

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia

Nº 414  
Janeiro/2019



protocolo

## RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2019

Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.



O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **APRESENTAÇÃO**

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 71ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## **DELIBERAÇÃO INICIAL**

Os membros da CONITEC presentes na 71ª reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de outubro de 2018, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.



## CONSULTA PÚBLICA

O PCDT foi disponibilizado em consulta pública (CP) no período de 16/10 a 05/11/2018. Foram 38 manifestações, sendo que 15 responderam “sim” à pergunta “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?” e 8 responderam à pergunta “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”.

Em relação ao perfil de participantes da CP, 16% foram de representações de pacientes, 61% de profissionais de saúde e sociedades médicas e 23% de interessados no tema (8% de pessoa jurídica e 92% pessoa física). Na avaliação geral, 76% das contribuições avaliaram o PCDT como muito bom e bom, 16% regular, 3% ruim e 5% muito ruim.

Dentre as principais contribuições recebidas, destaca-se a solicitação da incorporação do pegvisomanto (4 contribuições) e do pamoato de pasireotida (11 contribuições). O pegvisomanto já foi avaliado pela CONITEC em duas oportunidades (conforme referido no PCDT) e em ambas foi decidida pela não incorporação. O pamoato de pasireotida ainda não foi avaliado pois, até o momento, a CONITEC não recebeu a solicitação de avaliação desta tecnologia.

Segue abaixo o compilado das respostas por temas abordados:

	<b>Contribuição</b>	<b>Resposta</b>
1	Incorporação do medicamento pegvisomanto no tratamento da Acromegalia.	Medicamento com recomendação desfavorável a incorporação conforme relatório de recomendação de mar/2018 (CP nº67/2017).
2	Incorporação do medicamento pamoato de pasireotida no tratamento da Acromegalia.	Medicamento com aprovação da ANVISA para tratamento de Acromegalia, porém não avaliado pela CONITEC.
3	Ajuste no texto relacionado ao medicamento pamoato de pasireotida, pois os estudos citados demonstraram que este medicamento pode ser mais eficaz que os análogos de somatostatina de primeira geração e não equivalência como colocado no texto.	O texto do PCDT foi ajustado.
4	Na regulação do gestor: Poucos possuem centro de referência ou centro especializado em Neurocirurgia ou neuroendocrinologia. Sugiro colocar opção de especialidade médica na abertura de processo e o acompanhamento na Atenção Básica, salvo situações de aumento de posologia ou intercorrências.	Pela raridade da doença e complexidade do tratamento consideramos importante manter o texto do PCDT, com necessidade de centro de referência.
5	Contribuição da empresa Beaufour Ipsen Farmacêutica LTDA. Diversos aspectos relacionados ao fármaco Lanreotida autogel, sendo os principais:	O fármaco Lanreotida autogel é uma das opções de análogos da somatostatina disponíveis no PCDT. A empresa apresenta um documento com uma revisão completa do fármaco e das suas



	<p>Comparação com o outro análogo de somatostatina do PCDT (octreotida LAR); Aspectos relacionados a farmacocinética, aplicação, preferência dos pacientes e profissionais; Aspectos relacionados à comparação de custo dos dois análogos de somatostatina.</p>	<p>características em especial para o tratamento da Acromegalia. Também apresenta cálculos de custo do tratamento, argumentando que o mesmo seria mais barato que o octreotida LAR. Revisando o documento mantemos as seguintes definições sobre este fármaco: Inexistem estudos prospectivos comparativos entre os dois fármacos. A empresa cita um estudo retrospectivo que não demonstrou diferença entre os dois fármacos. Este estudo foi incluído no PCDT. Em relação ao custo, foi retirada a referência a um estudo comparativo com apresentação diferente da incluída no PCDT. Não foi incluído texto afirmando que o custo da lanreotida é mais baixo, uma vez que a tecnologia está disponível no PCDT, sem hierarquia entre ela e a octreotida (as duas são da mesma classe e indicadas no mesmo momento - para pacientes com contra-indicação ao tratamento cirúrgico e sem sintomas compressivos secundários ao tumor).</p>
6	<p>Inclusão de experiência de centro brasileiro com tratamento da Acromegalia com o medicamento cabergolina.</p>	<p>Foi incluído o estudo citado pela contribuição no texto.</p>

## DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 5 e 6 de dezembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 403/2018.



## DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 2, DE 7 DE JANEIRO DE 2019

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e a SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a acromegalia no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 403/2018 e o Relatório de Recomendação nº 414 – Dezembro de 2018 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da acromegalia, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da acromegalia.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.





Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 199/SAS/MS, de 25 de fevereiro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 39, de 27 de fevereiro de 2013, seção 1, páginas 113 a 116.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS



# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

## Acromegalia

### 1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença crônica e insidiosa. Em aproximadamente 98% dos casos, é causada por adenomas hipofisários secretores do hormônio de crescimento (GH) – os somatotropinomas. Nesses casos, a doença pode ser esporádica ou familiar. Em cerca de 2%, é causada pela hipersecreção eutópica ou ectópica do hormônio liberador de GH (GHRH) e, muito raramente, pela secreção ectópica de GH. O excesso de GH estimula a secreção hepática de *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), que causa a maioria das manifestações clínicas da acromegalia<sup>1,2</sup>.

Os tumores hipofisários produtores de GH se originam de uma proliferação clonal benigna dos somatotrofos (células produtoras de GH localizadas na hipófise anterior), envolvendo mecanismos genéticos, hormonais e de sinalização intracelular. O pico de incidência da acromegalia ocorre entre os 30 e 50 anos; pacientes mais jovens em geral exibem tumores mais agressivos. Em relação ao tamanho, classificam-se como microadenomas (com menos de 1 cm) ou macroadenomas (com 1 cm ou mais), sendo que mais de 70% dos tumores causadores de acromegalia são do segundo tipo<sup>1,2</sup>. Os tumores hipofisários exibem grande heterogeneidade de comportamento biológico, podendo apresentar pelo menos 5 subtipos, de acordo com sua estrutura à microscopia eletrônica<sup>3</sup>. A resposta às diversas modalidades terapêuticas parece depender dessa heterogeneidade e da presença ou interação com receptores específicos dopaminérgicos e somatostatinérgicos e seus diversos subtipos<sup>3-6</sup>.

Além das manifestações clínicas e complicações, havia evidências de aumento da mortalidade de pacientes com acromegalia associada à doença não controlada, demonstrada pelos níveis de GH e IGF-1, e pela presença de hipertensão arterial<sup>7, 8</sup>. Estudo recente demonstrou que essa mortalidade vem caindo, possivelmente pelo melhor tratamento da doença<sup>9</sup>.

Doença incomum, a incidência de acromegalia é de aproximadamente 3 casos por milhão de pessoas por ano em estudos conduzidos na Europa e nos Estados Unidos<sup>1</sup>. Em estudos realizados na Europa, a prevalência varia de 40 a 70 casos por milhão de habitantes<sup>10-14</sup>. Não foram encontrados levantamentos epidemiológicos no Brasil.

O tratamento pode ser cirúrgico, radioterápico ou medicamentoso. É chamado primário o primeiro tratamento utilizado (em geral com intuito de controlar a doença em longo prazo). O tratamento secundário tem por objetivo controlar a doença nos pacientes não compensados após a realização do tratamento primário<sup>15</sup>.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da acromegalia. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

### 2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E22.0 Acromegalia e gigantismo hipofisário

### 3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de acromegalia é feito pela suspeita clínica, por comprovação de excesso hormonal em exames laboratoriais e por exames de imagem para determinação da causa de excesso de GH<sup>16-18</sup>.

#### 3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO



Por ser uma doença insidiosa, o atraso no diagnóstico em geral é de 7 a 10 anos. Os sintomas da acromegalia podem decorrer do próprio tumor hipofisário produtor de GH, como defeitos visuais, paralisia de nervos cranianos (por invasão de seio cavernoso) e cefaleia, ou resultar do excesso de GH e de IGF-1<sup>1,2</sup>.

O excesso de GH pode se manifestar por sinais clínicos de crescimento excessivo (macrognatia, crescimento de pés e mãos, hipertrofia de tecidos moles, macroglossia), por complicações musculoesqueléticas (artralgias, síndrome do túnel do carpo, miopatia) e por complicações sistêmicas, como hipertensão arterial sistêmica (em até 30% dos pacientes) e ainda diabete mérito, cardiopatia, hipertrofia de ventrículo esquerdo e apneia do sono<sup>19</sup>. Em pacientes jovens que ainda não tiveram o fechamento da cartilagem de crescimento, há registro de crescimento estatural exagerado e gigantismo<sup>1,2,20</sup>. Além disso, alguns estudos retrospectivos demonstraram aumento da incidência de neoplasia, especialmente de cólon, porém tal associação permanece controversa<sup>21,22</sup>.

Um grupo significativo de pacientes pode apresentar sintomas e sinais decorrentes da hiperprolactinemia, tais como alterações menstruais e galactorreia no sexo feminino, e impotência, sintomas de hipogonadismo e galactorreia no sexo masculino<sup>21</sup>, o que muitas vezes leva ao diagnóstico da doença. Doenças prostáticas também são mais comuns em homens com acromegalia<sup>23</sup>.

### 3.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A maioria dos pacientes com acromegalia apresenta níveis elevados de GH e IGF-1. A comprovação desse excesso hormonal é imprescindível para o diagnóstico e deve ser feita pela dosagem de níveis séricos basais de IGF-1 e de GH após sobrecarga de glicose<sup>16-18</sup>.

A dosagem dos níveis séricos de IGF-1 é o melhor teste inicial para o diagnóstico, estando os níveis elevados na maioria dos pacientes com acromegalia. Os valores de referência variam de acordo com a idade e com os métodos de dosagem utilizados; os resultados, portanto, devem ser avaliados levando-se em conta essas variações, com os valores normais sendo fornecidos pelo laboratório<sup>1,16,19</sup>. Por tais razões, é importante que, durante o tratamento e a monitorização da doença, sejam utilizados os mesmos métodos de dosagem dos níveis séricos de GH e IGF-1.

A avaliação laboratorial inicia com a dosagem de IGF-1 e, após, com a do nível sérico de GH. A secreção de GH em indivíduos normais é pulsátil e estimulada por diversos fatores. Além disso, a concentração sérica de GH pode ser alterada por várias doenças, como diabete mérito descompensado, doenças hepáticas e desnutrição<sup>19</sup>. Assim sendo, a dosagem isolada de GH tem pouca utilidade diagnóstica, pois valores elevados são encontrados em indivíduos normais em resposta a estímulos fisiológicos ou em indivíduos com outras doenças que tenham ocasionado sua elevação<sup>1,19</sup>. Entretanto, um valor muito baixo de GH (abaixo de 0,4 ng/mL) exclui o diagnóstico de acromegalia, especialmente se associado a nível sérico de IGF-1 normal<sup>2,16</sup>.

