



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Fernanda Bolfi

**Revisão Sistemática da interferência da normalização do
fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e
redução do hormônio de crescimento (GH) randômico na
mortalidade dos pacientes com acromegalia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre à Fernanda Bolfi em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Assistente Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira

**Botucatu
2017**

Fernanda Bolfi

**REVISÃO SISTEMÁTICA DA INTERFERÊNCIA DA
NORMALIZAÇÃO DO FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE
À INSULINA TIPO 1 (IGF-1) E REDUÇÃO DO HORMÔNIO
DE CRESCIMENTO (GH) RANDÔMICO NA MORTALIDADE
DOS PACIENTES COM ACROMEGALIA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre à
Fernanda Bolfi em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof. Assist. Dr. *Dania dos Santos Nunes Nogueira*

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Bolfi, Fernanda.

Revisão sistemática da interferência da normalização do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e redução do hormônio de crescimento (GH) randômico na mortalidade dos pacientes com acromegalia / Fernanda Bolfi. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Vania dos Santos Nunes Nogueira

Capes: 20702051

1. Somatotropina. 2. Acromegalia. 3. Insulina.
4. Revisão. 5. Mortalidade. 6. Metanálise.

Palavras-chave: Acromegalia; Metanálise; Mortalidade;
Revisão sistemática; Standardized Mortality Ratio.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

"A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo."

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao que tenho de mais importante na vida: minha FAMÍLIA!

À Luiza, filha que com seu amor e alegria contagiantes, é minha melhor motivação para crescer e ser um ser humano melhor.

Ao meu companheiro das aventuras da vida FABIO, pela cumplicidade, incentivo e inspiração, por sempre me dar forças para seguir em frente.

À minha mãe, LUCILA, por ser a grande protagonista da minha formação pessoal e profissional. Meu exemplo de coragem, persistência, dedicação e determinação, que venceu barreiras para nos tornarmos pessoas melhores.

À minha irmã JULIANA, amiga e companheira, que sempre está ao meu lado, apesar da distância, me apoiando e incentivando com muito amor e carinho.

Ao meu cunhado ROBERTINHO por todo apoio e incentivo.

Ao meu pai LUIZ, avôs RINALDO e SEVERINO, avós TERESA e GENI *in memoriam* por terem, de alguma maneira, lançado a semente do conhecimento na minha história.

Amo Muito Vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS, por me iluminar, guiar e conceder sabedoria nas minhas escolhas.

À Profa. Dra. VANIA DOS SANTOS NUNES NOGUEIRA, pela competência na orientação, respeito, dedicação, paciência, por acreditar na minha capacidade e pelos valiosos ensinamentos, por ser exemplo de profissional e de ser humano a ser seguido, muito obrigada pela confiança e pela amizade.

Ao ANDRÉ DE SOUZA NOGUEIRA e BENJAMIN NUNES NOGUEIRA, esposo e filho da Profa. Dra. VANIA pela paciência e ajuda durante as reuniões e revisões do trabalho.

À ADRIELE F. NEVES pela atuação na revisão dos artigos.

Às docentes da Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica: Profa. Adjunta GLÁUCIA M. F. S. MAZETO, Profa. Adjunta. CÉLIA R. NOGUEIRA, Profa. Dra. ADRIANA L. MENDES, Profa. Dra. VANIA DOS S. N. NOGUEIRA por todas as oportunidades e por contribuírem para que eu me tornasse uma profissional melhor.

Ao Prof. Dr. GILBERTO PAZ FILHO e ao Prof. Assistente Dr. PAULO JOSÉ FORTES VILLAS BOAS, pela atenção e valiosas sugestões prestadas na qualificação.

Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica, ELISÂNGELA APARECIDA DA SILVA PILAN, MARIO AUGUSTO DALLAQUA, BRUNO JOSÉ FAJIOLLI, LAURA ANDRADE CÂMARA, RENATO BORGES PEREIRA, ALEXANDRE LUIS LOUREIRO, por todos os auxílios prestados.

À SEÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO pela ajuda, paciência e orientação durante este período.

À TODOS, que de forma direta ou indireta, colaboraram para a concretização deste trabalho.

Muito obrigada!

SUMÁRIO

Resumo	1
Abstract	3
Introdução	5
Hipótese	11
Objetivo	13
Metodologia	15
Critérios de Inclusão dos Estudos	16
Estratégia de Busca	17
Seleção dos Estudos	17
Extração de dados e análise de qualidade	17
Cálculo do SMR	18
Síntese e análise dos dados – Metanálise	18
Resultados	20
Seleção de Estudos.....	21
Os estudos incluídos.....	22
Discussão	33
Conclusão	41
Referências	44
Apêndices	51

RESUMO

Objetivo: esta revisão sistemática da literatura e metanálise comparou a taxa da mortalidade na acromegalia com a taxa esperada na população geral dos estudos publicados antes de 2009 versus estudos publicados após. **Métodos:** foram criadas três estratégias de busca gerais e adaptáveis às bases de dados eletrônicas na área da saúde: Embase (1980-2015), Pubmed (1966-2016) e Biblioteca Virtual da Saúde (1982-2016). Foram incluídos estudos observacionais em que a mortalidade na acromegalia foi comparada à da população geral, por meio do número de mortes observadas nessa doença em comparação à taxa de mortalidade esperada para população geral (O/E). A partir do O/E, recalculamos todos os Standardized Mortality Ratio (SMR) e os seus respectivos intervalos de confiança (IC) que foram plotados em uma metanálise. **Resultados:** foram identificadas 1005 referências, dois revisores independentemente leram os títulos e resumos desses artigos. Dos 27 estudos potencialmente elegíveis, 23 foram incluídos e quatro foram excluídos por não preencherem os critérios de elegibilidade. A mortalidade geral na acromegalia foi significativamente superior a da população geral (SMR: 1,66, IC 1,44 - 1,93, $p < 0,00001$, I^2 84%). Separando os artigos publicados a partir de 2009, a mortalidade na acromegalia não foi significativamente diferente 1,29 (IC 0,95-1,76, $p=0,10$, I^2 86%). Nas análises por subgrupo de acordo com o status da doença, sete estudos consideraram como curados os pacientes que apresentaram a normalização do IGF-1 associado ao GH randômico $< 2,5$ ng/mL. Nesses indivíduos o SMR da metanálise foi 0,93 (IC 0,74-1,18, $p=0,57$, I^2 33%) e dos que não atingiram esses critérios foi 2,23 (IC 1,53-3,27, $p<0,00001$, I^2 61%). A mortalidade manteve-se significativamente maior nas causas cardiovasculares, respiratórias e cerebrovasculares [SMR: 1,78 (IC 1,52-2,10, $p<0,00001$, I^2 49%), SMR: 2,29 (IC 1,63-3,23, $p<0,00001$, I^2 49%), SMR: 2,62 (1,72-3,98, $p<0,00001$, I^2 83%), respectivamente]. A metanálise dos que realizaram radioterapia evidenciou SMR de 2,15 (1,83-2,53, $p<0,00001$, I^2 0%) e dos que não realizaram de 1,27 (0,95-1,69 $p=0,11$, I^2 65%). **Conclusão:** apesar da alta inconsistência, não há diferença na mortalidade na acromegalia atualmente em comparação com períodos anteriores (antes e após 2009), e o controle bioquímico da doença com IGF-1 normal e GH randômico $< 2,5$ ng/mL está relacionado com normalização das taxas de mortalidade.

Descritores: Acromegalia, Mortalidade, Coeficiente de Mortalidade Padronizada, Revisão Sistemática, e Metanálise

ABSTRACT

Objective: This systematic literature review and meta-analysis compared the mortality rate in acromegaly with the expected rate in the general population of studies published before 2009 versus studies published after.

