cada 28 dias.

Além disso, são necessárias consultas ambulatoriais regulares com a equipe médica e a realização de exames frequentes para monitoramento da doença. Todas essas demandas provavelmente motivam os pacientes a procurar assistência nas proximidades dos seus domicílios ou resultam em abandono de tratamento.

Ainda assim, dezessete pacientes oriundos dos estados vizinhos de Goiás e Minas Gerais perfazem sistematicamente longos trajetos até o HUB e sua FAE de referência. Isso tem implicações tanto na vida dos pacientes, quanto na utilização de recursos provenientes do GDF.

É certo que uma doença rara como a acromegalia deve idealmente ser acompanhada em centros de referência especializados, usualmente localizados em capitais, fato que gera necessidade de grandes deslocamentos a serem realizados por pacientes provenientes de cidades menores. Contudo, o direcionamento de ações, em nível nacional, quanto ao fornecimento do CEAF, pode trazer importantes melhorias tanto na qualidade de vida dos pacientes, quanto na alocação de recursos públicos.

Outro ponto de relevância da presente análise foi o fortalecimento da linha de pesquisa com a utilização de SIG no estudo de tumores hipofisários, a qual foi iniciada durante o curso de mestrado em parceria com o Instituto de Geociências da UnB.

7 CONCLUSÕES

Foi possível definir os principais desfechos clínicos relacionados ao tratamento. Verificou-se que somente um quarto dos pacientes apresentava critérios de cura. O controle hormonal obtido nos pacientes em tratamento farmacológico foi de 58% após um período de $5,8 \pm 3,8$ anos. A taxa de normalização foi maior nos pacientes em terapia adjuvante *versus* primária.

A análise de impacto orçamentário demonstrou que poderia haver importante economia se houvesse investimento na realização de cirurgia hipofisária. A análise espacial evidenciou que a distância entre o domicílio e o centro de dispensação de medicamentos, quando avaliada de forma isolada, parece não ter impacto na obtenção de controle hormonal.

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, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):22-32.
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.
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. 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. Naves LA, Porto LB, Rosa JW, Casulari LA, Rosa JW. Geographical information system (GIS) as a new tool to evaluate epidemiology based on spatial analysis and clinical outcomes in acromegaly. *Pituitary.* 2015 Feb;18(1):8-15.
14. 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.
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.* 2006 Dec;91(12):4769-75.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B et al. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *The Journal of Clinical Endocrinology*

logy and Metabolism 2008; 93: 2035–2041.

21. 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.
22. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Feb;72(2):203-8.
23. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of Acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004; 25:102-52.
24. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. 2001 4(4):239–249 .
25. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, Guerrero DP, Barrera CA, Franco HI, Ribeiro-Oliveira A Jr, Vilar L, Jallad RS, Duarte FG, Gadelha M, Boguszewski CL, Abucham J, Naves LA, Musolino NR, de Faria ME, Rossato C, Bronstein MD. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016 Aug;19(4):448-57.
26. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL, Parente A, Conte S, Rengo G, Leosco D, Trimarco B, Filardi PP. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):1712-8.
27. 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.
28. Rodrigues MP, Naves LA, Viegas CA, Melo-Silva CA, de Paula WD, Cabral MT, Araújo RR, Casulari LA. Prevalence of lung structure abnormalities in patients with acromegaly and their relationship with gas exchange: cross-sectional analytical study with a control group. *Sao Paulo Med J*. 2015 Sep-Oct;133(5):394-400.

29. Dantas RA, Passos KE, Porto LB, Zakir JC, Reis MC, Naves LA. Physical activities in daily life and functional capacity compared to disease activity control in acromegalic patients: impact in self-reported quality of life. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013 Oct;57(7):550-7.
30. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, Giampietro A, De Marinis L, Giustina A (2013) Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 98(8):3402–3410.
31. Maffezzoni F, Maddalo M, Frara S, Mezzone M, Zorza I, Baruffaldi F, Doglietto F, Mazziotti G, Maroldi R, Giustina A. High-resolution-cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures. *Endocrine.* 2016 Nov;54(2):532-542.
32. 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.
33. Vieira-Neto L, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepliewski 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.
34. 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.
35. 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).* 2013 Feb;78(2):278-84.
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Rennert J(1), Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007 Feb;109(2):111-24.
43. Gondim JA. Pressão intra-selar nos tumores da hipófise. Estudo da relação: pressão intra-selar versus função hipotalâmica-hipofisária. Dissertação, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2004.
44. Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H, Lieb R, Steffin B, Roemmler J, Schopohl J, Mueller M, Schneider HJ, Ising M, Wittchen HU, Stalla GK. Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Nov;71(5):691-701.
45. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary.* 2002 Jan;5(1):17-9.
46. Tiemensma J, Kaptein AA, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Biermasz NR. Affected illness perceptions and the association impaired quality of life in patients with long-term remission of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov; 96(11):3550-8.

47. Leon-Carrion J, Martin-Rodriguez JF, Madrazo-Atutxa A, Soto-Moreno A, Venegas-Moreno E, Torres-Vela E, Benito-López P, Gálvez MA, Tinahones FJ, Leal-Cerro A. Evidence of cognitive and neurophysiological impairment in patients with untreated naive acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4367-79.
48. Boguszewski CL, Ayuk J. Management of endocrine disease: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol.* 2016 Oct;175(4):R147-56.
49. Boguszewski CL, Boguszewski MC, Kopchick JJ. Growth hormone, insulin-like-growth factor system and carcinogenesis. *Endokrynol Pol.* 2016;67(4):414-26.
50. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008 Jun 14;14(22):3484-9.
51. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):3933-51.
52. 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.
53. 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].
54. 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.
55. Wolinski K, Stangierski A, Dyrda K, Nowicka K, Pelka M, Iqbal A, Car A, Lazizi M, Bednarek N, Czarnywojtek A, Gurgul E, Ruchala M. Risk of malignant neoplasms in acromegaly: a case-control study. *J Endocrinol Invest.* 2017 Mar;40(3):319-322.
56. Kaldrymidis D, Papadakis G, Tsakonas G, Kaldrymidis P, Flaskas T, Seretis A, Pantazi E, Kostoglou-Athanassiou I, Peppas M, Roussou P, Diamanti-Kanda-

- rakis. High incidence of thyroid cancer among patients with acromegaly. *E. J Buon.* 2016 Jul-Aug;21(4):989-993.
57. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008 Mar; 9(1):41-58.
 58. Renehan AG, Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;22(4):639-57.
 59. Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Dimopoulou C, Stalla G, - Jaurisch-Hancke C, Mai M, Schopohl J, Schöfl C. The Incidence of Cancer Among Acromegaly Patients: Results From the German Acromegaly Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):3894-902.
 60. Szcześniak D, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Rymaszewska J. The quality of life and psychological, social and cognitive functioning of patients with acromegaly. *Adv Clin Exp Med.* 2015 Jan-Feb;24(1):167-72.
 61. Webb SM, Badia X. Quality of life in growth hormone deficiency and acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007, 36, 221–232.
 62. Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, Pereira AM, van Furth WR, Sievers C, Biermasz NR. Predictors of Quality of Life in Acromegaly: No Consensus on Biochemical Parameters. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Mar 3;8:40.
 63. Pereira AM. Neuropsychological functioning in acromegaly: towards identification of modifiable factors to improve long-term care after remission. *Endocrine.* 2015 Dec;50(3):523-5.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
67. 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;152:379-87.
 68. Buchfelder M, Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):76-83.
 69. 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.
 70. Fahlbusch R, Kleinberg D, Biller B, Bonert V, Buchfelder M, Cappabianca P, Carmichael J, Chandler W, Colao A, George A, Klibanski A, Knopp E, Kreutzer J, Kundurti N, Lesser M, Mamelak A, Pivonello R, Post K, Swearingen B, Vance ML, Barkan A. Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide lar in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017 Aug 19. [Epub ahead of print]
 71. 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.
 72. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, Stevenaert A, Chanson P, Beckers A. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152(1):61–66.
 73. Gheorghiu ML, Găloiu S, Vintilă M, Purice M, Hortopan D, Dumitrașcu A, Coculescu M, Poiană C. Beneficial effect of dose escalation and surgical debulking in patients with acromegaly treated with somatostatin analogs in a Romanian tertiary care center. *Hormones (Athens).* 2016 Apr;15(2):224-34.
 74. Buchfelder M, Schlaffer SM. Novel Techniques in the Surgical Treatment of Acromegaly: Applications and Efficacy. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):32-41.
 75. Buchfelder M. Treatment of pituitary tumors: surgery. *Endocrine.* 2005 Oct; 28(1):67-75.

76. Laws ER, Vance ML, Thapar K. Pituitary surgery for the management of acromegaly. *Horm Res.* 2000; 53 Suppl 3:71-5.
77. 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.
78. Cappabianca P, Cavallo LM, Solari D, Stagno V, Esposito F, de Angelis M. Endoscopic endonasal surgery for pituitary adenomas. *World Neurosurg.* 2014 Dec;82(6 Suppl):S3-11.
79. 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.
80. Samson SL. Pasireotide in Acromegaly: An Overview of Current Mechanistic and Clinical Data. *Neuroendocrinology.* 2015;102(1-2):8-17.
81. McKeage K. Pasireotide in Acromegaly: A Review. *Drugs.* 2015 Jun; 75(9):1039-48.
82. 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.
83. Jenkins PJ, Akker S, Chew SL et al. Optimal dosage interval for depot somatostatin analogue therapy in acromegaly requires individual titration. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 53:719-24.
84. Biermasz NR, van den Oever NC et al. Sandostatin LAR in acromegaly: a 6week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4week interval. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 58:288-95.
85. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, Kasuki L, Gadelha MR. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary.* 2016 Jun;19(3):235-47.
86. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.*

2001; 86(6): 2779–2786.

87. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, Barausse M, Albizzi M, Dallabonzana D, Pedroncelli AM. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 88(7):3090–3098.
88. Davies PH, Stewart SE, Lancranjan L, Sheppard MC, Stewart PM Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR) for the management of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48(3):311–316.
89. Lancranjan I, Bruns C, Grass P, Jaquet P, Jervell J, Kendall-Taylor P, Lamberts SW, Marbach P, Orskov H, Pagani G, Sheppard M, Simionescu L. Sandostatin LAR: a promising therapeutic tool in the management of acromegalic patients. *Metabolism.* 1996; 45(8 Suppl 1):67–71.
90. Lancranjan I, Atkinson AB. Results of a European multi-centre study with Sandostatin LAR in acromegalic patients. Sandostatin LAR Group. *Pituitary.* 1999; 1(2):105–114.
91. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Aug;90(8):4465-73.
92. Carlsen SM, Svartberg J, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Skeie S, Lund-Johansen M, Fougner SL, Bollerslev J. Six-month preoperative octreotide treatment in unselected, de novo patients with acromegaly: effect on biochemistry, tumour volume, and postoperative cure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 74(6): 736–743
93. Colao A, Cappabianca P, Caron P, De Menis E, Farrall AJ, Gadelha MR, Hmissi A, Rees A, Reincke M, Safari M, T'Sjoen G, Bouterfa H, Cuneo RC. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70(5):757–768.
94. Karaca Z, Tanriverdi F, Elbuken G, Cakir I, Donmez H, Selcuklu A, Durak A, Dokmetas H, Colak R, Unluhizarci K, Kelestimur F. Comparison of primary octreotide-LAR and surgical treatment in newly diagnosed patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(5):678–684.

95. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang T-C, Chervin A, Farrall AJ, Patocs A, Petersenn S, Podoba J, Safari M, Wardlaw J. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LARÒ (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66(6):859–868.
96. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Rese İndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(3):791–799.
97. Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth MI, Lam KS, Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide AutogelÒ therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary*. 2010; 13(1):18–28.
98. Salvatori R, Nachtigall LB, Cook DM, Bonert V, Molitch ME, Blethen S, Chang S. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naive patients with acromegaly. *Pituitary*. 2010; 13(2):115–122 .
99. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhawad M, Moir S, Khan F, Maki-Petaja K, Gayton EL, Strey CH, O'Toole S, Ariyaratnam S, Halsall DJ, Chaudhry AN, Berman L, Scoffings DJ, Antoun NM, Dutka DP, Wilkinson IB, Shneerson JM, Pickard JD, Simpson HL, Gurnell M. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(3):1040–1050.
100. Shimatsu A, Teramoto A, Hizuka N, Kitai K, Ramis J, Chihara K. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sustained-release lanreotide (lanreotide Autogel) in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism. *Endocr J*. 2013; 60(5):651–663.
101. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, Lodrini A, Lombardi G, Cozzi R. Partial surgical removal of GH-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogues in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1):85–92.

102. Karavitaki N, Turner HE, Adams CB, Cudlip S, Byrne JV, Fazal- Sanderson V, Rowlers S, Trainer PJ, Wass JA. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68(6):970–975.
103. Petersenn S, Buchfelder M, Reincke M, Strasburger CM, Franz H, Lohmann R, Quabbe HJ, Plockinger U. Results of surgical and somatostatin analog therapies and their combination in acromegaly: a retrospective analysis of the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159(5):525–532.
104. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One*. 2012;7(5): e36411.
105. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, Maisonobe P, Clermont A; PRIMARYS Investigators. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr;99(4):1282-90.
106. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A; Pasireotide C2402 Study Group. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; Nov;2(11):875-84.
107. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1327-35.
108. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992 Sep;21(3):713-35.
109. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, Cirillo S, Merola B, Lombardi G. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:518-23.
110. 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;61:209–15.

111. Gatta B, Hau DH, Catargi B, Roger P, Tabarin A. Re-evaluation of the efficacy of the association of cabergoline to somatostatin analogues in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63:477–8.
112. Mattar P, Alves Martins MR, Abucham J. Short- and longterm efficacy of combined cabergoline and octreotide treatment in controlling IGF-I levels in acromegaly. *Neuroendocrinol*. 2010;92:120–7.
113. 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.
114. Higham CE, Trainer PJ. Growth hormone excess and the development of growth hormone receptor antagonists. *Exp Physiol*. 2008 Nov; 93(11):1157-69.
115. 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.
116. 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.
117. Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, Weinzimer SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3374-7.
118. Paisley AN, Hayden K, Ellis A et al. Pegvisomant interference in GH assays results in underestimation of GH levels. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156:3159.
119. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. 2000; 342:11717.
120. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC et al. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev*. 2002; 23:62346.
121. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, Hey-Hadavi J, Lundgren F, Rajjic N, Strasburger CJ, Webb SM, Koltowska-Häggström M. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive

review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1589-97.

122. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Mcò S, Colao A, De Marinis L, De Menis E, Degli Uberti E, Giorgino F, Grottoli S, Lania AG, Maffei P, Pivonello R, Ghigo E. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017; Jun;40(6):577-589.
123. van Westrhenen A, Muskens IS, Verhoeff JJC, Smith TRS, Broekman MLD. Ischemic stroke after radiation therapy for pituitary adenomas: a systematic review. *J Neurooncol.* 2017 Jun 28. [Epub ahead of print]
124. Barkan AL. Radiotherapy in acromegaly: The argument against. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:132-5.
125. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary.* 2007;10(1):53-9.
126. González B, Vargas G, Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa E, Mercado M. Efficacy and safety of radiotherapy in acromegaly. *Arch Med Res.* 2011 Jan;42(1):48-52.
127. Jaffe CA. Reevaluation of conventional pituitary irradiation in the therapy of acromegaly. *Pituitary.* 1999 Jun;2(1):55-62.
128. Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rødahl E, Thorsen F, Schreiner T, Aanderud S, Lund-Johansen M. Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2007 Sep;157(3):255-63.
129. Pollock BE. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Prog Neurol Surg.* 2007;20:164-71.
130. Abu Dabrh A, Asi N, Farah W, Mohammed K, Wang Z, Farah M, Prokop L, Katznelson L, Murad M. Radiotherapy vs. Radiosurgery in Treating Patients with Acromegaly: Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2015 Mar 18:1-33.
131. Costa AC, Rossi A, Martinelli CE Jr, Machado HR, Moreira AC. Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jul;87(7):3142-7.
132. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166

patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:523-7.

133. Machado EO, Taboada GF, Neto LV, van Haute FR, Corrêa LL, Balarini GA, Shrank Y, Goulart M, Gadelha MR. Prevalence of discordant GH and IGF-I levels in acromegalics at diagnosis, after surgical treatment and during treatment with octreotide LAR. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18:389-93.
134. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-i concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr; 93(4):1324-30.
135. Sesmilo G, Gaztambide S, Venegas E, Pico A, Del Pozo C, Blanco C, Torres E, Alvarez-Escola C, Fajardo C, Garcia R et al. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary.* 2013Mar;16(1):115-21.
136. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/outros-links/assistencia-farmacutica/784-componente-especializado-da-assistencia-farmacutica-farmacia-de-alto-custo.html> [Acesso em: 31 Agosto 2017]
137. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Ministério da Saúde, Brasília, 2010.
138. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Acetato de lanreotida para o tratamento da acromegalia. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 19. Ministério da Saúde, Brasília, 2012.
139. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012_prt0045_23_10_2012.html [Acesso em 31 Agosto 2017]
140. Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B, Abs R, et al. Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 2004 Sep;151(3):317-24.
141. Ronchi CL, Boschetti M, gli Uberti EC, Mariotti S, Grottoli S, Loli P, et al. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open,

multicentre longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 Oct;67(4):512-9.

142. Schopohl J, Strasburger CJ, Caird D, Badenhop K, Beuschlein F, Droste M, et al. Efficacy and acceptability of lanreotide Autogel(R) 120 mg at different dose intervals in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011 Mar;119(3):156-62.
143. Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Kucukler FK, et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary* 2011 Aug 24.
144. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2ª Edição Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
145. Silva ALF, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk. Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2012; 28(7):1223-1238.
146. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o sistema de saúde do Brasil. 1ª Edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
147. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices – budget impact analysis. *Value Health* 2007; 10: 336-47.
148. Marshall DA, Douglas PR, Drummond MF, Torrance GW, MacLeod S, Manti O, et al. Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. *Pharmacoeconomics* 2008;26:477-95.
149. National Institute for Health and Clinical Excellence. Developing costing tools – methods guide. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.
150. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Canberra: Depart-

ment of Health and Ageing, Australian Government; 2006.

151. Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. *Value Health* 2004; 7: 1-10.
152. Silva MT, Silva END, Pereira MG. Budget impact analysis. *Epidemiol Serv Saude*. 2017 Apr-Jun; 26(2):421-424.
153. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l3-cgceaf/11646-pcdt> [Acesso em 31 Agosto 2017]
154. Silva EN, Sousa TRV. Economic evaluation in the context of rare diseases: is it possible? *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2015; 31(3):1-11.
155. Rytönen MJ. Not all maps are equal: GIS and spatial analysis in epidemiology. *Int J Circumpolar Health*. 2004 Mar; 63(1): 9-24.
156. Vanmeulebrouk B, Rivett U, Ricketts A, Loudon M. Open source GIS for HIV/AIDS management. *Int J Health Geogr*. 2008 Oct 22; 7:53.
157. 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.
158. Gupta R, Shriram R. Disease surveillance and monitoring using GIS. 7th Annual International Conference Map India 2004. Disponível em: <https://www.geospatialworld.net> [Acesso em 31 Agosto 2017]
159. 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.
160. 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 Ross River virus infection and proximity to the Leschenault estuary, WA. *Aust N Z J Public Health*. 2012 Jun; 36(3):229-35.
161. 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.
162. 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.
 163. 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.
 164. 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.
 165. McLafferty SL. GIS and health care. *Annu Rev Public Health.*, 24:25-42, 2003.
 166. 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.
 167. 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.
 168. 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.
 169. 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.
 170. Topping CJ, Dalby L, Skov F. Landscape structure and management alter the outcome of a pesticide ERA: Evaluating impacts of endocrine disruption using the AL-MaSS European Brown Hare model. *Sci Total Environ*. 2016 Jan 15;541:1477-1488.
 171. Sackett DK, Pow CL, Rubino MJ, Aday DD, Cope WG, Kullman S, Rice JA, Kwak TJ, Law M. Sources of endocrine-disrupting compounds in North Carolina waterways: a geographic information systems approach. *Environ Toxicol Chem*. 2015 Feb;34(2):437-45. doi: 10.1002/etc.2797.

172. McDonald E, Watterson A, Tyler AN, McArthur J, Scott EM. Multi-factorial influences on sex ratio: a spatio-temporal investigation of endocrine disruptor pollution and neighborhood stress. *Int J Occup Environ Health*. 2014 Jul-Sep;20(3):235-46.
173. Young J, Iwanowicz L, Sperry A, Blazer V. A landscape-based reconnaissance survey of estrogenic activity in streams of the upper Potomac, upper James, and Shenandoah Rivers, USA. *Environ Monit Assess*. 2014 Sep;186(9):5531-45.
174. Zakir JC, Casulari LA, Rosa JW, Rosa JW, de Mello PA, de Magalhães AV, Naves LA. Prognostic Value of Invasion, Markers of Proliferation, and Classification of Giant Pituitary Tumors, in a Georeferred Cohort in Brazil of 50 Patients, with a Long-Term Postoperative Follow-Up. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:7964523.
175. Hosmer DW, Lemeshow S (2000). *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York; John Wiley & Sons.
176. Barros AJ, Hirakata VN: Alternatives for logistic regression in crosssectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3:21.
177. Netuka D, Majovsky M, Masopust V, Belsan T, Marek J, Krsek M, Hana V, Jezkova J, Hana V Jr, Benes V. Intraoperative magnetic resonance imaging during endoscopic transsphenoidal surgery of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *World Neurosurg*. 2016;91:490–496
178. Kaltsas GA, Isidori AM, Florakis D, Trainer PJ, Camacho-Hubner C, Afshar F, Sabin I, Jenkins JP, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(4):1645–1652 .
179. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery*. 2001; 48(6):1239–1243 discussion 1244–1235.
180. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(9):4072–4077

181. De P, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG, Vafidis J, Davies JS, Scanlon MF. Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(8):3567–3572.
182. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2003; 58(1):86–91.
183. Esposito V, Santoro A, Minniti G, Salvati M, Innocenzi G, Lanzetta G, Cantore G. Transsphenoidal adenomectomy for GH-, PRL- and ACTH-secreting pituitary tumours: outcome analysis in a series of 125 patients. *Neurol Sci.* 2004; 25(5):251–256.
184. Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, Seiler R, Diem P, Christ ER. Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochir.* 2005; 147(3):243–251 discussion 250–241
185. Kabil MS, Eby JB, Shahinian HK. Fully endoscopic endonasal vs. transseptal transsphenoidal pituitary surgery. *Minim Invasive Neurosurg.* 2005; 48(6):348–354.
186. Ludecke DK, Abe T. Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1000 operations. *Neuroendocrinology.* 2006; 83(3–4):230–239.
187. Frank G, Pasquini E. Endoscopic endonasal cavernous sinus surgery, with special reference to pituitary adenomas. *Front Horm Res.* 2006; 34:64–82.
188. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery.* 2008; 62(5):1006–1015.
189. Kim MS, Jang HD, Kim OL. Surgical results of growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 45(5):271–274.
190. Yano S, Kawano T, Kudo M, Makino K, Nakamura H, Kai Y, Morioka M, Kuratsu J. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach through the bilateral nostrils for pituitary adenomas. *Neurol Med Chir.* 2009; 49(1):1–7.
191. Hofstetter CP, Mannaa RH, Mubita L, Anand VK, Kennedy JW, Dehdashti AR, Schwartz TH. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for growth hor-

- hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 2010; 29(4):E6.
192. Campbell PG, Kenning E, Andrews DW, Yadla S, Rosen M, Evans JJ. Outcomes after a purely endoscopic transsphenoidal resection of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 2010; 29(4):E5.
 193. Wang M, Mou C, Jiang M, Han L, Fan S, Huan C, Qu X, Han T, Qu Y, Xu G. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(5):797–802.
 194. Shin SS, Tormenti MJ, Paluzzi A, Rothfus WE, Chang YF, Zainah H, Fernandez-Miranda JC, Snyderman CH, Challinor SM, Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission. *Pituitary*. 2013; 16(4):435–444.
 195. Hazer DB, Isik S, Berker D, Guler S, Gurlek A, Yucel T, Berker M. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg*. 2013; 119(6):1467–1477.
 196. Yildirim AE, Sahinoglu M, Divanlioglu D, Alagoz F, Gurcay AG, Daglioglu E, Okay HO, Belen AD. Endoscopic endonasal transsphenoidal treatment for acromegaly: 2010 consensus criteria for remission and predictors of outcomes. *Turk Neurosurg* 2014; 24(6):906–912.
 197. Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA Jr. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8):3190–3198.
 198. Fathalla H, Cusimano MD, Di Ieva A, Lee J, Alsharif O, Goguen J, Zhang S, Smyth H. Endoscopic versus microscopic approach for surgical treatment of acromegaly. *Neurosurg Rev*. 2015; 38(3):541–548 discussion 548–549 .
 199. Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, Marshall JC, Laws ER Jr, Vance ML. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(9):2732–2740.

200. Oliveira ML, Santos LMP, Silva EN. Methodological foundations for cost-of-illness studies in Brazil. *Rev Nutr Campinas*, 2014;27(5):585-595.
201. Silva EN, Silva MT, Pereira MG. Identifying, measuring and valuing health costs. *Epidemiol Serv Saude*. 2016 Apr-Jun;25(2):437-439.
202. Ruger JP, Reiff M. A Checklist for the Conduct, Reporting, and Appraisal of Micro-costing Studies in Health Care: Protocol Development. *JMIR Res Protoc*. 2016 Oct 5;5(4):e195.
203. Leone, GSG. *Curso de Contabilidade de Custos*. 2ª ed. São Paulo: Editora Atlas; 2000.
204. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottoli S, Losa M, Cannavò S, Minuto F, Montini M, Bondanelli M, De Menis E, Martini C, Angeletti G, Velardo A, Peri A, Faustini-Fustini M, Tita P, Pigliaru F, Borretta G, Scaroni C, Bazzoni N, Bianchi A, Appetecchia M, Cavagnini F, Lombardi G, Ghigo E, Beck-Peccoz P, Colao A, Terzolo M; Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol*. 2012 Aug;167(2):189-98.
205. Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaursch-Hancke C, Mayr B, Schopohl J; participants of the German Acromegaly Register. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol*. 2012 Dec 10;168(1):39-47.
206. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, Auriemma R, Diallo AM, Hulting AL, Ferone D, Hana V Jr, Filipponi S, Sievers C, Nogueira C, Fajardo-Montañana C, Carvalho D, Hana V, Stalla GK, Jaffrain-Réa ML, Delemer B, Colao A, Brue T, Neggens SJCMM, Zacharieva S, Chanson P, Beckers A. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Oct;24(10):505-518.
207. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:667–74.
208. 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.

209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. Vallette S, Serri O. Oral estroprogestin: an alternative low cost therapy for women with postoperative persistent acromegaly? *Pituitary.* 2010 Dec;13(4):311-4.
213. Roemmler J, Bidlingmaier M, Schopohl J. Endogenous estradiol may influence IGF-I levels in acromegalic women treated with pegvisomant. *Pituitary.* 2010;13(1):89-93.
214. 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.
215. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987 Apr;26(4):481-512.
216. 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.
217. Kwon O, Song YD, Kim SY, Lee EJ; Rare Disease Study Group, Science and Research Committee, Korean Endocrine Society. Nationwide survey of acromegaly in South Korea. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Apr;78(4):577-85.
218. Fedrizzi D, Rodrigues TC, Costenaro F, Scalco R, Czepielewski MA. Hypertension-related factors in patients with active and inactive acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011 Oct;55(7):468-74.