A dosagem de GH após sobrecarga de glicose é um teste laboratorial dinâmico que permite a demonstração da não supressão da secreção de GH. O teste é feito com dosagens de GH antes e 30, 60, 90 e 120 minutos após o paciente receber 75 g de glicose por via oral. Em pacientes normais, os níveis de GH caem para níveis abaixo de 0,4 ng/mL em pelo menos uma das dosagens, sendo esse o ponto de corte para caracterizar não supressão<sup>24-27</sup>. Pacientes com diagnóstico de diabete mérito não devem ser submetidos à sobrecarga de glicose. Para eles, o valor basal de GH e o mesmo ponto de corte de 0,4 ng/mL devem ser adotados para caracterizar a não supressão.

A dosagem do nível sérico de IGF-1 e o teste de supressão de GH após sobrecarga de glicose são também empregados para avaliação de resposta ao tratamento.

Outro exame laboratorial importante é a glicose de jejum, pela elevada prevalência de diabete mérito nos pacientes com acromegalia. A função adeno-hipofisária deve ser avaliada por meio dos níveis séricos dos seguintes hormônios: cortisol, TSH, T4 livre, prolactina, LH, FSH e testosterona total (em homens). Nas mulheres, a determinação dos ciclos menstruais é suficiente para avaliação gonadal<sup>16-18</sup>.

### 3.3 DIAGNÓSTICO POR EXAMES DE IMAGEM

Os exames de imagem permitem determinar a origem do excesso de GH. Como a principal causa de acromegalia (cerca de 98% dos casos) é um tumor hipofisário produtor de GH, todos os pacientes devem ser submetidos a ressonância magnética (RM) de sela túrcica<sup>19</sup>. Os pacientes com contraindicação a esse exame



devem realizar tomografia computadorizada (TC) de sela túrcica. Nos raros casos com diagnóstico clínico e laboratorial de acromegalia com RM ou TC de sela túrcica sem evidência de adenoma, tumores ectópicos produtores de GH ou de GHRH devem ser pesquisados. Para isso, o paciente deve ser submetido a TC de tórax e de abdômen<sup>1</sup>.

### **3.4 OUTROS EXAMES**

Para avaliação das complicações decorrentes da acromegalia, recomenda-se a realização, em todos os pacientes, de ecocardiografia, avaliação de distúrbios do sono e, devido a relatos de aumento da incidência de neoplasia de cólon em alguns estudos, colonoscopia<sup>1,17,19</sup>. Além disso, pacientes com tumores hipofisários que à RM apresentem contato com o nervo óptico ou tenham queixas visuais devem ser submetidos a exame oftalmológico com realização de campimetria visual<sup>19</sup>. A incidência de doenças e câncer de tireoide também parece ser maior nos pacientes com acromegalia do que na população em geral. Por isso, recomenda-se que os pacientes tenham a tireoide examinada ao exame clínico pela palpação e naqueles com nódulo palpável seja realizada ecografia de tireoide<sup>19,28,29</sup>.

### **4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Devem ser incluídos neste Protocolo todos os pacientes com diagnóstico de acromegalia confirmado por manifestações clínicas e comprovação laboratorial de excesso hormonal (elevação de IGF-1 e de GH). Exames de imagem (RM ou TC) também são obrigatórios para identificação da causa da doença.

#### **Para análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida)**

Para o tratamento primário com análogos da somatostatina, o paciente deve ter contraindicação ao tratamento cirúrgico e não apresentar sintomas compressivos secundários ao tumor.

Para o tratamento secundário, são elegíveis os pacientes que, após 3-6 meses do procedimento cirúrgico, não apresentarem critérios de controle da doença e aqueles que foram submetidos à radioterapia, mas ainda sem controle da doença (associado ou não a radioterapia).

#### **Para agonista da dopamina (cabergolina)**

O tratamento primário com cabergolina não é preconizado neste Protocolo.

Para o tratamento secundário, são elegíveis os pacientes que, após 3-6 meses de uso regular de análogos de somatostatina, não apresentarem critérios de controle da doença, caso em que devem ser associados estes medicamentos, ou não tolerarem os análogos da somatostatina.

### **5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos todos os pacientes com intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

### **6 CENTRO DE REFERÊNCIA**

Pacientes com acromegalia devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica em serviços especializados de neurocirurgia com endocrinologia ou neuroendocrinologia. A existência de centro de referência facilita a avaliação diagnóstica, o tratamento, o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

Em termos cirúrgicos, os melhores resultados e menores chances de complicações dependem da experiência do cirurgião e não da técnica utilizada (endoscopia ou microscopia), o que se observa em serviços em que apenas um ou dois neurocirurgiões são responsáveis pelas cirurgias transesfenoidais de hipófise.

### **7 TRATAMENTO**

O tratamento da acromegalia pode envolver procedimentos cirúrgicos, radioterapia e terapia medicamentosa. Para esta última, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: agonistas da dopamina, análogos da somatostatina e antagonistas do receptor de GH. Para a atuação das duas primeiras classes, é necessária a presença de receptores funcionais específicos no adenoma hipofisário



secretor de GH; já a ação do antagonista do receptor de GH independe das características moleculares do adenoma, pois atua bloqueando a ação do GH em nível periférico<sup>24</sup>.

Neste Protocolo, incluem-se as duas primeiras classes: agonistas da dopamina (cabergolina) e análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida). Um novo medicamento dessa segunda classe farmacológica, o pamoato de pasireotida, foi testado em pacientes com acromegalia demonstrando eficácia similar ou até superior aos análogos de primeira geração<sup>30,31</sup>. Por ser um medicamento com registro recente no Brasil, a sua incorporação ainda não foi avaliada pela CONITEC.

Por sua vez, o antagonista do receptor de GH (pegvisomanto) foi reavaliado recentemente pela CONITEC, por parecer técnico científico (PTC), no qual a sua incorporação não foi aprovada em função das limitações metodológicas dos estudos disponíveis, que trazem incertezas quanto aos benefícios do pegvisomanto na redução dos sinais e sintomas da doença, bem como pelo alto custo do medicamento<sup>32</sup>. Dessa forma, o pegvisomanto não foi incluído neste PCDT.

A acromegalia deve ser monitorizada não só para o controle dos sintomas, mas também para a diminuição da mortalidade<sup>15</sup>. Além do tratamento da doença, os pacientes também devem receber tratamento para as complicações decorrentes, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mérito e doenças cardíacas.

### **Cirurgia**

Na maioria dos casos, o tratamento primário da acromegalia é cirúrgico<sup>15-17,19,24,33</sup>. A remoção completa do tumor secretor de GH resulta em resolução bioquímica e melhora das alterações clínicas. O tratamento cirúrgico pode levar à cura, sendo, por isso, o tratamento de escolha em pacientes com microadenomas, macroadenomas não invasivos e tumores que provocam sintomas compressivos. O resultado do tratamento cirúrgico depende de diversos fatores, tais como critérios anatômicos do tumor e experiência do cirurgião. Em pacientes com microadenomas, a taxa de sucesso (normalização do IGF-1) descrita na literatura é de 75%-95%; em pacientes com macroadenomas não invasivos, a taxa é de 40%-68%<sup>17,19,34-36</sup>. Três estudos retrospectivos com 31, 28 e 58 pacientes, realizados no Brasil, mostraram taxas de remissão bioquímica (dosagem de IGF-1 dentro dos níveis normais para sexo e idade e nadir de GH após sobrecarga de glicose abaixo de 1 ng/mL) de 16%, 35,5% e 70,7%, respectivamente<sup>37-39</sup>.

Para tumores com extensão para seio cavernoso ou outras características de maior invasão, o tratamento cirúrgico não resultará em cura. Apesar da baixa probabilidade de cura, os pacientes podem se beneficiar do tratamento cirúrgico pela melhor resposta a outras terapias posteriores<sup>40,41</sup>. Em pacientes que não tiveram a doença controlada após a primeira cirurgia, um novo tratamento cirúrgico pode levar a cura em aproximadamente 50% dos pacientes<sup>35</sup>.

As principais complicações relacionadas ao tratamento cirúrgico são fístula liquórica, infecções (meningite e sinusite), hipopituitarismo e diabetes insípido<sup>42</sup>. A taxa de mortalidade da cirurgia transfenoidal, quando realizada por neurocirurgiões com experiência no procedimento, é inferior a 1%<sup>17</sup>.

O tratamento pré-operatório com análogos da somatostatina não é preconizado neste Protocolo, conforme justificado adiante.

### **Radioterapia**

A radioterapia pode ser considerada terapia de segunda (em pacientes que não atingiram controle da doença após o tratamento cirúrgico) ou terceira linha (naqueles que não tiveram controle após tratamento cirúrgico e medicamentoso)<sup>24</sup>. A seleção dos pacientes para o tratamento radioterápico deve ser feita em bases individuais, mas estará geralmente indicada em pacientes com contraindicação cirúrgica ou com lesões de localização irrisecável e resistentes ao tratamento medicamentoso. Deve ser dividida em duas modalidades de tratamento: radioterapia convencional fracionada e radiocirurgia estereotáxica (essa ainda podendo ser dividida em diferentes modalidades).

O método com maior experiência terapêutica é radioterapia convencional. A radioterapia convencional é administrada por um acelerador linear (4-8 MeV) com uma dose total de 40-45 Gy, fracionada em pelo menos 20 sessões. Um campo rotacional único, dois campos opostos ou uma técnica de três campos é geralmente usada, focando feixes únicos de radiação de alta energia em uma pequena área da área de



tratamento. De maneira geral, o controle da doença com radioterapia convencional, definido pela normalização de GH e IGF-1, ocorre em 50%-60% dos pacientes em 5-10 anos e em 65%-87% dos pacientes em 15 anos, demonstrando a dependência do tempo para o efeito completo da radiação. Já o controle do crescimento do tumor ocorre em 90%-100% dos casos logo após o tratamento<sup>43-46</sup>. Além do tempo para o efeito, 5-15 anos até benefício máximo, o alto risco de efeitos adversos em longo prazo também é um problema desta técnica: hipopituitarismo em 30%-80% dos pacientes, neuropatia óptica em 0-5%, neoplasia secundária em até 2%, doença cerebrovascular em 4% dos pacientes após 5 anos e em até 21% depois de 20 anos. Esses eventos indesejados são atribuídos à radiação de tecidos circundantes saudáveis<sup>47</sup>.

As técnicas estereotáxicas foram desenvolvidas a partir de 1950 e incluem a radiocirurgia estereotáxica e a radioterapia fracionada estereotáxica. Essas técnicas fornecem uma alta dose de radiação para um alvo definido com uma dose acentuada na margem do tumor, limitando assim a irradiação e o dano às estruturas do cérebro adjacentes<sup>47</sup>. A taxa de cura bioquímica com estas técnicas é de 40%-60% dos pacientes aos 5 anos. De forma semelhante a radioterapia convencional, o tamanho do tumor diminui ou se mantém estável em 93%-100% dos pacientes com 5-10 anos de seguimento. A taxa de hipopituitarismo é de 10% a 50% após 5 anos e o risco de outras complicações induzidas por radiação é baixa: 0%-5% para novos déficits visuais, dano dos nervos cranianos ou radionecrose cerebral e 0%-1% para tumores cerebrais secundários<sup>47</sup>.