Methods: three general and adaptive search strategies were created from the electronic databases in the health area: Embase (1980-2015), Pubmed (1966-2016) and Virtual Health Library. Observational studies were included in which the mortality in acromegaly was compared to the general population, the number of deaths observed compared to the expected mortality rate in the general population (O/E). From O/E, we recalculated all the Standardized Mortality Ratio (SMR) and their respective confidence intervals (CI) that were plotted in a meta-analysis.

Results: 1005 references were identified and two reviewers independently read the titles and abstracts of these articles. Of the 27 potentially eligible studies, 23 were included and four were excluded because they did not meet the eligibility criteria. Overall mortality in acromegaly was significantly higher than the general population (SMR: 1.66, CI 1.44 - 1.93, $p < 0.00001$, I^2 84%). Analyzing articles published as of 2009, the mortality in acromegaly was not significantly different, SMR 1.29 (CI 0.95-1.76, $p = 0.10$, I^2 86%). In subgroup analyzes according to disease status, seven studies considered patients with IGF-1 normalization associated with random GH < 2.5 ng / mL as cured. In these individuals, the SMR was 0.93 (CI 0.74-1.18, $p = 0.57$, I^2 33%) and in those who did not meet these criteria were 2.23 (CI 1.53-3.27, $p < 0.00001$, I^2 61%). Mortality was significantly higher in cardiovascular, respiratory and cerebrovascular causes [SMR: 1.78 (CI 1.52-2.10, $p < 0.00001$, I^2 49%), SMR: 2.29 (CI 1.63-3.23, $p < 0.00001$, I^2 49%), SMR: 2.62 (1.72-3.98, $p < 0.00001$, I^2 83%), respectively]. The meta-analysis of those who underwent radiotherapy showed SMR 2.15 (1.83-2.53, $p < 0.00001$, I^2 0%) and those who did not performed, 1.27 (0.95-1.69 $p = 0.11$, I^2 65%).

Conclusion: Although there is a lot of inconsistency, there is no difference in acromegaly mortality compared to previous periods (before and after 2009), and the biochemical control of the disease with normal IGF-1 and random GH < 2.5 ng / ml is related to normalization in mortality rates.

Key words: Acromegaly, Mortality, Standardized Mortality Ratio, Systematic Review, Meta-analysis

INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma doença sistêmica crônica, decorrente da produção excessiva do hormônio de crescimento (growth hormone - GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (insulin-like growth factor type 1 - IGF-1) (1) (2). A hipersecreção desses hormônios leva ao crescimento das extremidades, feições grosseiras, múltiplas comorbidades, aumento da mortalidade (2). Em 98% dos casos a doença é causada por um adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma) e destes, cerca de 70 % são macroadenomas (>10 mm) no diagnóstico. Em 2% dos casos é causada pela hipersecreção ectópica do hormônio liberador do GH (growth-hormone releasing hormone - GHRH) e muito raramente pela secreção ectópica de GH (1).

A doença além de rara é subdiagnosticada, ocorre com igual frequência entre homens e mulheres, pode acometer qualquer idade, mas é mais comum ocorrer entre 30 e 50 anos (1). Estimava-se uma prevalência de 60 casos por milhão de habitantes em estudo epidemiológico europeu (3), no entanto um estudo belga publicado posteriormente estimou uma prevalência de aproximadamente 130 casos por milhão (4), assim como o estudo islandês de Hoskuldottir et al (5) que mostrou prevalência similar ao estudo belga de 134 casos por milhão, e incidência de 7,7 casos/milhão/ano, mostrando que os números parecem ser bem maiores do que os anteriormente publicados. Em função do seu caráter insidioso, o diagnóstico é frequentemente realizado 8 a 10 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas (2), que podem resultar da compressão do tumor sobre estruturas adjacentes (cefaléia, distúrbios visuais ou hipopituitarismo), do excesso de secreção do GH ou das suas complicações crônicas (fácies acromegálica com protrusão da frente, acentuação dos malaras e sulcos nasolabiais, aumento do nariz e lábios, macroglossia, prognatismo, aumento de extremidades caracterizado por aumento do número do calçado, hiperidrose, artralgia, síndrome do túnel do carpo, apneia do sono, hipertensão arterial sistêmica, resistência insulínica, intolerância à glicose ou diabetes mellitus, visceromegalias como o bócio, papilomas cutâneos, pólipos ou neoplasias colônicas) (1).