219. Bates PR, Carson MN, Trainer PJ, Wass JA; UK National Acromegaly Register Study Group (UKAR-2). Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jan;68(1):136-42.
220. Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, Cuevas-Ramos D, Melgar V, Talavera J, Rivera-Hernandez AJ, Valencia-Méndez CV, Mercado M; Mexican Acromegaly Registry Group. The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016.Nov;101(11):3997-4004.
221. 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.
222. Daly AF¹, Tichomirowa MA, Beckers A. Update on familial pituitary tumors: from multiple endocrine neoplasia type 1 to familial isolated pituitary adenoma. *Horm Res*. 2009 Jan;71 Suppl 1:10511.
223. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, Naves LA, Ebeling T, Karhu A, Raappana A, Cazabat L, De Menis E, Montaña CF, Raverot G, Weil RJ, Sane T, Maiter D, Neggers S, Yaneva M, Tabarin A, Verrua E, Eloranta E, Murat A, Vierimaa O, Salmela PI, Emy P, Toledo RA, Sabaté MI, Villa C, Popelier M, Salvatori R, Jennings J, Longás AF, Labarta Aizpún JI, Georgitsi M, Paschke R, Ronchi C, Valimaki M, Saloranta C, De Herder W, Cozzi R, Guitelman M, Magri F, Lagonigro MS, Halaby G, Corman V, Hagelstein MT, Vanbellinghen JF, Barra GB, Gimenez-Roqueplo AP, Cameron FJ, Borson-Chazot F, Holdaway I, Toledo SP, Stalla GK, Spada A, Zacharieva S, Bertherat J, Brue T, Bours V, Chanson P, Aaltonen LA, Beckers A. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):E373-83.
224. Prabhakar VK, Shalet SM. Aetiology, diagnosis, and management of hypopituitarism in adult life. *Postgrad Med J*. 2006 Apr;82(966):259-66.
225. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=530010> [Acesso em: 31 Agosto 2017]

226. Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, Chandler WF, Sullivan SE. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission and complications. *Pituitary*. 2013; 16(4):459–464. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery*. 2010; 67(4):949–956.
227. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery*. 2010; 67(4):949–956.
228. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=530010>
[Acesso 31 Agosto 2017]

APÊNDICE A – PRIMEIRO ESTUDO QUE PERMITIU A APLICAÇÃO DOS SIG ÀS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS OBSERVADAS EM AMOSTRA DE PACIENTES PORTADORES DE ACROMEGALIA PUBLICADO POR NOSSO GRUPO DE PESQUISAS NO ANO DE 2015

Pituitary (2015) 18:8–15
DOI 10.1007/s11102-013-0548-3

Geographical information system (GIS) as a new tool to evaluate epidemiology based on spatial analysis and clinical outcomes in acromegaly

Luciana Ansaneli Naves · Lara Benigno Porto ·
João Willy Corrêa Rosa · Luiz Augusto Casulari ·
José Wilson Corrêa Rosa

Published online: 25 December 2013
© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Geographical information systems (GIS) have emerged as a group of innovative software components useful for projects in epidemiology and planning in Health Care System. This is an original study to investigate environmental and geographical influences on epidemiology of acromegaly in Brazil. We aimed to validate a method to link an acromegaly registry with a GIS mapping program, to describe the spatial distribution of patients, to identify disease clusters and to evaluate if the access to Health Care could influence the outcome of the disease. Clinical data from 112 consecutive patients were collected and home addresses were plotted in the GIS software for spatial analysis. The buffer spatial distribution of patients living in Brasília showed that 38.1 % lived from 0.33 to 8.66 km, 17.7 % from 8.67 to 18.06 km, 22.2 % from 18.07 to 25.67 km and 22 % from 25.68 to 36.70 km distant to the Reference Medical Center (RMC), and no unexpected clusters were identified. Migration of 26 patients from 11 others cities in different regions of the country was observed. Most of patients (64 %) with adenomas bigger than 25 mm lived more than 20 km away from RMC, but no significant correlation between the distance from patient's home to the RMC and tumor diameter ($r = 0.45$ $p = 0.20$) nor for delay in diagnosis ($r = 0.43$ $p = 0.30$) was found. The geographical

distribution of diagnosed cases did not impact in the latency of diagnosis or tumor size but the recognition of significant migration denotes that improvements in the medical assistance network are needed.

Keywords Acromegaly · Pituitary tumor registry · Geographical information system

Introduction

The development of pituitary adenomas may be related to several pathophysiological factors that have been described in recent years. Although the exactly causative mechanisms involved remain elusive, they might include genetic and epigenetic aspects, resulting in cell cycle disruption, cell signaling abnormalities, oncogene activation, loss of tumor suppressor activity, and receptor and hormone signaling dysfunction [1–5].

Despite the advances in comprehension of mechanisms involved in the development and morbidity of somatotropinomas [6–15], the influence of environmental and socioeconomic factors in the outcome of acromegaly has not yet been properly evaluated [16]. The recognition of regional aspects and geographical distribution of diagnosed cases may help to identify probable clinical case location, and to describe epidemiological data.

The frequency of pituitary tumors is not well established, and most of them are under diagnosed. A meta-analysis suggested a frequency in general population in the USA, of 14.4 % e 22.5 % in autopsy and radiological series respectively [17] and prevalence of 190–280 cases/million [18]. An european study have shown a presence of clinically relevant pituitary adenomas in 1:1,064 inhabitants [19]. The prevalence of acromegaly in different

Luciana Ansaneli Naves and Lara Benigno Porto have contributed equally to this work.

L. A. Naves (✉) · L. B. Porto · E. A. Casulari
Unit of Endocrinology, Faculty of Medicine, University of
Brasília, Brasília, Brazil
e-mail: draluciananaves@gmail.com

J. W. C. Rosa · J. W. C. Rosa
Institute of Geosciences, University of Brasília, Brasília, Brazil

multicentric and international registries is around 60 cases per million [20–22]. In Brazil there is no published national database registry for the disease, but in the study region, the population is around 2,562,963 inhabitants, the expected number of cases should be around 150 patients diagnosed in Brasilia. We describe a representative cohort of 112 patients, in regular medical care in our medical center.

In recent years, geographical information systems (GIS) have emerged as a group of innovative and important software components of many projects in public health and epidemiology [23]. The usage of GIS tools in health sciences provides scientific and accurate ways to register, analyze, and map disease information. GIS tools include processing geographic data, topographic databases, satellite remote sensing imagery, among other databases, to create maps and to cross-correlate public health registries and other clinical records to environmental factors. This data analysis scheme may lead into the investigation of the relation of clinical aspects to the mentioned geographical parameters, and to describe disease variables and inter-relationships based on its observed spatial distribution [24, 25]. It may also be useful in disease surveillance based in the identification of possible spatial clusters of disease occurrence [26] and to aid planning strategies to improve regional health care [27–29].

Until now, the use of GIS has not been applied to pituitary tumors, hence the methodology is novel and the study represents a proof of principle with this mapping technique, to evaluate geographical pattern of acromegaly distribution in Brazil.

Regional and socioeconomic aspects

Brasilia is located around the middle of the polygon that defines the Federal District of Brazil, at an altitude more than 1,000 m over the sea level. The city was constructed in 1960, and planned to be similar to an airplane shape, with thirty others administrative regions, called satellite cities, located around the center and in the vicinities of the limits of the district. Most of the population lives in the western portion of the Federal District and there is a poorly populated rural area in the eastern part of the region. In this region, geochemical anomalies and occurrence of ores with radioactive components were not identified, comparing to the rest of Brazilian soil [30, 31]. The Federal District is not a region rich in industrial or environmental contaminants. A recent study conducted by the University of Brasilia evaluated the concentration of chemical elements

According to Brazilian Census 2010 [30], the population of the Brasilia area represents a completely heterogeneous sample of an almost unbiased population, composed by several ethnic origins and people that have migrated from several different regions of the country, to built the planned city, that was recently constructed in a previously inhabited rural area of the country. The economics conditions of the main city (Brasilia) are privileged, but considering the Federal District as whole, the population is basically composed of middle- and working-class Brazilians [30]. The local public health system is composed by a network of health posts for primary health care, hospitals dedicated to secondary care, and two hospitals for tertiary care. Most of patients with diagnosis of neuroendocrine disorders are referred to our center. The spatial analysis was applied in order to investigate possible trends in Acromegaly in a representative cohort of the Brazilian population, using a tool that was firstly applied to pituitary tumours.

Objectives

The aims of this study were (1) to demonstrate and validate a method to link acromegaly registry data with a GIS mapping and analysis program; (2) to describe the spatial distribution of acromegaly in the study region in order to identify the presence of disease clusters; and (3) to analyze the difficulties of access to Health Care System and its impact in latency for diagnosis and tumor size.

Methods

Referral medical center (RMC)

The University Hospital of Brasilia is a RMC and belongs to the tertiary care network of the Federal District. The Neuroendocrine Unit is a referral center for treatment of pituitary diseases in the central region of Brazil and maintains a registry of all patients with pituitary tumors diagnosed since 1995. All clinical information is updated periodically using electronic medical records.

Geographical region of interest

Brasilia is a planned city, located in the center-western region of Brazil, constructed in 1960 to be the national capital. It is part of the Federal District of Brazil, which population is comprised of people that have migrated from

socioeconomic conditions concerning this region were provided by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and the data collected from the most recent Brazilian Census, 2010 [30, 31].

Acromegaly registry data

Patient data were obtained by examining the Neuroendocrine Unit electronic medical records using a proper commercially available software tool (Access, Microsoft, Bellevue, WA), and a locally developed computer program, designed to collect significant information related to pituitary function and disease. All patients with diagnosis of acromegaly who had a clinic visit, surgery or radiotherapy on this unit, in the time range from 1995 to 2013, were included. Patient variables considered were address, age, sex, signs and symptoms at diagnosis, comorbidities, as well as all other data concerning laboratorial and radiological findings. The study was performed in accordance with the declaration of Helsinki, and was approved by the local ethics committee.