A comparação das duas modalidades de radioterapia foi alvo de uma meta-análise com inclusão de 30 estudos e 2.464 pacientes. As taxas de controle, definido pela normalização de GH e IGF-1, com os dois tipos de radioterapia foi comparável: 52% para radiocirurgia vs. 36% para radioterapia convencional,  $p=0,14$ . O uso de radiocirurgia foi associado com menores taxas de hipopituitarismo com nível de significância marginal (32% vs. 51%,  $p=0,05$ ). Apesar de interessantes, estes dados devem ser vistos com cautela pelas limitações dos estudos incluídos nessa meta-análise<sup>48</sup>.

As principais complicações da radioterapia são hipopituitarismo, defeitos visuais, tumores secundários, eventos cerebrovasculares e possivelmente alterações neurocognitivas em longo prazo<sup>1</sup>.

### **Análogos da somatostatina**

Os análogos da somatostatina são os principais medicamentos usados no tratamento da acromegalia e agem pela estimulação do receptor da somatostatina. Dessa maneira, eles diminuem a secreção de GH e a proliferação dos somatotrofos<sup>1</sup>.

A octreotida e a lanreotida são os dois análogos da somatostatina incluídos neste Protocolo, disponíveis em formulações de curta e longa duração, sendo este último o mais utilizado atualmente na prática clínica. A formulação de curta duração da octreotida pode ser empregada para avaliar a tolerabilidade do paciente ao medicamento, antes de iniciar o uso da formulação de longa duração.

A octreotida LAR propicia níveis plasmáticos efetivos por aproximadamente 28 dias após injeção intramuscular única. A lanreotida de liberação prolongada é uma preparação aquosa e é administrada por injeção subcutânea uma vez a cada 28-56 dias<sup>17,19,24</sup>.

Os estudos que avaliaram a eficácia desses medicamentos mostram grandes variações nos seus resultados, podendo chegar a taxas de resposta de 70%. Tal variação provavelmente decorre de diferenças metodológicas<sup>49</sup>. Um possível viés dos estudos que apresentaram taxas mais elevadas de resposta é a seleção de pacientes respondedores e sem efeitos adversos na fase *run in*<sup>17,50</sup>. Em pacientes não selecionados, a taxa de resposta cai para cerca de 40%<sup>51</sup>. Além da resposta bioquímica, em cerca de 75% dos pacientes há diminuição de mais de 20% (em média 50%) do tumor produtor de GH<sup>15,19,52</sup>.

Existem estudos sobre o uso desses medicamentos como tratamento primário, tratamento prévio à cirurgia e tratamento secundário (após a cirurgia).

#### **- Tratamento primário**

Somente um ensaio clínico randomizado avaliou o tratamento com análogos da somatostatina em comparação com o tratamento cirúrgico<sup>53</sup>. Cento e quatro pacientes com diagnóstico recente de acromegalia e sem tratamento prévio foram randomizados para cirurgia transesfenoidal ou para tratamento com octreotida LAR. O estudo tinha desenho aberto, e o desfecho primário foi definido como “sucesso no tratamento”, dividido em “sucesso total” (IGF-1 dentro do valor normal para idade e sexo e GH médio abaixo



ou igual a 2,5 mcg/L) e “sucesso parcial” (IGF-1 dentro do valor normal ou queda de 50% em relação ao basal e GH médio entre 2,5-5,0 mcg/L; ou IGF-1 dentro do valor normal ou queda de 50% em relação ao basal e GH médio abaixo ou igual 2,5 mcg/L). Os pacientes foram acompanhados por 48 semanas, e a resposta foi avaliada nas semanas 12, 24 e 48. Os pacientes do grupo octreotida LAR que não apresentavam resposta poderiam ser submetidos à cirurgia na semana 24, e os do grupo cirurgia também poderiam iniciar octreotida LAR na semana 12. Os resultados demonstraram uma taxa de “sucesso no tratamento” na semana 24 maior para cirurgia (49% vs 25%,  $p = 0,047$ ) e igual na semana 48 (39% vs 28%), tendo os autores concluído que o tratamento medicamentoso não difere do cirúrgico. O estudo apresenta diversas limitações que dificultam sua interpretação: não descrição das características basais dos pacientes randomizados e dos perdidos ao longo do estudo, uso de um desfecho com pouca significância clínica (incluindo pacientes controlados e não controlados como “sucesso no tratamento”) e comparação na semana 48 (quando os pacientes poderiam já ter sido submetidos ao tratamento do grupo comparador). Com isso, usando-se os dados da semana 24 e considerando-se somente os pacientes com “sucesso total ao tratamento”, a cirurgia mostrou-se superior ao tratamento medicamentoso (48,8% vs 25%,  $p = 0,04$ )<sup>54</sup>.

As demais evidências para a indicação de uso dos análogos da somatostatina são derivadas de estudos observacionais potencialmente enviesados por seleção de pacientes respondedores e sem efeitos adversos na fase de *run in*<sup>50,55</sup>. Além disso, a maioria dos estudos tem desenho aberto e não dispõe de grupo comparador.

Conforme exposto anteriormente e em virtude da fragilidade das evidências disponíveis para o tratamento primário da acromegalia com análogos da somatostatina, esta conduta deve ser reservada para os pacientes com contraindicação ao tratamento cirúrgico e sem sintomas compressivos secundários ao tumor.

#### - Tratamento prévio à cirurgia

O tratamento prévio à cirurgia com análogos da somatostatina foi avaliado por diversos estudos com resultados divergentes. Para a elaboração deste Protocolo foram utilizados somente trabalhos prospectivos e que apresentassem grupo controle<sup>56-60</sup>. Na presente revisão foram incluídas três revisões sistemáticas com meta-análise, que incluíram os estudos anteriormente utilizados.<sup>61-63</sup>

A primeira meta-análise que sumarizou os estudos sobre esse uso dos análogos da somatostatina foi publicada em 2013<sup>61</sup>. Foram incluídos 10 estudos que tivessem grupo comparador para o desfecho cura bioquímica, definidas pela normalização de GH e IGF-1. Quando avaliados na análise todos os 10 estudos selecionados o tratamento pré-operatório não mostrou aumento da cura bioquímica: razão de chance para cura 1,62 (IC95% 0,93-2,82). Em uma análise de sensibilidade, incluindo somente os ensaios clínicos prospectivos e controlados, o tratamento pré-operatório se mostrou benéfico: razão de chance para cura 3,62 (IC95% 1,88-6,96). A meta-análise apresenta diversas limitações, sendo a mais importante delas o pequeno número de estudos (em especial o pequeno número de ensaios clínicos prospectivos e controlados).

A segunda meta-análise, publicada em 2015, incluiu somente 4 ensaios clínicos randomizados (totalizando 261 pacientes). Esta meta-análise demonstrou benefício com o uso de análogos da somatostatina prévio à cirurgia quando avaliados os níveis séricos de GH e IGF-1 após o procedimento cirúrgico, porém não descreveu o que seria o desfecho primário proposto para meta-análise. Além disso, não foram reportados desfechos clínicos<sup>62</sup>.

No mesmo ano de 2015, outra meta-análise foi publicada<sup>63</sup>. Foram incluídos 8 estudos, todos com definição de controle da doença pela normalização de GH e IGF-1. Os resultados da meta-análise mostraram benefício do uso de análogos da somatostatina somente nos estudos que avaliaram este desfecho em curto prazo (4 meses): risco relativo para cura bioquímica de 1,72 (IC95% 1,14-2,60). Porém esse benefício desapareceu quando foi avaliado o mesmo desfecho em longo prazo: risco relativo para cura bioquímica de 1,03 (IC95% 0,86-1,24). Com base nessas evidências, o tratamento prévio à cirurgia com análogos da somatostatina não é recomendado para os pacientes com acromegalia.

#### - Tratamento secundário



A indicação com melhor embasamento na literatura para o uso desses fármacos é para pacientes que não responderam ao tratamento cirúrgico. Nos submetidos à radioterapia, os fármacos também têm indicação no período em que o tratamento radioterápico ainda não controlou a doença.

Um dos primeiros estudos com delineamento adequado foi conduzido por Ezzat e colaboradores em 1992<sup>64</sup>. Esse ensaio clínico randomizado duplo-cego incluiu 115 pacientes, dos quais 70% apresentavam doença persistente após tratamento cirúrgico ou radioterápico. Os pacientes do grupo intervenção receberam octreotida subcutânea na dose de 50 mcg de 8/8 horas por uma semana, aumentada posteriormente para 100 mcg de 8/8 horas por mais 3 semanas. O grupo controle recebeu placebo com as mesmas características. Durante o estudo, todos os pacientes tinham a resposta à terapia avaliada com medidas de GH e IGF-1 em diversos momentos (0, 2 e 4 semanas de tratamento e 4 semanas após o término). Finda essa fase, 104 pacientes foram randomizados para receber duas doses diferentes de octreotida, 100 ou 250 mcg de 8/8 horas por 6 meses. Novamente os pacientes tiveram as respostas avaliadas em diversos momentos (0, 3 e 6 meses de tratamento e 1 mês após o término). O estudo demonstrou que os pacientes do grupo octreotida, quando comparados com os do grupo placebo, apresentaram redução dos níveis de GH e IGF-1. O benefício foi evidenciado 2 semanas após o início do tratamento e perdido com sua interrupção. Na segunda fase do estudo, 68% e 55% dos pacientes apresentaram níveis normais de IGF-1, nos grupos dose baixa e dose alta, respectivamente. Novamente, o benefício foi perdido com a suspensão do tratamento. Além disso, o tratamento foi relacionado com melhora de sinais e sintomas.

Uma meta-análise analisou a eficácia dos medicamentos em relação ao controle da doença<sup>65</sup>. Foram incluídos somente estudos prospectivos, com mais de 5 pacientes, com pelo menos 3 meses de tratamento e que apresentassem dados de GH/IGF-1 ou taxas de resposta. No total foram incluídos 12 estudos com 612 pacientes nos quais foi avaliado o uso de octreotida de liberação prolongada e 19 estudos com 914 pacientes que usaram lanreotida LAR como terapia secundária. Do total de pacientes, 424 dos 612 tratados com octreotida (69,3%) e 283 dos 914 tratados com lanreotida (31%) foram incluídos em estudos que tinham como critério de seleção ter respondido ao tratamento previamente. Além disso, somente um deles era cego. A duração média dos estudos foi de 15,5 meses para ambos os fármacos (6-36 meses). No grupo como um todo (n=612), 57% dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento quando avaliados os níveis de GH e 67% quando avaliados os níveis de IGF-1. No grupo lanreotida como um todo (n=914), 48% dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento quando avaliados os níveis de GH e 47% quando avaliados os níveis de IGF-1. Nos pacientes tratados com octreotida selecionados pela resposta ao tratamento (n=424), houve uma maior proporção dos que normalizaram o IGF-1, quando comparados com os do grupo não selecionado (68 vs 63%,  $p < 0,05$ ). Nos tratados com lanreotida, os valores foram de 56% no grupo selecionado versus 42% no grupo não selecionado.