A suspeita clínica de acromegalia deve ser confirmada pelos níveis elevados de GH e IGF-1. O consenso publicado em 2000 (43) mostrou que níveis

séricos randômicos de GH < 0,4 ng/mL e de IGF-1 normais para a idade e sexo excluiriam o diagnóstico de acromegalia na ausência de fatores que influenciasses essas dosagens. Nos pacientes em que o diagnóstico não pode ser afastado com as dosagens basais, estaria indicado o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com a administração de 75 g de glicose anidra e dosagens subsequentes de GH e glicose a cada 30 minutos por duas horas. Entretanto, nos casos em que os níveis de GH basal e IGF-1 estivessem indubitavelmente elevados, o TOTG não seria obrigatório. De acordo com o consenso publicado em 2010 (6), o GH deveria diminuir para valores inferiores a 0,4 ng/mL em qualquer um dos tempos durante o TOTG para que se excluísse o diagnóstico de doença ativa. Porém, a diretriz da Endocrine Society publicada em 2014 sugere que se volte a utilizar o ponto de corte de < 1 ng/mL para o nadir de GH no TOTG em indivíduos normais (2). Após a confirmação do diagnóstico clínico e laboratorial da acromegalia, o paciente deve ser submetido a um exame de imagem da sela túrcica, ressonância magnética (RM) preferencialmente ou tomografia computadorizada (TC) para identificação e caracterização do adenoma hipofisário quanto ao seu tamanho (micro ou macroadenoma), aspecto (sólido, cístico ou heterogêneo), expansão/invasão extrasselar (supra, infra e parasselar) e relação com as estruturas adjacentes à sela túrcica (quiasma óptico e seios cavernosos) (1) (2).

Em relação ao tratamento, existem três modalidades disponíveis: cirurgia, tratamento medicamentoso e radioterapia. Eles têm como objetivo a normalização de GH e IGF-1, preservação da função hipofisária e redução da morbimortalidade.

A cirurgia transesfenoidal (CTE) é a terapia primária de escolha para acromegalia, sendo a abordagem transcraniana (CTC) muito raramente empregada (2). Existem duas técnicas de CTE, microscópica e endoscópica. Até o momento não há evidência de superioridade de uma técnica em relação à outra para o tratamento dessa neoplasia (7). O que se preconiza para se obter uma boa taxa de cura e menos complicações cirúrgicas possíveis é que o procedimento seja realizado por neurocirurgião experiente, que realiza ao menos 50 cirurgias hipofisárias ao ano (8). Entretanto, como a maioria ao diagnóstico é

macroadenoma com expansão suprassellar e em alguns casos com extensão parassellar, as taxas de cura cirúrgica são baixas, mesmo em mãos de cirurgiões experientes. Por isso o tratamento complementar à cirurgia faz-se necessário em um grande número de pacientes.

Em caso de doença persistente após a cirurgia ou quando não é possível realizá-la, a terapia medicamentosa é recomendada. Existem três classes de drogas disponíveis e aprovadas para o tratamento da acromegalia. Duas são baseadas em receptores no próprio adenoma hipofisário, os análogos da somatostatina (AS) (como o octreotida e o lanreotida) e a cabergolina. A terceira classe compreende o antagonista do receptor do GH, o pegvisomanto (9).