Application of acromegaly registry data to GIS mapping tool

The Brasilia acromegaly registry data was incorporated into a spreadsheet usable format (Excel 2003, Microsoft, Bellevue, WA). These data were converted to a database file structure for input to the chosen GIS software (namely, ArcGIS version 9.3, ESRI, Redlands, CA). The residential addresses reported by participants in the past 10 years prior to diagnosis were selected for the spatial analysis. The address information for cases in which residency time in the Federal District began after the diagnosis were

excluded. Geocoding parameterization was used in order to obtain coordinates of the home address of each patient. To ensure protection of the privacy of individuals, as recommended from Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) and IOM privacy regulations [33–35], and to avoid misrepresentation in our data, the chosen scale of the maps was 1:300,000 and no geocodes (latitude and longitude) were shown. This way, each point representing the residence of an individual, includes a larger area, including at least 15,000 people. The maps were then generated placing residences in a non-disclosed grid, using a proper map scale that would not display streets or individual residences, and preserve individual confidentiality.

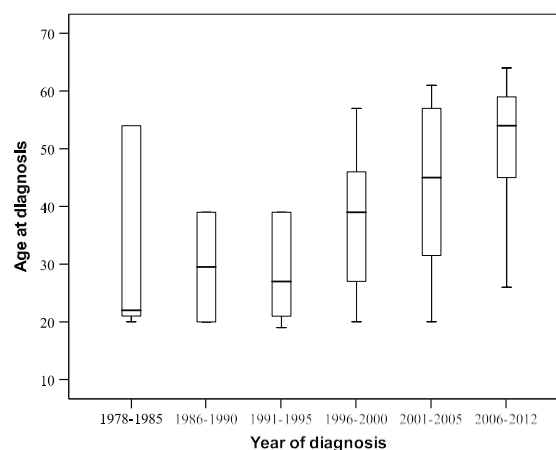


Fig. 1 Relation between age distribution at first medical evaluation and year of diagnosis

Table 1 Symptoms at diagnosis in patients with acromegaly categorized by tumor size and invasiveness before treatment

Symptoms at diagnosis	Size of pituitary tumors		Invasive	<i>p</i>
	Microadenomas	Macroadenomas		
Symptoms				
Headaches	7	31	16	0.01*
Visual impairment	6	18	9	0.02*
Sweatness	8	17	9	0.40
Soft tissue	78	97	90	0.60
Artralgias	9	22	13	0.02*
Galactorrhea	1	8	2	0.25
Hypogonadism	5	17	5	0.10
Co-morbidities				
Diabetes mellitus	3	9	8	0.20
Hypertension	6	17	10	0.10

The *p* values, were calculated by analysis of variance (ANOVA)

* The *p* values were considered statistically significant if ≤ 0.05

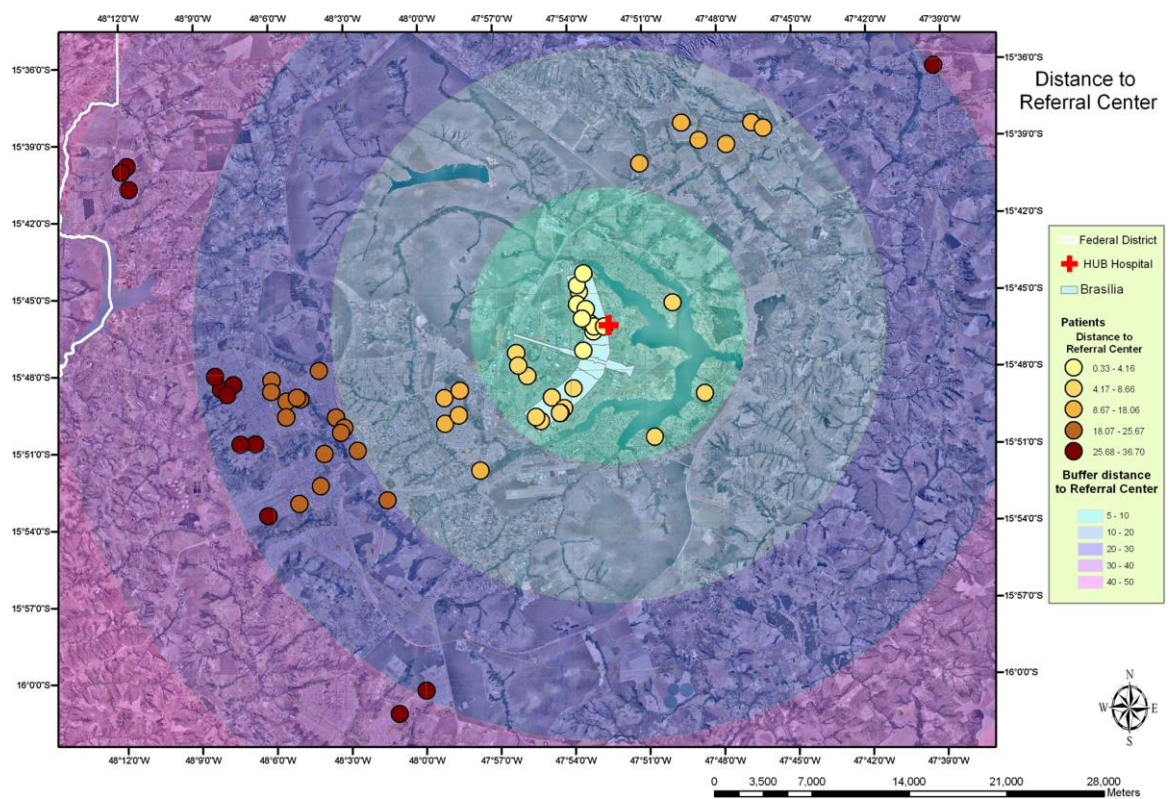


Fig. 2 Patients' home distance to referral clinical center. *Buffer distances* are represented in five zones from 5 to more than 50 km long, and patients' clusters in *different colors* according to region. GIS software (ArcGIS version 9.3, ESRI, Redlands, CA). *Map scale* 1:300,000

Statistics

All results were expressed in mean or median, the individual groups of patients were compared and, whenever applicable, the Pearson correlation coefficient was calculated. Student's *t* test was performed for the comparative analysis of quantitative variables. The Fisher exact test was used to compare frequencies and determine associations between categorical variables. All statistical analyses were conducted using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17.0) and *p* values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Cohort

The cohort was composed of 112 patients, diagnosed in our center from January 1995 to January 2013. The gender distribution was 47.3 % women, and 52.7 % men. The

mean age at diagnosis was 42.1 years (ranging from 14 to 70), and 60.4 % of patients had their age ranging between 31 and 60 years old at the first endocrine evaluation. The most frequent symptoms and co-morbidities are described on Table 1 compared to tumor size and invasiveness.

Delay for diagnosis

The mean delay time between first symptoms and diagnosis was 5.8 years (original data ranging from 4 to 9 years), and the median was 5 years. The older patients presented longer duration of symptoms preceding diagnosis ($p = 0.003$ $r = 0.73$). For patients who referred to live outside the Federal District by the time of diagnosis, the mean delay time was 6.8 years, and the computed data median was 7 years. In most patients, the disease was identified in the last 10 years, and for 29.2 % of the patients, the disease was diagnosed from 2007 to 2013. Despite better tools for precocious diagnosis, we found that the age pattern at the diagnosis did not improve along time (Fig. 1).

Application of geographical information system

Spatial analysis of cohort of patients

The Federal District was represented in buffers corresponding to the radial distance to medical care unit. Five zones were segmented each 10 km away from the RMC. The analysis of buffer distribution showed that 38.1 % of patients lived from 0.33 to 8.66 km, 17.7 % from 8.67 to 18.06 km, 22.2 % from 18.07 to 25.67 km, and 22 % from 25.7 to 36.7 km distant to the RMC (Fig. 2). For this analysis we considered patients living in the Federal District 10 years prior to diagnosis. No unexpected clusters were found. The highest concentrations of patients corresponded to areas with higher population density.

For the spatial analysis, from the 112 initial records, 24 % were left unmatched, related to incorrect information of the address location. Most of these errors were identified to be due to abbreviated street names, inadequate house numbers, and county location. Some unmatched records corresponded to patients living in distant regions of the

country, but referred a local address to benefit from the health services in Brasilia. Those addresses were reviewed and correctly matched to the residence addresses by the time of the diagnosis. Twenty-six patients had a fixed residency, 10 years prior to diagnosis, located in 11 cities from different regions of the country, and have migrated to Brasilia to look for attendance at the Neuroendocrine Unit of the University Hospital of Brasilia (Fig. 3).

Tumor volume and distance to the referral medical center

The frequency of microadenomas was not different among the two genders ($p = 0.80$). Women presented macroadenomas more frequently ($p = 0.03$), and invasive lesions were more common in men ($p = 0.01$). Microadenomas corresponded to 22.3 % of cases and 43.8 % of patients had invasive lesions by diagnosis.

The patients were represented by different colors and plotted in a map, according to their tumor larger diameter at diagnosis. The map was divided in 5 buffer zones ranging from 5 km to more than 50 km.