Uma segunda meta-análise analisou o efeito dos análogos da somatostatina sobre o coração dos pacientes com acromegalia<sup>66</sup>. Foram incluídos todos os estudos que apresentassem dados de desfechos relacionados à função cardíaca, resultando em 18 trabalhos e 290 pacientes. Nenhum ensaio clínico randomizado foi incluído, e a maioria dos estudos eram séries de casos não controladas. As análises de heterogeneidade demonstraram significância para a maioria dos desfechos avaliados, limitando as conclusões. Nos pacientes que utilizaram análogos da somatostatina, houve diminuição da frequência cardíaca e do índice de massa do ventrículo esquerdo e aumento do tempo de duração do exercício. Apesar disso, essa meta-análise tem muitas limitações e seus resultados não devem servir como critério para o tratamento.

Uma terceira meta-análise verificou o efeito dos medicamentos no metabolismo da glicose (67). Foram incluídos estudos que descrevessem pelo menos 3 semanas de tratamento com análogos de somatostatina, dispusessem de dados sobre metabolismo da glicose antes e depois do uso dos fármacos e não houvessem selecionados os pacientes com base na resposta prévia ao tratamento. Foram incluídos 31 estudos na análise, totalizando 619 pacientes. A maioria deles eram séries de casos. Diversos análogos foram utilizados e o tempo de tratamento variou de 3 semanas a 96 meses. Não houve diferença quando avaliadas glicose de jejum ou hemoglobina glicosilada e houve diminuição dos níveis de insulina. Os resultados demonstraram que os medicamentos podem modificar o metabolismo glicêmico, porém com significância clínica limitada. Uma segunda meta-análise sobre este mesmo tema confirmou estes achados<sup>68</sup>.





Na literatura científica, inexistem estudos prospectivos comparando diretamente os dois medicamentos disponíveis (octreotida LAR e lanreotida solução injetável de liberação prolongada) por meio de ensaios clínicos randomizados duplos-cegos. No entanto, ensaios clínicos do tipo *crossover* e abertos resultaram em eficácia clínica comparável entre os dois medicamentos, sendo que lanreotida autogel apresenta maior facilidade de administração e possibilidade de administrações com intervalo de tempo mais prolongado em alguns pacientes<sup>69,70</sup>. Um estudo retrospectivo que incluiu 68 pacientes, comparou a os dois análogos de liberação lenta (lanreotida solução injetável de liberação prolongada vs. Octreotida LAR), no controle dos níveis de GH e IGF-I após tratamento cirúrgico primário não curativo. As análises dos dois grupos permitiram dizer que o controle hormonal e a diminuição tumoral foram significativos, entre valores pré- e pós-tratamento, ao longo de um período de 12 meses: diminuição do tamanho do tumor (octreotida LAR 28,5% vs. lanreotida solução injetável 34,9%; P=0,166) e controle bioquímico (octreotida LAR 63,9% vs lanreotida solução injetável 78,1%; P=0,454)<sup>71</sup>

### **Agonistas da dopamina**

Antes do surgimento dos análogos da somatostatina, os únicos medicamentos disponíveis para tratamento da acromegalia eram os agonistas da dopamina - bromocriptina e cabergolina, inexistindo estudos adequados comparando os dois fármacos. O uso desses medicamentos em monoterapia tem eficácia muito limitada. Em um estudo prospectivo, não controlado, com 64 pacientes com acromegalia, cabergolina suprimiu a secreção de IGF-1 para menos de 300 mcg/L em 39% dos casos. Nos pacientes com IGF-1 acima de 750 mcg/L, a resposta foi ainda pior, com apenas 17% tendo alcançado esses níveis de IGF-1<sup>72</sup>.

O uso desses medicamentos como terapia aditiva em pacientes que não responderam aos análogos de somatostatina também permanece controverso. A maioria dos estudos disponíveis tem delineamento não controlado e apresenta viés de seleção, com inclusão de pacientes com tumores que também secretam prolactina. Em um estudo prospectivo, 19 pacientes com acromegalia e resistentes ao tratamento com análogos de somatostatina receberam cabergolina em tratamento adjuvante, e em 8 deles (42%) os níveis de IGF-1 foram normalizados<sup>73</sup>.

Em meta-análise de 2011, não foram encontrados estudos randomizados ou controlados por placebo sobre o uso de cabergolina em pacientes com acromegalia. Em 9 estudos avaliados, a cabergolina foi utilizada em monoterapia e 34% dos pacientes alcançaram níveis normais de IGF-1, e em 5 estudos ela foi utilizada como terapia aditiva aos análogos de somatostatina, tendo 52% dos pacientes atingido níveis normais de IGF-1<sup>74</sup>. A falta de estudos com delineamento adequado limita os achados dessa meta-análise, bem como o uso dos medicamentos em monoterapia para tratamento de pacientes com acromegalia.

Estes achados foram recentemente, reproduzidos em um centro brasileiro mostrando taxas de controle menores do que os SRL de primeira geração (18% para monoterapia e 23% para terapia combinada com SRL de primeira geração). O estudo incluiu apenas 28 pacientes em monoterapia e 62 pacientes em terapia combinada e apesar da amostra pequena, é o maior estudo de centro único tanto em monoterapia com cabergolina, quanto em uso combinado com SRL, evidenciando a escassez de dados na literatura.<sup>75</sup>

Com base nas evidências acima, o tratamento da acromegalia com agonistas da dopamina em monoterapia não é recomendado, exceto nos casos de intolerância aos análogos da somatostatina<sup>17,76</sup>. Nos pacientes sem resposta ao tratamento com análogos de somatostatina, esses medicamentos podem ser adicionados<sup>77</sup>. Pela ausência de estudos, a bromocriptina não é indicada neste Protocolo.

### **7.1 FÁRMACOS**

- Octreotida: ampola de 0,1 mg/mL.
- Octreotida de liberação prolongada: frasco-ampola de 10, 20 e 30 mg/mL.
- Lanreotida solução injetável de liberação prolongada: seringa preenchida de 60, 90 e 120 mg.
- Cabergolina: comprimido de 0,5 mg.

### **7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO**

#### **Octreotida**



Deve ser utilizada somente para testar a tolerabilidade do paciente aos análogos da somatostatina. Para isso, utiliza-se uma injeção de 100 mcg por via subcutânea.

#### **Octreotida de liberação prolongada**

Deve-se iniciar com 20 mg de 28/28 dias. A dose deve ser modificada de acordo com a resposta do paciente (baseada em níveis séricos de GH e IGF-1), devendo os ajustes ser feitos em intervalos de 3-6 meses. Nos pacientes que não apresentam resposta, a dose deve ser aumentada para 30 mg de 28/28 dias. A dose máxima é de 40 mg de 28/28 dias, podendo ser atingida nos pacientes sem resposta à dose de 30 mg. Nos casos com controle da doença, pode-se tentar a redução da dose (de 30 mg para 20 mg, por exemplo) ou o aumento do intervalo de aplicação (de 4 para 6 semanas, por exemplo). A aplicação é feita por via intramuscular.

#### **Lanreotida solução injetável de liberação prolongada**

Deve-se iniciar com 90 mg, com intervalo entre as doses de 28-56 dias. Após 3 meses, avalia-se a resposta clínica e o controle da doença por meio da dosagem dos níveis séricos de GH e IGF-1. Se os sintomas se mostrarem estáveis e os níveis hormonais normais, a dose poderá ser reduzida para 60 mg, com intervalo entre as doses de 28-56 dias. Se os sintomas e os níveis de IGF-1 estiverem normais, mas os níveis de GH basal estiverem acima de 1-2,5 ng/mL, a dose é mantida em 90 mg, com intervalo entre as doses de 28-56 dias. Se o paciente apresentar sintomas não controlados ou níveis elevados de GH ou IGF-1, a dose deverá ser aumentada para 120 mg, com intervalo entre as doses de 28-56 dias (dose máxima). A aplicação é feita por via subcutânea profunda.

#### **Cabergolina**

Deve-se iniciar com 1 mg por semana por via oral, podendo ser aumentada até 3,5 mg conforme a resposta e a tolerância do paciente. A dose deve ser modificada de acordo com a resposta do paciente (baseada em níveis séricos de GH e IGF-1), e os ajustes devem ser feitos em intervalos de 3-6 meses.

### **7.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO**

Os pacientes com acromegalia podem ter o tratamento medicamentoso suspenso dependendo das respostas clínica e laboratorial apresentadas. A suspensão do tratamento medicamentoso está indicada para os que foram submetidos à radioterapia ou a tratamento cirúrgico adicional e alcançaram os critérios de controle da doença (conforme definido no item monitorização). Os demais devem ter o tratamento medicamentoso mantido para controle da doença.

### **7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS**

- Controle da secreção de GH e IGF-1;
- Controle do tumor e dos sinais e sintomas relacionados;
- Melhora dos sintomas de excesso de GH e IGF-1;
- Diminuição das complicações da acromegalia;
- Diminuição dos sintomas relacionados ao crescimento do tumor e suas complicações;
- Diminuição da mortalidade.

### **8 MONITORIZAÇÃO**

A avaliação da resposta ao tratamento depende da modalidade terapêutica adotada. Para avaliação da resposta ao tratamento dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, devem ser solicitadas dosagens séricas de IGF-1 e GH após sobrecarga de glicose 3-6 meses depois do procedimento. No caso de diabéticos, devem ser realizadas dosagens de IGF-1 e GH basal sem sobrecarga de glicose.

Nos pacientes em uso de análogos da somatostatina ou agonista da dopamina a dosagem de GH após sobrecarga de glicose não é útil para monitorar a resposta terapêutica. Nesses casos, dosagens de IGF-1 e de GH devem ser efetuadas<sup>24</sup>.



A acromegalia será considerada controlada quando a dosagem de IGF-1 estiver dentro do nível normal para sexo e idade e o nadir de GH após sobrecarga de glicose for abaixo de 1 ng/mL (1). Recentemente, foi recomendado um novo ponto de corte para o GH após sobrecarga de glicose (0,4 ng/mL)<sup>78</sup>. Pelo maior embasamento do ponto de corte, 1 ng/mL será o nível utilizado para corresponder à cura<sup>8</sup>. Se houver discrepância entre as dosagens de GH e IGF-1, o julgamento clínico pode ser importante e norteará a conduta. Essa situação pode ocorrer em cerca de 25% dos pacientes e está associada ao uso de ensaio ultrasensíveis de GH e tratamento com análogos de somatostatina<sup>15,79</sup>.