Os AS constituem atualmente a classe de droga de escolha para o tratamento da maioria dos acromegálicos, podendo ser empregados como terapia primária ou adjuvante à cirurgia. A terapia primária com os AS está recomendada para pacientes com baixa chance de cura cirúrgica, com alto risco cirúrgico e naqueles que se recusam à cirurgia (9). Embora ainda seja uma prática controversa, os AS podem ser empregados pré cirurgicamente em indivíduos com macroadenomas com invasão parassellar, no intuito de se obter maiores taxas de cura (10).

A cabergolina como monoterapia é mais eficaz nos casos de tumores cosecretores de GH + prolactina, em pacientes com níveis de GH e IGF-1 não muito elevados. Como tratamento adjuvante, ela é associada aos AS em pacientes parcialmente responsivos aos AS, independente dos níveis de prolactina (1).

O pegvisomanto entra na parte final do algoritmo do tratamento da acromegalia, como terapia isolada (monoterapia) se não há resíduo tumoral, e geralmente associado a AS ou CBG nos casos em que haja remanescentes com risco de crescimento (9).

A radioterapia é a terceira linha de opção terapêutica na maioria dos casos, pelos possíveis efeitos colaterais a médio e longo prazo. Ela é reservada principalmente para os casos de tumores não controlados com a cirurgia e medicamentos, a estereotáxica é a de escolha (1) (2).

A hipersecreção do GH não controlada de longa duração leva a graves complicações cardiovasculares, respiratórias, metabólicas e neoplásicas

(11). As doenças vasculares, como cardiomegalia, hipertrofia ventricular, arritmias, acidente vascular cerebral resultam, neste grupo de pacientes, em mortalidade maior do que a da população geral (12). Em revisão sistemática publicada em 2008 (13), a metanálise com 16 estudos incluídos mostrou um aumento de 72% no total de mortalidade geral nos acromegálicos em comparação à população geral.

No entanto, outros estudos têm evidenciado melhora na sobrevida destes pacientes (14), provavelmente devido às estratégias mais modernas de tratamento do adenoma hipofisário, como o aprimoramento das técnicas cirúrgicas para ressecção do tumor (cirurgia transesfenoidal microscópica e endoscópica) e da variedade de fármacos disponíveis citados acima (15). Entretanto, apesar da incorporação destas novas tecnologias de saúde no manejo da acromegalia, alguns estudos ainda continuam apontando um aumento na taxa de mortalidade desses indivíduos em comparação com a população geral (8).

Outro fator que influencia na sobrevida destes pacientes são os valores randômicos do GH e do IGF-1, incluídos nos critérios de cura da doença. Inicialmente, considerava-se um valor de corte para o GH randômico de 5 ng/mL. Posteriormente, foi adotado como critério de cura GH randômico < 2,5 ng/mL (ou < 1ng/mL para ensaios mais modernos) (6). Isto ocorreu principalmente após a metanálise publicada em 2008 (16), em que os acromegálicos com níveis séricos de GH (mensurado por radioimunoensaio) abaixo de 2,5 ng/mL tiveram uma taxa de mortalidade próxima dos níveis esperados para população geral devido ao SMR (Standardized Mortality Ratio) de 1,1 (IC 95% 0,9-1,4), diferente dos indivíduos com níveis de GH maiores do que esse valor, que apresentaram SMR de 1,9 (IC 95% 1,5-2,4). Da mesma forma, a normalidade do IGF-1 apresentou SMR de 1,1 (IC 95% 0,9-1,4), menor quando comparado aos pacientes com IGF-1 elevado, que obtiveram SMR de 2,5 (IC 95% 1,6-4,0).

Devido a adoção de ensaios mais precisos para a dosagem destes dois hormônios, em especial do GH, em 2011 a Endocrine Society recomendou como critérios de cura além do IGF-1 normal para idade e sexo, o GH randômico < 1 ng/mL e/ou o nadir < 0,4 ng/mL durante o TOTG (6). Em 2014, os autores sugerem manter como controle da doença a normalização do IGF-1 e o GH

randômico < 1 ng/ml, e não mencionam o nadir do GH após o TOTG para essa finalidade (2).