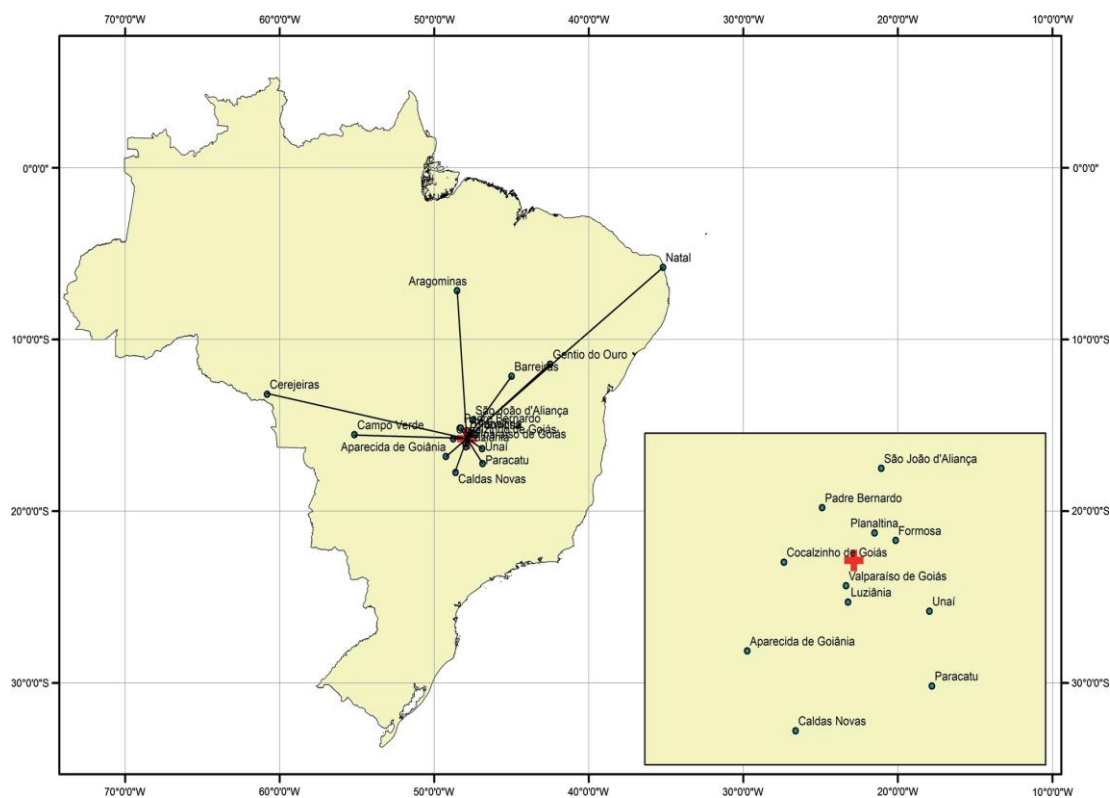


Fig. 3 Map of pattern of migration of patients from other regions in Brazil, that looked for assistance at Neuroendocrine Unit of the University Hospital of Brasilia

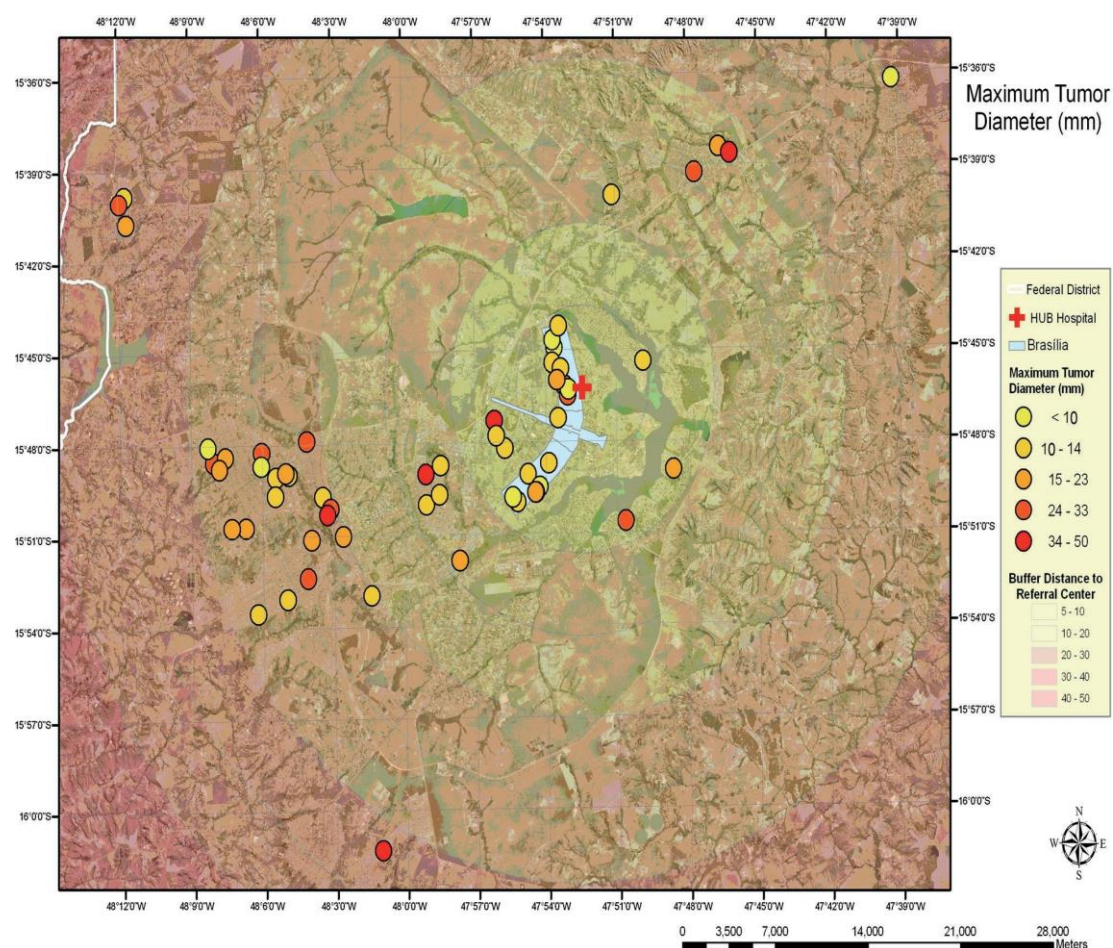


Fig. 4 Spatial distribution of patients according to the maximal tumor diameter and distance to referred medical center. GIS software (ArcGIS version 9.3, ESRI, Redlands, CA). Map scale 1:300,000

of patients with macroadenomas bigger than 25 mm of maximum tumor diameter lived more than 20 km away from the RMC (Fig. 4). There was no significant correlation between tumor size and distance to the hospital ($r = 0.45$ $p = 0.20$).

There was no significant correlation between the latency for diagnosis and the distance from the patient's home address to the RMC ($r = 0.43$ $p = 0.3$), even considering the patients living out of the Federal District.

Discussion

In our survey, we verified that the most invasive lesions were found in younger patients, and in cases of FIPA, corresponding to previous studies which found a higher

potential of aggressiveness in these patients [4, 36]. The delay time between the onset of symptoms, and the recognition of the disease was shorter than usually described [37, 38]. It is possible that once the disease was suspected, the patients had easily been routed to our institution, which is a referral to neuroendocrine pathologies, and this may have reduced the time for definitive diagnosis. It is also remarkable that the diagnosis of acromegaly has risen in the last years in our center, which may reflect the concern of the local general practitioner physicians, and regional endocrinologists, to identify and refer these patients to our center. An improved local knowledge may be related to a larger number of talks of endocrinologists from our group in other local institutions, as well as the result of a better-structured endocrinology syllabus in the main medical school of Brasília, which is related to our center.

Despite the diagnostic tools and medical information about the disease, the age by diagnosis did not reduce along decades. Curiously, we observed that in 80's and early 90's the mean age at diagnosis was younger than in recent years, probably because at that time, only the patients with more aggressive tumors reached the medical health care in our city.

Regarding to GIS mapping, this is the first study known to us which uses this method to evaluate the epidemiology of acromegaly. So, we are still not aware of all possible applications of our results. It is possible that environmental features may influence the appearance and evolution of the disease. Cannavò et al. [16] showed a higher prevalence of this infirmity in a highly polluted area in Italy. The Federal District of Brazil is an administrative area, with low concentration of dangerous environmental hazardous sources. The vast majority of patients live in urban neighborhood, which includes mostly small apartment buildings and houses, and none of them worked previously in industries or large farms. So, the population described in this study was homogeneously urban, with comparable socio-cultural conditions and reasonable access to medical system. All georeferenced areas considered the patient's addresses in the past 10 years prior to diagnosis, including those located out of the Federal District. In this study, we did not identify environmental factors that could influence the occurrence of acromegaly. GIS tools offer a visual way to identify clusters, and in our survey no unexpected clusters were found. In oncology, GIS has been used with promising results. Spatial epidemiology using individual level data from population-based studies may bring forth new exposure hypothesis. GIS analysis of cancer may reveal inducing factors and give clues for possible prevention measures [39, 40]. Although we found no differences related to the spatial distribution of acromegaly in the Federal District, variations may emerge while applying the GIS techniques to a larger cohort of patients. GIS mapping is also a useful method for planning health care assistance. Patients from different states looked for attendance in our center, suggesting that delivery of Brazilian health care may improve with proper location of new health centers in the most needed areas. GIS mapping may also be an important tool while planning future centers for medication distribution in areas that lack proper public health care.

Conclusion

GIS is a reliable method to evaluate the mapping of acromegaly in different ways related to the spatial distribution of the disease. In the future, it may provide guidance for comprehension of environmental features that might affect the pathogenesis of the pituitary tumors. GIS can also help Health Systems in their mission to improve assistance. Our

work shows an example of a useful application of GIS analysis applied to data sets now available in electronic medical records. Even though we could not pinpoint a definite link between the occurrence of acromegaly and the local environmental problems, we showed that, with the properly organized medical records, it is possible to identify health diagnosis patterns and propose local improvements in the medical assistance network. It is the first to evaluate if the access to health care could impact the outcome of the disease, using a mapping technic.