Nos pacientes com doença controlada, esses exames devem ser repetidos trimestralmente no primeiro ano e, após, anualmente. Naqueles em que a doença não estiver controlada, a periodicidade dos exames deverá ser mantida no primeiro ano e, após esse período, dependerá da adição de novos tratamentos e da resposta a eles<sup>1</sup>.

A avaliação com RM deve ser realizada 6-12 meses depois da cirurgia para acompanhamento. Após o primeiro exame de seguimento, a periodicidade da avaliação por RM vai depender da resposta do paciente ao tratamento. Quando houver sinais clínicos ou laboratoriais de recorrência, a RM deverá ser repetida<sup>16</sup>.

Os principais efeitos adversos dos análogos da somatostatina são desconforto e cólicas abdominais, que melhoram com a manutenção do tratamento (em torno de 8-10 semanas após o início). Outra complicação descrita é o desenvolvimento de litíase biliar em até 20% dos pacientes, raramente causando colecistite. Não há necessidade de ultrassonografia de rotina para avaliação dessa complicação. Há relato de casos de desenvolvimento de pancreatite<sup>17,19</sup>. Esses análogos da somatostatina também podem piorar estados hiperglicêmicos. Em pacientes que estiverem em tratamento e engravidarem, o medicamento deve ser suspenso.

Existem evidências de que o uso de cabergolina para o tratamento da doença de Parkinson pode ser relacionado ao desenvolvimento de doença valvar cardíaca. As doses, porém, são mais elevadas e o tratamento tem duração mais prolongada do que aquelas usadas para acromegalia. Em doses empregadas para tratamento de prolactinomas, não foi encontrada essa associação<sup>80,81</sup>.

## **9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO**

Os pacientes com acromegalia devem manter acompanhamento por toda a vida, pela possibilidade de recidiva da doença, com avaliações clínica e laboratorial trimestrais no primeiro ano e, após, anualmente. Essa periodicidade pode ser modificada de acordo com a resposta aos tratamentos e com resultados de exames laboratoriais. As comorbidades associadas (hipertensão, diabete mérito, cardiomiopatia acromegálica) também devem ser avaliadas e acompanhadas no seguimento dos pacientes.

## **10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Pacientes com acromegalia devem ser atendidos em serviços especializados em Neurocirurgia com endocrinologia ou neuroendocrinologia, preferentemente de centros de referência, para seu adequado diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

## **11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER**

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT, bem como sobre os critérios para interrupção do tratamento, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

## **12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2558-73.
2. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3189-202. PubMed PMID: 19884662.



3. Kovacs K, Horvath E. Pathology of growth hormone-producing tumors of the human pituitary. *Semin Diagn Pathol.* 1986 Feb;3(1):18-33.
4. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6290-5.
5. Horvath E, Kovacs K. Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2006;83(3-4):161-5.
6. Neto LV, Machado Ede O, Luque RM, Taboada GF, Marcondes JB, Chimelli LM, et al. Expression analysis of dopamine receptor subtypes in normal human pituitaries, nonfunctioning pituitary adenomas and somatotropinomas, and the association between dopamine and somatostatin receptors with clinical response to octreotide-LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1931-7.
7. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4081-6.
8. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):667-74.
9. Bolfi F1, Neves AF1, Boguszewski CL2, Nunes-Nogueira VS3. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jul;179(1):59-71.
10. 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(4):327-35.
11. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999 Jun;2(1):29-41.
12. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 1990 Apr;59(1):55-62.
13. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest.* 1993 Mar;16(3):181-7.
14. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. 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.
15. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Apr;10(4):243-8. PubMed PMID: 24566817.
16. Barkan A, Bronstein MD, Bruno OD, Cob A, Espinosa-de-los-Monteros AL, Gadelha MR, et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary.* 2010 Jun;13(2):168-75.
17. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1509-17.
18. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. [Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(2):91-105.
19. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):3933-51.
20. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992 Sep;21(3):597-614.
21. Jenkins PJ. Acromegaly and cancer. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 1:108-15.
22. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2004 Jul;4(7):505-18.
23. Correa LL, Balarini Lima GA, Cavallieri SA, Miranda LC, Gadelha MR. Prostatic disorders in acromegalic patients experience of a Brazilian center. *Int Braz J Urol.* 2013 May-Jun;39(3):393-401.
24. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. [Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011 Dec;55(9):725-6.



25. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Aug;87(8):3537-42.
26. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary.* 2003;6(4):175-80.
27. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Mendoza V, Hernandez I, et al. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Horm Res.* 2004;62(6):293-9.
28. dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary.* 2013 Mar;16(1):109-14.
29. Uchoa HB, Lima GA, Correa LL, Vidal AP, Cavallieri SA, Vaisman M, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013 Dec;57(9):685-90.
30. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M (2014) Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 99:791–799
31. Sheppard M1, Bronstein MD, Freda P, Serri O, De Marinis L, Naves L, Rozhinskaya L, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Colao A. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary.* 2015 Jun;18(3):385-94.
32. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) [Internet]. [acesso em 15 ago 2018]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Pegvisomanto\\_Acromegalia.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Pegvisomanto_Acromegalia.pdf)
33. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naive patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):4003-14.
34. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol.* 2005 Mar;152(3):379-87.
35. Almeida JP1, Ruiz-Treviño AS1, Liang B1, Omay SB1, Shetty SR1, Chen YN1, Anand VK1, Grover K1, Christos P1, Schwartz TH1. Reoperation for growth hormone-secreting pituitary adenomas: report on an endonasal endoscopic series with a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurosurg.* 2018 Aug;129(2):404-416.
36. Briceno V1, Zaidi HA2,3, Doucette JA1, Onomichi KB1, Alreshidi A1, Mekary RA1,2, Smith TR1,2. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res.* 2017 May;39(5):387-398.
37. Boeving A, Borba LA, Rodrigues AM, Orichowski EB, Paz Filho GJ, Santos CM, et al. [Outcome of surgical treatment for acromegaly performed by a single neurosurgeon and cumulative meta-analysis]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(5):884-92.
38. Barbosa ER, Zymberg ST, Santos Rde P, Machado HR, Abucham J. [Hormonal control of pituitary adenomas by transsphenoidal surgery: results of the first five years of experience]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011 Feb;55(1):16-28.
39. Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary.* 2010;13(1):68-77.
40. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):85-92.
41. 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.



42. Starnoni D, Daniel RT, Marino L, Pitteloud N, Levivier M, Messerer M. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Nov;158(11):2109-21.
43. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary*. 2007;10(1):53-9.
44. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol*. 2009 Dec;93(3):597-601.
45. Rowland NC, Aghi MK. Radiation treatment strategies for acromegaly. *Neurosurg Focus*. 2010 Oct;29(4):E12.
46. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1992-2003.
47. Gheorghiu ML. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):154-68.
48. Abu Dabrh AM, Asi N, Farah WH, Mohammed K, Wang Z, Farah MH, et al. Radiotherapy versus radiosurgery in treating patients with acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2015;21(8):943-56.
49. 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.
50. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3746-56.
51. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Jun;66(6):859-68.
52. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4405-10.
53. Colao A, Cappabianca P, Caron P, De Menis E, Farrall AJ, Gadelha MR, et al. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 May;70(5):757-68.
54. Scheffel RS, Dora JM. Critical appraisal of a randomized trial: surgery is superior to octreotide LAR in newly diagnosed patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jul;73(1):134; author reply 5-6.
55. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1397-403.
56. Kristof RA, Stoffel-Wagner B, Klingmuller D, Schramm J. Does octreotide treatment improve the surgical results of macro-adenomas in acromegaly? A randomized study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(4):399-405.
57. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3551-5.
58. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93(8):2984-90.
59. Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J*. 2010;57(12):1035-44.



60. Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, Wang DY, Zhou J, He DS, et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol*. 2010 Apr;162(4):661-6.
61. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos S, et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61523.
62. Nunes VS, Correa JM, Puga ME, Silva EM, Boguszewski CL. Preoperative somatostatin analogues versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis using the GRADE system. *Pituitary*. 2015 Aug;18(4):500-8.
63. Zhang L1, Wu X1, Yan Y1, Qian J1, Lu Y2, Luo C1. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis. *Brain Dev*. 2015 Feb;37(2):181-90.
64. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 01;117(9):711-8.
65. 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.
66. Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May;92(5):1743-7.
67. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1500-8.
68. Cozzolino A1, Feola T1, Simonelli I2, Puliani G1, Pozza C1, Giannetta E1, Gianfrilli D1, Pasqualetti P2, Lenzi A1, Isidori AM1. Somatostatin Analogs and Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-analysis of Prospective Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Mar 23.
69. Ronchi CL, Boschetti M, Degli 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.
70. Kelly P, Maher KT, Chew SL, Monson JP, Grossman AB, Jenkins PJ. A single-center open-label study to investigate the efficacy and safety of repeated subcutaneous injections of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide. *Endocr Pract*. 2010 Mar-Apr;16(2):191-7.
71. 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*. 2012 Sep;15(3):398-404.
72. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Feb;83(2):374-8.
73. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Aug;61(2):209-15.
74. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1327-35.
75. Kasuki L, Dalmolin MD, Armondi Wildemberg LE, Gadelha MR. Treatment escape reduces the effectiveness of cabergoline during long-term treatment of acromegaly in monotherapy or in association with first-generation somatostatin receptor ligands. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jun;88(6):889-895.
76. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):518-23.
77. Colao A, Filippella M, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G. Combined therapy of somatostatin analogues and dopamine agonists in the treatment of pituitary tumours. *Eur J Endocrinol*. 2007 Apr;156 Suppl 1:S57-63.
78. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7):3141-8.



79. Kanakis GA, Chrisoulidou A, Bargiota A, Efstathiadou ZA, Papanastasiou L, Theodoropoulou A, et al. The ongoing challenge of discrepant growth hormone and insulin-like growth factor I results in the evaluation of treated acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Nov;85(5):681-8.

80. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Sep;93(9):3348-56.

81. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. Pituitary. 2009;12(3):153-7.

#### TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

OCTREOTIDA, LANREOTIDA E CABERGOLINA.