Acknowledgments The authors acknowledge the Nucleo de Apoio a Pesquisa from Institute and Laboratory Sabin, for the hormone testing and to the Tribunal de Contas da União, Brazilian Research Council (CNPq) and the Secretaria de Saude-DF, for providing the encouragement and support for this work.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical standards The study was performed in accordance with the declaration of Helsinki, and was approved by the local ethics committee.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

1. Dworakowska D, Grossman AB (2012) The molecular pathogenesis of pituitary tumors: implications for clinical management. *Minerva Endocrinol* 37(2):157–172
2. Ebrahimi A, Schittenhelm J, Honegger J, Schluesener HJ (2011) Histone acetylation patterns of typical and atypical pituitary adenomas indicate epigenetic shift of these tumours. *J Neuroendocrinol* 23(6):525–530
3. Melmed S (2011) Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 7(5):257–266
4. 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, Penformis 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, Theodoro-poulou M, Brue T, Enjalbert A, Bours V, Pellegata NS, Beckers A (2012) Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B) gene variants in AIP mutation-negative familial isolated pituitary adenoma kindreds. *Endocr Relat Cancer* 19(3):233–241
5. Taboada GF, Tabet AL, Naves LA, de Carvalho DP, Gadelha MR (2009) Prevalence of *gsp* oncogene in somatotropinomas and clinically non-functioning pituitary adenomas: our experience. *Pituitary* 12(3):165–169
6. Melmed S (2006) Acromegaly. *N Engl J Med* 355:2558–2573
7. Sano T, Asa SL, Kovacs K (1988) Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocr Rev* 9(3):357–373
8. Melmed S (2009) Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 119(11):3189–3202

9. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA (2007) Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract* 13(4):363–372
10. Rodrigues MP, Naves LA, Casulari LA, Silva CA, Araújo RR, Viegas CA (2007) Using clinical data to predict sleep hypoxemia in patients with acromegaly. *Arq Neuropsiquiatr* 65(2A):234–239
11. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandembroucke JP (2008) Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93(1):61–67
12. Dworakowska D, Grossman AB (2009) The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23(5):525–541
13. Jaffrain-Rea ML, Angelini M, Gargano D, Tichomirowa MA, Daly AF, Vanbellinthen JF, D'Innocenzo E, Barlier A, Giangaspero F, Esposito V, Ventura L, Arcella A, Theodoropoulou M, Naves LA, Fajardo C, Zacharieva S, Rohmer V, Brue T, Gulino A, Cantore G, Alesse E, Beckers A (2009) Expression of aryl hydrocarbon receptor (AHR) and AHR-interacting protein in pituitary adenomas: pathological and clinical implications. *Endocr Relat Cancer* 16(3):1029–1043
14. Villa C, Lagonigro MS, Magri F, Koziak M, Jaffrain-Rea ML, Brauner R, Bouligand J, Junier MP, Di Rocco F, Sainte-Rose C, Beckers A, Roux FX, Daly AF, Chiovato L (2011) Hyperplasia-adenoma sequence in pituitary tumorigenesis related to aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene mutation. *Endocr Relat Cancer* 18(3):347–356
15. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, Naves LA, Ebeling T, Karhu A, Rappana A, Cazabat L, De Menis E, Montañana CF, Raverot G, Weil RJ, Sane T, Maier D, Neggers S, Yaneva M, Tabarin A, Verrua E, Eloranta E, Murat A, Vierimaa O, Salmela PI, Emy P, Toledo RA, Sabatè MI, Villa C, Popelier M, Salvatori R, Jennings J, Longás AF, Labarta Aizpún JJ, Georgitsi M, Paschke R, Ronchi C, Valimaki M, Saloranta C, De Herder W, Cozzi R, Guitelman M, Magri F, Lagonigro MS, Halaby G, Corman V, Hagelstein MT, Vanbellinthen JF, Barra GB, Gimenez-Roqueplo AP, Cameron FJ, Borson-Chazot F, Holdaway I, Toledo SP, Stalla GK, Spada A, Zacharieva S, Bertherat J, Brue T, Bours V, Chanson P, Aaltonen LA, Beckers A (2010) Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 95(11):E373–E383
16. Cannavò S, Ferrà F, Ragonese M, Curtò L, Torre ML, Magistri M, Marchese A, Alibrandi A, Trimarchi F (2010) Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol* 163(4):509–513
17. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE (2004) The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 101:613–619
18. Davis JR, Farrell WE, Clayton RN (2001) Pituitary tumours. *Reproduction* 121:363–371
19. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A (2006) High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4769–4775
20. Sesmi G (2013) Epidemiology of Acromegaly in Spain. *Endocrinol Nutr* 60(8):470–474
21. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B (2011) Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French acromegaly registry. *Eur J Endocrinol* 164(6):877–884
22. Petrossians P, Tichomirowa MA, Stevenaert A, Martin D, Daly AF, Beckers A (2012) The liege acromegaly survey (LAS): a new software tool for the study of acromegaly. *Ann Endocrinol Paris* 73(3):190–201
23. Rytönen MJ (2004) Not all maps are equal: GIS and spatial analysis in epidemiology. *Int J Circumpolar Health* 63(1):9–24
24. Sinha G, Mark DM (2005) Measuring similarity between geospatial lifelines in studies of environmental health. *J Geogr Syst* 7:115–136
25. Jacquez GM, Greiling DA, Kaufmann AM (2005) Design and implementation of a space intelligence system for disease surveillance. *J Geogr Syst* 7:7–23
26. Foody GM (2006) GIS: health applications. *Prog Phys Geogr* 30:691–695
27. Boulius MN (2004) Towards evidence-based, GIS-driven national spatial health information infrastructure and surveillance services in United Kingdom. *Int J Health Geogr* 3:1
28. Meliker JR, Slotnick MJ, AvRuskin GA, Kauffmann A, Jacquez GM, Nriagu JO (2005) Improving exposure assessment in environmental epidemiology: application of spatio-temporal visualization tools. *J Geogr Syst* 7:49–66
29. Gao S, Mioc D, Anton F, Yi X, Coleman DJ (2008) Online GIS services for mapping and sharing disease information. *Int J Health Geogr* 7:8
30. Online document. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brasil) Censo (2010) <http://censo2010.ibge.gov.br>
31. Online document Serviço geológico do Brasil www.cprm.gov.br
32. Online document Moura LHA (2008) Estudo geoquímico da bacia do Gama e avaliação da qualidade da água. Brasília (DF): Universidade de Brasília, Instituto de Geociências. http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/5549/1/2008_LuizHenriqueAmorimMoura.pdf
33. IOM - Institute of Medicine (2009) Beyond the HIPAA privacy rule: enhancing privacy, improving health through research. The National Academics Press, Washington, DC, USA, US Department of Human Health Services, HIPAA Regulations §164.514
34. Armstrong MP, Rushton G, Zimmerman DL (1999) Geographically masking health data to preserve confidentiality. *Stat Med* 18:497–525
35. Gregorio D, DeChello L, Samociuk H, Kulldorff M (2005) Lumping or splitting: seeking the preferred areal unit for health geography studies. *Int J Health Geogr* 4:6
36. Naves LA, Daly AF, Vanbellinthen JF, Casulari LA, Spilioti C, Magalhães AV, Azevedo MF, Giacomini LA, Nascimento PP, Nunes RO, Rosa JW, Jaffrain-Rea ML, Bours V, Beckers A (2007) Variable pathological and clinical features of a large Brazilian family harboring a mutation in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene. *Eur J Endocrinol* 157(4):383–391
37. Ayuk J, Sheppard MC (2008) Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* 9(1):33–39
38. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK (1994) Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol Oxf* 41(1):95–102
39. Elebead FM, Hamid A, Hilmi HS, Galal H (2012) Mapping cancer disease using geographical information system (GIS) in Gezira State-Sudan. *J Community Health* 37(4):830–839
40. Yomralioglu T, Colak EH, Aydinoglu AC (2009) Geo-relationship between cancer cases and the environment by GIS: a case study of Trabzon in Turkey. *Int J Environ Res Public Health* 6(12):3190–3204

APÊNDICE B – RESPOSTA DA GERÊNCIA DE CUSTOS DA SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL



GDF-SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE SUBSECRETARIA
DE PLANEJAMENTO EM SAÚDE DIRETORIA DE CUSTOS E
CONTRATUALIZAÇÃO EM SAÚDE GERÊNCIA DE CUSTOS
EM SAÚDE

GECS/DICONS/COPLAN/SUPLANS, 02 de maio de 2017.

AO: GAB/SUPLANS/SES-DF

Referência : Memorando nº 468/2017 – OUVIDORIA/SES

Assunto : Custo de procedimento – cirurgia transfenoidal

Em atendimento ao memorando supracitado, informamos que a SES-DF participa do Programa Nacional de Gestão de Custos – PNGC, do Ministério da Saúde. A metodologia utilizada é de Custeio por Absorção, aquele que faz debitar ao custo dos produtos, todos os custos da área de fabricação, sejam eles definidos como diretos ou indiretos, fixos ou variáveis, de estrutura ou operacionais (Leone, 2000).

A metodologia adotada, compreende 05 (cinco) grupos de gastos: Pessoal, Serviços de Terceiros, Material de Consumo, Despesas Gerais e Depreciação (este último ainda não é trabalhado). O grupo Pessoal são os gastos com os recursos humanos – servidores efetivos, contratos temporários e residentes. Os serviços de terceiros representam os contratos de vigilância, limpeza, alimentação, recepção, manutenção de equipamentos, entre outros. O grupo material de consumo compreende os medicamentos, materiais médico hospitalares, laboratoriais e de consumo. As despesas gerais representam os gastos com água e esgoto, energia elétrica e telefonia.

A ferramenta utilizada na apuração de custos é o Sistema de Apuração e Gestão de Custos dos SUS - ApuraSUS, desenvolvido pelo Ministério da Saúde. O sistema é alimentado nas unidades de saúde e apresenta relatórios gerenciais diversos.

Em resposta ao solicitado, informamos que pelo método utilizado atualmente, o APURASUS não nos permite o levantamento do custo por procedimento. Desta forma, informamos abaixo os dados de custos referente ao procedimento em tela, com os parâmetros (duração do procedimento e recursos humanos necessários) informados pela solicitante da informação em contato pessoal anterior – Dra Lara Benigno Porto Dantas - para que possa auxiliá-la no levantamento do custo do procedimento.

Recursos Humanos ¹	
	Valor - R\$ (6 horas)
01 Anestesiologista	R\$ 875,00
02 Neurocirurgiões	R\$ 1.478,59
02 Técnicos de Enfermagem	R\$ 358,26
Infraestrutura ²	
Centro cirúrgico (6 horas de utilização)	R\$ 515,35
Internação	
Diárias de UTI	R\$ 4.286,25
Diárias de Enfermaria	R\$ 2.239,27

Nota: Foi considerado para o estudo, um procedimento com 06 horas de duração.

¹ Os valores de RH foram extraídos da base de dados do SIGRH, foi realizada uma média entre os meses de setembro/16 a fevereiro/17, dos profissionais:

- a) Anestesiologistas;
- b) Neurocirurgião; e,
- c) Técnico de enfermagem.

² Despesas com serviço de limpeza; vigilância; água; luz; e, telefone.

Colocamo-nos à disposição para maiores esclarecimentos.

Atenciosamente,

MARCELO DE JESUS NEVES
Gerente de Custos em Saúde
GECS/DICONS/COPLAN/SUPLANS

De acordo.

ADRIANO DE OLIVEIRA
Diretoria de Contratualização e Custos em Saúde
DICONS/COPLAN/SUPLANS

Brasília, 02 de maio de 2017.

Detalhamento subsequente enviado por e-mail em 08/05/2017 quanto aos custos com serviço de manutenção e especificação dos valores de UTI e Enfermaria por diária.

Recursos Humanos¹	
	Valor (6 horas)
01 Anestesiologista	R\$ 875,00
02 Neurocirurgiões	R\$ 1.478,59
03 Técnicos de Enfermagem	R\$ 358,26
Infraestrutura	
Centro Cirúrgico (06 Horas de utilização) ²	R\$ 515,35
Serviço de Manut de equipamento do Centro Cirúrgico (06 horas de utilização)	R\$ 123,85
Internação	
UTI - paciente/dia (diária)	R\$ 4.286,25
Enfermaria - paciente/dia (diária)	R\$ 2.239,27
Nota: Foi considerado para o estudo, um procedimento com 06 horas de duração.	
¹ Os valores de RH foram extraídos da base de dados do SIGRH, foi realizado uma média entre os meses de setembro/16 a fevereiro/17, dos profissionais:	
a) Anestesiologistas;	
b) Neurocirurgião; e,	
Técnico de enfermagem	
² Despesas com serviço de limpeza; vigilância; água; luz e telefone	

GERÊNCIA DE CUSTOS EM SAÚDE - GECS

Diretoria de Gestão Regionalizada - DGR

Coordenação de Planejamento, Orçamento e Desenvolvimento Institucional - COPLAN

Subsecretaria de Planejamento em Saúde - SUPLANS

Secretaria de Estado em Saúde - GDF

Tel. (61) 3348-2448 / 99152-7482

economiaemsaudesdf@gmail.com

**APÊNDICE C – LISTAGEM E PRECIFICAÇÃO DOS ITENS DE ÓRTESES,
PRÉTESES E MATERIAIS ESPECIAIS (OPME)**

DESCRIÇÃO	CÓDIGO/ ALPHALINC	VALOR SES R\$	QUANTIDADE	VALOR TOTAL
Drill para acesso transesfenoidal	31604	490,00	2	980,00
Ponteira colorado longa e angulada 45°	* Preço médio entre dois fornecedores	-	1	3.000,00
Ponteira de shaver para debridamento e/ou ressecção	8381	1001,05	1	1001,05
Kit de aspirador ultrassônico com caneta longa angulada para microcirurgia transesfenoidal	20344	494,50	1	494,50
Selante de fibrina humana (cola biológica)	23068	549,00	1	549,00
Hemostático em celulose hemioxidada	31574	71,43	3	214,29
Cotonóide 25 mm x 25 mm	31572	33,98	3	101,94
TOTAL				6.340,78

* Não havia registro no Alphasinc e foram consultados dois fornecedores.

**APÊNDICE D – LISTAGEM E PRECIFICAÇÃO DOS MATERIAIS E
MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO CENTRO CIRÚRGICO**

MEDICAMENTOS CENTRO CIRÚRGICO					
DEMANDA	UNIDADE	CÓDIGO/ ALPHALINC	QUANTIDADE	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
Água para injetáveis 10mL	Amp	90580	10	0,12	1,20
Sugamadex sódico 200mg/2mL	FA	30284	2	256,68	513,36
Dexametasona 4mg/2,5mL	FA	33711	1	0,67	0,67
Propofol 20mg/mL - FA 50 ml	FA	90271	2	163,00	326,00
Morfina 10mg/1mL	Amp	90043	1	1,83	1,83
Dipirona 1g/2mL	Amp	90063	2	0,39	0,78
Ondansetrona 8mg/4mL	Amp	90949	1	0,89	0,89
Pantoprazol 40mg	FA	90257	1	4,93	4,93
Rocurônio 50mg/5mL	FA	90458	2	17,26	34,52
Soro fisiológico 0,9% 1000mL	Bolsa	10233	3	3,59	10,77
Ringer Lactato 500mL	Bolsa	10263	3	2,15	4,30
Fentanil 0,05 mg/mL (Ampola 5 mL)	Amp	90959	2	3,15	6,30
Remifentanila 2mg	FA	90459	1	45,76	45,76
Lidocaína 2% ge-léia 10mL	Bisnaga	90028	1	1,40	1,40
Cefazolina 1g	Amp	90925	2	2,00	4,00
Sevoflurano 250 mL	Fr	90277	1	255,08	255,08
Atropina 0,25 mg/mL	Amp	90460	5	0,25	1,25
Epinefrina 1mg/mL	Amp	90154	5	2,95	14,75
Neostigmine 0,5 mg/mL	Amp	90240	5	0,79	3,95
Efedrina 5mg/mL	Amp	90153	1	1,90	1,90
VALOR TOTAL					1.233,64

MATERIAL CENTRO CIRÚRGICO

DEMANDA	UNIDADE	CÓDIGO/ ALPHALINC	QUANTIDADE	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
Agulha para aspi- ração 25 x 12	Un	25259	6	0,11	0,66
Agulha 25 x 08	Un	25252	4	0,36	1,44
Agulha 30 x 07	Un	26262	2	0,37	0,74
Avental Cirúrgico	Un	15417	3	30,00	90,00
Campos para co- bertura de mesas e paciente	Un	26104	2	63,60	126,40
Cateter IV 14g Po- liuretano	Un	25240	2	1,60	3,20
Cateter IV 18g Po- liuretano	Un	25242	2	1,52	3,04
Clorexidina alcoó- lico 5mg/mL	Fr	20324	1	5,93	5,93
Coletor Urina Sis- tema Fechado	Un	91092	1	2,70	2,70
Compressa 23 x 25 com 05 Un E Fio Radiopaco	Pct	30252	4	4,28	17,12
Compressa 45 x 45 com 05 Un E Fio Radiopaco Ref	Pct	34669	4	5,91	23,64
Eletrodo descartá- vel adulto	Un	58285	5	0,26	1,30
Equipo simples	Un	34534	3	1,29	3,87
Equipo p/ bomba infusão	Un	21622	2	26,00	52,00
Tubo extensor para aspiração	Un	92515	1	3,99	3,99
Esponja para de- germação	Un	10916	2	0,97	1,94
Extensão para oxi- gênio	Un	92514	1	99,32	99,32
Extensor 2 vias sistema fechado	Un	91122	1	0,65	0,65
Filtro umidificador	Un	91204	1	7,00	7,00
Fio guia para entu- bação adulto des- cartável 5 mm	Un	91179	1	13,42	13,42

Gaze estéril com 10 Un 7,5 x 7,5 Ra- diopaca -13	Env	8421	10	0,38	3,80
Luva cirúrgica 7.0 descartável	Pct	92401	6	0,90	3,60
Luva procedimen- to média não esté- ril (0080301)	Un	92408	40	0,14	5,60
Máscara cirúrgica descartável	Pç	91574	4	0,10	0,40
Máscara facial adulto média	Un	12814	1	10,80	10,80
Tube Orotraqueal 8.0	Un	92035	1	3,60	3,60
Cateter de oxigê- nio	Un	92124	1	0,66	0,66
Fio de sutura nylon monofila- mentar 2-0	Env	92293	1	1,22	1,22
Fio de sutura nylon monofila- mentar 4-0	Env	92295	1	1,64	1,64
Curativo com filme transparente para cateter vascular	Env	91120	1	1,56	1,56
Seringa 10 mL	Un	25238	10	0,16	1,60
Seringa 20 mL	Un	25239	5	0,33	1,65
Seringa 5 mL	Un	25256	5	0,22	1,10
Solução de clo- rexidina aquosa	Fr	34535	1	6,12	6,12
Sonda aspiração traqueal nº 14	Un	92433	1	0,48	0,48
Sonda Foley 2 vias Látex nº 14	Un	92445	1	1,45	1,45
Sonda gástrica 18 6.0 Mm	Un	92472	1	1,08	1,08
Turbante cirúrgico descartável	Un	63295	5	0,09	0,45
Propé descartável	Un	31636	5	0,60	3,00

VALOR TOTAL**508,17**

APÊNDICE E – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



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 M. Soares de Sá
Coordenador do CEP-FS/UnB

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