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **octreotida, lanreotida e cabergolina**, indicadas para o tratamento da **acromegalia**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas e redução das complicações.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- Os riscos do uso de octreotida, lanreotida e cabergolina para o bebê durante a gestação são improváveis; entretanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- **efeitos adversos mais comuns da octreotida:** reações locais (dor ou sensação de picada, formigamento ou queimação no local da injeção, com vermelhidão e inchaço); náusea, vômitos, dor abdominal, gases, diarreia, fezes gordurosas; uso prolongado do medicamento: formação de cálculos (pedras) na vesícula, problemas no fígado e pâncreas;

- **efeitos adversos mais comuns da lanreotida:** dores de cabeça, cansaço, tonturas, diminuição dos batimentos do coração, alteração do açúcar do sangue, falta de apetite, diarreia ou fezes moles, dor de barriga, enjoos, vômitos, problemas de digestão, gases, pedras na vesícula, aumento da bilirrubina, reações no local da injeção; outros efeitos: reação alérgica na pele, queda de cabelos, agravamento do diabetes, pancreatite aguda, presença de gordura nas fezes;

- **efeitos adversos mais comuns da cabergolina:** náusea, dor abdominal, dor de cabeça, tontura, dor no estômago, azia/gastrite, fraqueza e cansaço, prisão de ventre, vômitos, dor no peito, vermelhidão, depressão e câibras; raramente pode ocasionar desmaios;

- São medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.





( ) Sim      ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) octreotida

( ) lanreotida

( ) cabergolina

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			



## APÊNDICE 1

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

#### **A) LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS**

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SigTAP) e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Acromegalia vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o orientado no PCDT de Acromegalia, conforme a Portaria nº 199/SAS/MS, de 25 de fevereiro de 2013, republicada em 22 de novembro de 2013;
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: octreotida, lanreotida e cabergolina.
- Não há solicitação de nenhuma nova tecnologia na CONITEC.

Na enquete da CONITEC nº 03/2016 realizada sobre os PCDT foram levantadas as seguintes questões:

- Foram feitas 10 contribuições, sendo que 7 solicitaram incorporação do pegvisomanto e 4 tinham somente essa contribuição. Conforme colocado no texto do PCDT, este medicamento foi avaliado e decidido pela não incorporação pela CONITEC.

- Duas contribuições apontaram problemas de recursos ou logística de fornecimento de medicamentos ou exames laboratoriais, questões que fogem do escopo deste Protocolo.

- Uma contribuição apontou um equívoco de redação do PCDT, com intervalo de dose inadequado da lanreotida que foi corrigida.

- Uma contribuição solicitou a mudança no critério diagnóstico: naqueles pacientes com IGF-1 e GH basais elevados, não haver necessidade de teste de supressão com glicose. Apesar de haver um racional para essa solicitação, não foi encontrada evidência clínica que a suporte e, por isso, foi mantido o critério anterior de diagnóstico.

- Uma contribuição solicitou a inclusão da pasireotida: medicamento recentemente registrado no Brasil para tratamento da acromegalia. Incluídos dois estudos na revisão.

#### **B) Reunião com especialistas**

Foi realizada reunião com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador dos PCDT na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizados pelos metodologistas. Os consultores especialistas também apontaram para a necessidade da avaliação da incorporação do pegvisomanto no PCDT.

Sendo assim, ficou estabelecido que o PCDT se destina a pacientes com acromegalia, de ambos os sexos, sem restrição de idade, e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente.

#### **C) Elaboração de Parecer-técnico científico (PTC) de pegvisomanto**

A fim de revisar a literatura sobre a eficácia, efetividade e segurança do pegvisomanto foi elaborado um PTC solicitando a sua inclusão. A conclusão foi pela sua não recomendação (32).

#### **D) Buscas na literatura para atualização do PCDT**

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **intervenções terapêuticas** definida pela pergunta PICO estabelecida no Quadro 1.



### Quadro 1 – Pergunta PICO

População	Pacientes com acromegalia
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Eficácia: qualidade de vida, mortalidade, complicações da doença, níveis séricos de IGF-1 e GH Segurança: efeitos adversos dos medicamentos
Tipos de estudos	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e <i>guidelines</i>

A seleção dos artigos levou em consideração os seguintes critérios de inclusão:

- Medicamentos registrados no Brasil
- Revisões sistemáticas com meta-análise de estudos originais com desfechos de interesse
- Estudos publicados na forma completa (foram excluídos resumos em anais de congresso)

Os artigos relacionados ao uso de pegvisomanto foram considerados na elaboração do PTC (32).

O Quadro 2 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

### Quadro 2 - Buscas sobre intervenções terapêuticas - revisões sistemáticas e meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)  Data da busca: 21/08/2018	("Acromegaly"[Mesh] OR "acromegaly"[All Fields]) AND ("Therapeutics"[Mesh] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	16	8 <b>Motivo das exclusões:</b> - Não relacionados ao PCDT: 3 - Delineamento não RS ou meta-análise: 4 - Selecionado na busca por <i>guidelines</i> : 1
Embase  Data da busca: 21/08/2018	('acromegaly'/exp OR 'acromegaly') AND ('therapy'/exp OR 'therapy') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2012-2018]/py	51	11 (6 já selecionados na busca anterior) <b>Motivo das exclusões:</b> - Não relacionados ao PCDT: 19 - Delineamento não RS ou meta-análise: 10 - Sem desfechos de interesse: 7 - Resumos de congresso: 4
Cochrane Library  Data da busca: 21/08/2018	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Acromegaly] explode all trees 205 #2 acromegaly 378 #3 #1 OR #2 with Cochrane Library, in Cochrane Reviews	5	0 <b>Motivo das exclusões:</b> - Não relacionados ao PCDT: 5



Foi incluído o estudo de fase 3 do medicamento pasireotida, novo medicamento registrado para o tratamento da acromegalia. Os artigos selecionados encontram-se na Tabela 1.

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **diagnóstico** nos principais consensos e *guidelines internacionais* (Tabela 2). O Quadro 3 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

**Quadro 3 - Busca por consensos e *guidelines internacionais* sobre diagnóstico**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)  Data da busca: 21/08/2018	"Acromegaly"[Mesh] AND ((Government Publications[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	6	2 <b>Motivo das exclusões:</b> - Não relacionados ao PCDT: 3 - <i>guideline</i> anterior aos selecionados: 1

Para informações adicionais de **dados nacionais** sobre a doença também foi realizada uma busca, conforme Quadro 4, que apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos com dados de pacientes brasileiros e com desfechos clínicos;
- Estudos com dados de pacientes brasileiros sobre características epidemiológicas da doença;
- Estudos publicados na forma completa (foram excluídos resumos em anais de congresso).

Os artigos selecionados encontram-se na Tabela 3.

**Quadro 4 - Busca por dados nacionais sobre a doença**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)  Data da busca: 21/08/2018	("Acromegaly"[Mesh] or acromegaly) AND "Brazil"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	22	4 <b>Motivo das exclusões:</b> - Sem desfechos de interesse: 14 - Não realizados no Brasil: 1 - Não relacionados ao PCDT: 3



Embase Data da busca: 21/08/2018	('acromegaly'/exp OR acromegaly) AND 'brazil'/exp AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim	31	4 (3 já selecionados na busca anterior) <b>Motivo das exclusões:</b> - Não relacionados ao PCDT: 4 - Sem desfechos de interesse: 18 - Não realizados no Brasil: 3 - Resumos de congresso: 2
---	--	----	--



**Tabela 1 - Artigos selecionados – intervenções terapêuticas**

<b>Estudo</b>	<b>Desenho</b>	<b>Intervenção/ Desfecho</b>	<b>Resultados</b>	<b>Limitações</b>
<i>Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis.</i> (9)	<p>- Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais comparando as taxas de mortalidade na acromegalia com as taxas de mortalidade esperadas para a população em geral (O/E).</p> <p>- Incluídos 26 estudos, 10.770 pacientes com acromegalia.</p>	<p>Desfechos</p> <p>- Mortalidade (<i>Standardized Mortality Rates - SMR</i>)</p>	<p>- Dos 17 estudos publicados antes de 2008, a mortalidade na acromegalia era aumentada, enquanto nos 9 estudos publicados após 2008, a mortalidade na acromegalia não foi diferente da população em geral (SMR 1,35 IC 0,99-1,85).</p> <p>- Em 6 estudos em que análogos da somatostatina foram usados como tratamento adjuvante, a mortalidade na acromegalia não era aumentada (SMR 0,98 IC 0,83-1,15), enquanto em séries incluindo somente pacientes tratados com cirurgia ou radioterapia, a mortalidade foi significativamente maior (SMR 2,11 IC 1,54-2,91).</p> <p>- Em estudos publicados antes e depois de 2008, a mortalidade não se mostrou aumentada em pacientes que</p>	<p>- Somente estudos retrospectivos foram incluídos, nos quais frequentemente há falhas na obtenção dos dados.</p> <p>- Qualidade final da evidência classificada como muito baixa.</p> <p>- Não foi possível avaliar o impacto de comorbidades relacionadas à acromegalia, como diabetes mellitus e hipertensão arterial, ou estilo de vida (tabagismo, consumo de álcool) nos dados de mortalidade.</p>



			<p>atingiram controle bioquímico, enquanto mostrou-se aumentada naqueles com doença ativa.</p> <p>- Câncer se tornou uma causa importante de morte em pacientes com acromegalia na última década, período em que aumentou a expectativa de vida.</p>	
<p><i>Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study.</i>(30)</p>	<p>- Ensaio clínico randomizado duplo-cego.</p> <p>- Incluídos 358 pacientes com acromegalia virgens de tratamento medicamentoso.</p>	<p>Intervenções</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Octreotida LAR.</li><li>- Pasireotida LAR.</li></ul> <p>Desfechos</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Proporção de pacientes em cada braço de tratamento com controle bioquímico (GH <math>\leq 2,5</math> <math>\mu\text{g/L}</math> e IGF-1 normal) após 12 meses.</li><li>- Proporção de pacientes atingindo GH <math>&lt; 2,5</math> <math>\mu\text{g/L}</math>; proporção de pacientes atingindo níveis normais de IGF-1; níveis médios de GH e IGF-1 ao longo do tempo; redução do volume tumoral; mudança nos sinais, sintomas e</li></ul>	<p>- Controle bioquímico foi alcançado por significativamente mais pacientes em uso de pasireotida LAR do que em uso de octreotida LAR (31,3% vs 19,2%; <math>p &lt; ,007</math>; 35,8% vs 20,9% quando incluindo pacientes com IGF-1 abaixo do limite inferior da normalidade.</p> <p>- Em pacientes usando pasireotida LAR e octreotida LAR, respectivamente, 38,6% e 23,6% (<math>p = ,002</math>) atingiram IGF-1 normal, e 48,3% e 51,6% alcançaram GH <math>&lt; 2.5</math> <math>\mu\text{g/L}</math>.</p> <p>- 31,0% dos pacientes em uso de pasireotida LAR e 22,2% dos pacientes em uso de octreotida LAR que não atingiram controle bioquímico não tiveram o aumento de</p>	<p>-</p>



		qualidade de vida (HRQoL); segurança.	dose recomendado.  - Eventos adversos relacionados a hiperglicemia foram mais comuns em pacientes usando pasireotida LAR (57,3% vs 21,7%).	
<i>Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis (33).</i>	- Meta-análise de estudos originais controlados ou não controlados  - Incluídos 35 estudos, 2.629 pacientes virgens de tratamento	Intervenções - Tratamento clínico (análogos de somatostatina: octreotide ou lanreotide) - Tratamento cirúrgico (cirurgia transesfenoidal)  Desfechos - Remissão bioquímica, definidas pela normalização de GH e IGF-1 - Variação de valores de IGF-1 e GH antes e depois do tratamento - Mortalidade	- As taxas de remissão bioquímica foram maiores nos pacientes tratados com cirurgia quando comparados com aqueles tratados com tratamento clínico: 67 vs. 45%, P=0,02. - Nos estudos de cirurgia, aqueles com um único cirurgião fazendo todas as cirurgias mostrou melhor resultado quando comparado com estudos em que mais de um cirurgião fazia as cirurgias: 71 vs. 47%, P=0,02. - O desfecho mortalidade não foi relatado pela maioria dos estudos.	- A maioria dos estudos era não controlado, sem grupo comprador, e com qualidade metodológica baixa (somente dois ensaios clínicos randomizados foram incluídos) - Nem todos os estudos puderam ser incluídos na meta-análise, por falta de dados
<i>Reoperation for growth hormone-secreting pituitary adenomas: report on an endonasal endoscopic series with a systematic review and meta-analysis of the literature.(35)</i>	- Relato de séries com revisão sistemática e meta-análise.  - Incluídos 44 pacientes tratados no <i>NewYork-Presbyterian Hospital</i> e 29 estudos com 161	Intervenções - Primeira operação. - Re-operação.  Desfechos - Taxas de controle da doença.	Relato de séries: - Dados de 46 casos cirúrgicos foram analisados (35 casos de primeira operação e 11 de re-operação). Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de controle da doença entre os grupos	- Resultados relacionados às séries foram alcançados a partir de análise retrospectiva, com vieses inerentes ao método.  - O número pequeno de pacientes





	<p>pacientes re-operados e 2.189 operados pela primeira vez.</p>	<p>- Segurança.</p>	<p>reoperação (7 [63,6%] de 11 e primeira operação (25 [71,4%] de 33) (<math>p = 0,71</math>).</p> <p>- Idade avançada, tumor de tamanho menor, menores níveis de GH e de IGF-1 pré-operatórios e ausência de invasão do seio cavernoso foram associados com maiores chances de controle da doença no grupo submetido à primeira operação, enquanto apenas ausência de invasão do seio cavernoso foi associada a maior controle da doença no grupo submetido a nova cirurgia (<math>p = 0,01</math>).</p> <p>- Houve 1 caso (9%) de diabetes insipidus transitória e hipogonadismo e 1 (9%) caso de infecção nasal pós-operatória após re-operação.</p> <p>Revisão sistemática e meta-análise:</p> <p>- Controle da doença no grupo re-operado foi de 46,8% (IC95% 20%–74%) <i>versus</i> 56,4% (IC95% 49%–63%) no grupo operado pela primeira</p>	<p>submetidos a re-operação pode limitar a generalização dos resultados.</p> <p>- A revisão sistemática e meta-análise careceu de estudos randomizados (somente séries clínicas foram selecionadas); houve heterogeneidade significativa entre os estudos; foram incluídos estudos com 2 critérios diferentes para controle da doença (consensus de 200 e de 2010); poucas publicações focadas em pacientes re-operados.</p>
--	--	---------------------	--	--



			<p>vez.</p> <p>- Os dois grupos tiveram taxas similares de controle para microadenomas (73,6% [IC95% 32%–98%] vs 77,6% [IC95% 68%–85%]); entretanto, re- operação foi associada com menores taxas de controle de macroadenomas (27,5% [IC95% 5%–57%] vs 54,3% [IC95% 45%–62%]) e tumores invadindo o seio cavernoso (14,7% [IC95% 4%–29%] vs 38,5% [IC95% 27%–50%]).</p>	
<p><i>Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis.</i> (36)</p>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Incluídos 14 estudos, com 972 pacientes submetidos a cirurgia transesfenoidal para remoção de adenoma pituitário.</p>	<p>Intervenções</p> <p>- Cirurgia transesfenoidal (TSS).</p> <p>Desfechos</p> <p>- Taxas de remissão.</p>	<p>- A prevalência geral de remissão foi de 47,6% (IC95% = 40,8–54,4%) para pacientes com macroadenomas invasivos (<math>I^2 = 74,6\%</math>, <math>p &lt; 0,01</math>); 76,4% (IC95% = 72,2–80,1%) para pacientes com macroadenomas não-invasivos (<math>I^2 = 59,6\%</math>, <math>p = 0,03</math>); e 74,2% (IC95% = 66,3–80,7%) para pacientes com microadenomas não-invasivos (<math>I^2 = 36,4\%</math>, <math>p = 0,10</math>). A diferença significativa entre os 3 grupos resultou da diferença entre pacientes com ou sem</p>	<p>- Grande heterogeneidade entre os estudos.</p> <p>- A busca foi limitada a estudos publicados em ingles.</p> <p>- Vários estudos omitiram informações importantes, como idade e modalidades de tratamentos perioperatórios usados em conjunto com a ressecção cirúrgica.</p>



			invasão do seio cavernoso ( $p = 0,01$ ) e não do tamanho dos adenomas entre aqueles sem invasão do seio ( $p = 0,66$ ).	
<i>Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis (42).</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Meta-análise de estudos que avaliaram a taxa de cura cirúrgica de acordo com os critérios propostos em 2010</li><li>- Incluídos 13 estudos, com 1.105 pacientes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tratamento cirúrgico</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- A taxa de remissão foi de 54,8% (IC95% 44,4-65,2% para todos os pacientes.</li><li>- Em pacientes com microadenomas, essa taxa foi de 77,9% (IC95% 68,1-87,6%).</li><li>- Em pacientes com macroadenomas, essa taxa foi de 52,7% (IC95% 41-64,4%).</li><li>- As taxas de complicação da cirurgia foram as seguintes: 1,2% de fístula líquórica, 1,3% para diabetes insipidus, 8,7% para disfunção de adenohipófise e 0,6% para hemorragia grave.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Maioria de estudos observacionais (séries de casos, coortes)</li></ul>
<i>Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly (47).</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Meta-análise de estudos que avaliaram o papel da radioterapia no tratamento da acromegalia, com ênfase na radiocirurgia estereotáxica</li><li>- Incluídos 35 estudos, com 1.868 pacientes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Radiocirurgia estereotáxica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- A taxa de cura bioquímica observada foi de 40-60% dos pacientes aos 5 anos.</li><li>- O tamanho do tumor diminui ou ficou estável em 93-100% dos pacientes com 5-10 anos de seguimento</li><li>- A taxa de hipopituitarismo foi de 10 a 50% após 5 anos.</li><li>- O risco de outras complicações induzidas por radiação</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Maioria de estudos observacionais (séries de casos, coortes)</li><li>- Pobre descrição metodológica da revisão sistemática e meta-análise em todos os quesitos (busca, avaliação de qualidade dos estudos, avaliação de vieses)</li><li>- Apesar de ser descrita como uma revisão sistemática, mais parece ser uma revisão narrativa</li></ul>



			<p>foi baixa: 0-5% para novos déficits visuais, dano dos nervos cranianos ou radionecrose cerebral e 0-1% para tumores cerebrais secundários</p>	
<p><i>Radiotherapy versus radiosurgery in treating patients with acromegaly: a Systematic review and meta-analysis (48).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meta-análise de estudos originais controlados ou não controlados</li> <li>- Incluídos 30 estudos, 2.464 pacientes</li> </ul>	<p>Intervenções</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radioterapia convencional</li> <li>- Radiocirurgia estereotáctica</li> </ul> <p>Desfechos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissão bioquímica, definidas pela normalização de GH e IGF-1</li> <li>- Variação de valores de IGF-1 e GH antes e depois do tratamento</li> <li>- Taxas de hipopituitarismo, mortalidade, cefaleia, neoplasias secundárias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As taxas de remissão bioquímica com os dois tipos de radioterapia foi comparável: 52% para radiocirurgia vs. 36% para radioterapia convencional, P=0,14</li> <li>- O uso de radiocirurgia foi associado com menores taxas de hipopituitarismo com nível de significância marginal (32% vs. 51%, P=0,05)</li> <li>- Não foram observadas diferenças nos demais desfechos, porém estes foram raramente relatados nos estudos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A maioria dos estudos era não controlado, sem grupo comprador, e com qualidade metodológica baixa</li> <li>- Havia uma grande heterogeneidade entre os estudos incluídos (I<sup>2</sup>: 93,5%)</li> </ul>
<p><i>Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly (50).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meta-análise de estudos que avaliaram a taxa de resposta aos análogos da somatostatina</li> <li>- Incluídos 18 estudos com ocreotide LAR e 15 estudos com lanreotide autogel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamento com análogos da somatostatina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diferenças no desenho dos estudos (prospectivo vs. retrospectivo), seleção dos pacientes, critérios de resposta explicam a grande variação de resultados encontrada na literatura</li> </ul>	



<p><i>Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis (62).</i></p>	<p>- Meta-análise de estudos originais com grupo comparador</p> <p>- Incluídos 10 estudos</p>	<p>Intervenção</p> <p>- Tratamento pré-operatório com análogos de somatostatina</p> <p>Desfechos</p> <p>- Cura bioquímica, definidas pela normalização de GH e IGF-1</p>	<p>- O tratamento pré-operatório não mostrou aumento da cura bioquímica quando incluídos na análise todos os 10 estudos selecionados: razão de chance para cura 1,62 (IC95% 0,93-2,82).</p> <p>- Em uma análise de sensibilidade, incluindo somente os ensaios clínicos prospectivos e controlados, o tratamento pré-operatório se mostrou benéfico: razão de chance para cura 3,62 (IC95% 1,88-6,96).</p>	<p>- Dos 10 estudos incluídos na meta-análise somente 3 eram ensaios clínicos prospectivos e controlados</p> <p>- A maioria dos estudos utilizou octreotide não de liberação lenta, um medicamento que hoje em dia é raramente utilizado no tratamento da acromegalia</p>
<p><i>Preoperative somatostatin analogues versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis using the GRADE system (63).</i></p>	<p>- Meta-análise de ensaios clínicos randomizados</p> <p>- Incluídos 4 estudos, com 261 pacientes</p>	<p>Intervenção</p> <p>- Tratamento pré-operatório com análogos de somatostatina</p> <p>Desfechos</p> <p>- Necessidade de qualquer tratamento adjuvante depois da cirurgia (baseado em níveis séricos de GH e IGF-1), qualidade de vida e mortalidade, complicações da acromegalia.</p>	<p>- Não foi descrito o desfecho referido como primário nos métodos da metanálise</p> <p>- Quando avaliada a normalização do IGF-1, esta foi melhor com o uso de análogos antes da cirurgia (RR 2,47; IC95% 1,66-3,77).</p> <p>- Quando adicionado o nadir do GH ao dado do IGF-1, o pré-tratamento manteve-se com melhores resultados: RR 2,15; IC95% 1,39-3,33</p> <p>- Não foram reportados de maneira adequada os resultados para</p>	<p>- Pequeno número de estudos e pacientes</p> <p>- Apesar da qualidade classificada na meta-análise ter sido considerada moderada para o pré-tratamento, essa evidência deve ser vista com muita cautela pelas limitações dos estudos incluídos</p> <p>- Não foram avaliados/descritos desfechos clínicos</p>



			qualidade de vida e mortalidade	
<p><i>Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis.</i>(64)</p>	<p>- Meta-análise de estudos de caso-controle ou coorte comparando o tratamento de pacientes com acromegalia que usaram análogos da somatostatina antes da cirurgia vs. os que fizeram cirurgia sem tratamento pré-operatório com análogos da somatostatina.</p> <p>- Incluídos 8 estudos com 486 pacientes com acromegalia causada por macroadenoma pituitário secretor de GH.</p>	<p>Intervenção</p> <p>- Tratamento pré-operatório com análogos de somatostatina.</p> <p>Desfechos</p> <p>- Remissão bioquímica pós-operatória de curto e longo-prazo.</p> <p>- Complicações cirúrgicas.</p>	<p>- Pacientes que usaram análogos da somatostatina antes da cirurgia tiveram taxa de cura significativamente maior do que aqueles que não usaram (RR = 1,72, IC95% 1,14–2,60, p = 0,009) em seguimento a curto-prazo.</p> <p>- Análise de subgrupo mostrou benefício dos grupos tratados com lanreotida (RR = 2,27, IC95% 1,34–3,84, p = 0,002), mas não dos tratados com octreotida (RR = 1,51, IC95% 0,82–2,75, p = 0,183).</p> <p>- Não houve diferença significativa entre os dois grupos (RR = 1,03, IC95% 0,86–1,24, p = 0,751) em seguimento a longo-prazo.</p>	<p>- Dois estudos retrospectivos foram incluídos e a maioria dos estudos incluídos ocorreram em um único centro.</p>
<p><i>Somatostatin Analogs and Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-analysis of Prospective Interventional Studies.</i>(69)</p>	<p>- Meta-análise de estudos de intervenção (randomizados ou não) que avaliaram o tratamento de acromegalia com</p>	<p>Intervenção</p> <p>- Tratamento com análogos da somatostatina.</p> <p>Desfechos</p> <p>- Glicemia de jejum (<i>fasting plasma glucose</i> -</p>	<p>- O tratamento com análogos da somatostatina efetivamente reduziu a insulina plasmática em jejum (<i>effect size</i> [ES] 26,67 mU/L; IC95% 28,38 a 24,95 mU/L; p&lt;0,001),</p>	<p>- Grande heterogeneidade entre os estudos.</p> <p>- Falta de dados relacionados ao metabolismo da glicose em alguns estudos;</p>



	<p>análogos de somatostatina e que reportaram resultados glicometabólicos antes e após o uso dos medicamentos.</p> <p>- Incluídos 47 estudos com 1.297 pacientes.</p>	<p>FPG), insulina plasmática em jejum (<i>fasting plasma insulin - FPI</i>), hemoglobina glicada (HbA1c), níveis de glicose 2h após o teste oral de tolerância à glicose (<i>glucose load</i>).</p> <p>- HOMA-I (<i>homeostatic model assessment of insulin resistance</i>), HOMA-b (<i>homeostatic model assessment of pancreatic b-cell function</i>).</p> <p>- Triglicerídeos.</p> <p>- Peso, IMC.</p>	<p>HOMA-I (ES 21,57; IC 22,42 a 20,72; <math>p &lt; 0,001</math>), HOMA-b (ES 247,45; IC 273,15 a 221,76; <math>p &lt; 0,001</math>) e triglicerídeos (ES 20,37 mmol/L; IC 20,47 a 20,27 mmol/L; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>- O tratamento piorou os níveis de glicose 2h após o teste oral de tolerância à glicose (ES 0,59 mmol/L; IC 0,05 a 1,13 mmol/L; <math>p = 0,032</math>), mas não os de glicemia de jejum.</p> <p>- Um aumento leve, mas significativo na hemoglobina glicada (ES 0,12%; IC 0,00% a 0,25%; <math>p = 0,044</math>) foi encontrado em pacientes tratados com octreotida.</p>	<p>resultados negativos não foram descritos.</p> <p>- Falta de dados de pasireotida.</p>
<p><i>The ongoing challenge of discrepant growth hormone and insulin-like growth factor I results in the evaluation of treated acromegalic patients: A systematic review and meta-analysis (78).</i></p>	<p>- Meta-análise de estudos com dosagens de GH e IGF-1 em pacientes com acromegalia tratada</p> <p>- Incluídos 39 estudos com 7.071 pacientes</p>	<p>Não se aplica</p>	<p>- A discordância entre GH e IGF-1 foi de 25,7% (IC95% 22,3 a 29,4).</p> <p>- O formato predominante foi de IGF-1 elevado com GH normal: 15,3% (IC95% 12,5 a 18,7%)</p> <p>- Fatores associados ao aumento dessa discordância observados foram: uso de ensaio ultrasensíveis de GH e tratamento com análogos de somatostatina</p>	<p>- É um estudo de avaliação de prevalência, porém não avalia condutas frente a esta situação</p>



**Tabela 2 - Artigos selecionados – consensos**

<b>Estudo</b>	<b>Desenho</b>	<b>Intervenção/ Desfecho</b>	<b>Resultados</b>	<b>Limitações</b>
<i>Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly.</i> (15)	Consenso de especialistas	Não se aplica	Apresenta recomendações sobre o diagnóstico e tratamento da acromegalia, baseadas em revisão da literatura feita por um grupo de especialistas na doença.	Inerentes ao tipo de referência.
<i>Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline</i> (19).	Consenso de especialistas	Não se aplica	Apresenta recomendações sobre o diagnóstico e tratamento da acromegalia, baseadas em revisão da literatura feita por um grupo de especialistas na doença.	Inerentes ao tipo de referência.

**Tabela 3 - Artigos selecionados – dados nacionais**

<b>Estudo</b>	<b>Desenho</b>	<b>Intervenção/ Desfecho</b>	<b>Resultados</b>	<b>Limitações</b>
<i>Prostatic disorders in acromegalic patients experience of a Brazilian center.</i> (23)	Estudo de caso-controle	Exposição: pacientes com acromegalia  Controles: pacientes sem acromegalia	- Os pacientes com acromegalia apresentavam escores piores em questionários avaliando doenças prostáticas, doenças estruturais e tamanho da próstata maior.	- Estudo observacional, sujeito a vieses de confusão - Vieses inerentes ao desenho do estudo.
<i>Thyroid cancer in patients with acromegaly: A case-control study</i> (28).	Estudo de caso-controle	Exposição: pacientes com acromegalia  Controles: pacientes sem acromegalia	- Grupo de pacientes com acromegalia (n=124): ecografia de tireoide normal em 31 (25%), com bócio em 25 (20,1%) e com nódulos em 67 (0,8%). Entre esses pacientes foram diagnosticados 9 casos de câncer papilar de tireoide (7,2%). - Grupo de pacientes controle (n= 263): 96 (36,5%) com nódulos e 2 casos de câncer papilar de tireoide.	- Estudo observacional, sujeito a vieses de confusão - Pequeno número de pacientes com câncer de tireoide em ambos os grupos - Vieses inerentes ao desenho do estudo.





			- Razão de chance para câncer de tireoide de 10,21 (IC95% 2,17-48,01).	
<i>Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center. (29)</i>	Estudo transversal com 106 pacientes com acromegalia	Sem intervenção (estudo observacional)  Desfecho: presença de doenças da tireoide	- Alterações tireoidianas foram encontradas em 75 pacientes. Onze apresentavam bócio difuso, 42, bócio nodular e 22, alterações morfológicas inespecíficas. - Houve quatro casos (3,8%) de câncer diferenciado de tireoide.	- Estudo observacional, sem grupo comparador. - Vieses inerentes ao desenho do estudo.
<i>Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study.(31)</i>	Ensaio clínico duplo-cego randomizado de fase III.  Incluídos 120 participantes do estudo anterior.	Intervenção - Pasireotida LAR.  - Octreotida LAR.  Desfechos  - Proporção de pacientes que atingiu controle bioquímico, definido como GH<2,5 ug/L e IGF-1 normal (de acordo com o sexo e a idade).  - Proporção de pacientes atingindo GH<2,5 ug/L e IGF-1≤1X ULN (incluindo pacientes que alcançaram níveis de IGF-1 abaixo do limite inferior de normalidade).  - Proporção de	- Esse estudo foi uma extensão de um estudo anterior com duração de 12 meses. Nessa fase de extensão, pacientes com GH<2,5 ug/L e IGF-1<1X ULN no mês 12, ou aqueles considerados como tendo benefício clínico do medicamento em estudo, continuaram recebendo a terapia para o qual foram randomizados (pasireotida LAR ou octreotida LAR) na mesma dose que vinham recebendo).  - No mês 25, o controle bioquímico (GH<2,5 ug/L e IGF-1 normal) foi alcançado por 48,6% (36/74) e 45,7% (21/46) dos pacientes nos braços pasireotida LAR e octreotida LAR [60,8 % (45/74) e 52,2 % (24/46) incluindo pacientes com IGF-1<limite inferior da normalidade], respectivamente.  - 74,7 % dos pacientes	-



		<p>pacientes atingindo GH &lt; 2,5 ug/L.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Proporção de pacientes atingindo IGF-1 normal.</li><li>- Mudanças globais nos níveis de GH e de IGF-1.</li></ul>	<p>usando pasireotida LAR e 71,6 % dos pacientes usando octreotida LAR tiveram redução do volume do tumor <math>\geq</math> 20% da linha de base até o mês 26.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- A maioria dos efeitos adversos foram leves ou moderados. Efeitos adversos relacionados à hiperglicemia foram vistos em 62,9 e 25,0 % dos pacientes usando pasireotida LAR e octreotida LAR, respectivamente.</li></ul>	
<p><i>Cost-effectiveness analysis of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly in Brazil.</i>(49)</p>	<p>Estudo de custo efetividade</p>	<p>Coorte hipotética de 276 pacientes seguida por 2 anos.</p> <p>Comparação de octreotida LAR e lanreotida SR</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tratamento com octreotida LAR evitaria 12 e 17 casos com níveis elevados de GH e IGF-I, respectivamente.</li><li>- Octreotida LAR foi uma estratégia econômica, gerando economia de R\$10.448.324 (US\$4.465.096) para o SUS. A economia anual por paciente foi de R\$18.928 (US\$8.089).</li><li>- Tratamento de acromegalia com octreotida LAR é estratégia dominante quando comparado com o tratamento no Brasil.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Horizonte de tempo relativamente pequeno (2 anos).</li><li>- Variação de valores considerados no estudo, que foi realizado em 2008.</li></ul>