Sendo assim, junto a esses critérios mais precisos de cura da acromegalia, a pergunta que se faz é se com os estudos mais recentes em que foram incluídos dados dos pacientes que foram submetidos às técnicas mais modernas da CTE e que fizeram uso do tratamento complementar, sobretudo os AS, a mortalidade na acromegalia ainda continua superior a da população geral. Se a mortalidade nesses pacientes ainda se mantém significativamente superior, qual a interferência da normalização do IGF-1 e redução do GH randômico nesse desfecho?

As duas revisões sistemáticas citadas anteriormente, de Dekkers et al. (13) e Holdaway et al. (16) incluíram apenas estudos publicados até 2005 e 2008, respectivamente, e na última, o PUBMED foi a única base de dados eletrônica pesquisada. Com isso, realizamos esta revisão sistemática que buscou atualizar os dados da mortalidade nos pacientes com acromegalia versus a população geral, bem como avaliar a interferência da normalização dos níveis de IGF-1 e do GH randômico nesses resultados.

HIPÓTESE

A hipótese do presente estudo é que a mortalidade na acromegalia atualmente seja igual à mortalidade na população geral devido a melhora nos recursos terapêuticos e do controle das morbidades associadas à doença. Entretanto, essa normalização na mortalidade só é alcançada nos pacientes que conseguem normalização dos níveis séricos de IGF-1 e níveis seguros de GH randômico, que dependem do ensaio utilizado.

OBJETIVO

Geral:

Realizar revisão sistemática da literatura comparando a taxa da mortalidade na acromegalia com a taxa esperada na população geral ou coeficiente de mortalidade padronizada (Standardized Mortality Ratio - SMR) dos estudos publicados antes de 2009 (última revisão publicada) versus estudos publicados após.

Específicos:

1. Comparar os SMRs de pacientes com normalização do GH randômico (< 5 ou $< 2,5$ ou < 1 ng/mL) e normalização dos níveis de IGF-1,
2. Comparar os SMRs de acordo com o tipo de morte: cardiovascular, cerebrovascular, respiratória e por neoplasia,
3. Comparar os SMRs dos pacientes submetidos ou não a radioterapia.

METODOLOGIA

Crêterios de Inclusão dos Estudos

Em geral, as revisões sistemáticas de interven es priorizam os ensaios clínicos randomizados, enquanto revisões relacionadas a fatores de risco e prognóstico incluem estudos observacionais comparativos, nos quais os dados coletados pelo observador são resultantes da compara o dos eventos ocorridos (17).

Nos estudos de coorte convencionais, um grupo similar de pessoas   dividido em grupos exposto e não exposto a um fator de interesse e estes grupos são, então, observados prospectivamente por um período para a avalia o de desfecho pré-determinado. Os estudos de coorte retrospectivos, por sua vez, avaliam no presente os desfechos relacionados a uma exposi o que ocorreu no passado e utilizam dados de registros populacionais de determinado país ou região para isso (17).

Logo, devido   heterogeneidade nos tipos de estudos, optamos por incluir nessa revisão apenas estudos observacionais de pacientes com acromegalia, cujo principal desfecho tenha sido a taxa de mortalidade apresentada em coeficiente de mortalidade padronizada (Standardized Mortality Ratio - SMR), cujo valor   obtido pela rela o entre o número de mortes observado nos pacientes estudados sobre a taxa esperada de mortalidade na popula o de base, considerando o sexo e idade (O/E). Quando o SMR apresenta uma razão igual ou próxima de 1,0 significa que o número de mortes observado na doença estudada foi similar ao número de óbitos esperado para a popula o geral. A razão superior a 1,0 indica maior número de mortes no grupo de estudo quando comparado   popula o de base.

Sendo assim, foi realizada uma busca na literatura de estudos observacionais em que a mortalidade na acromegalia foi comparada a popula o geral, por meio do número de mortes observadas nos pacientes acometidos por essa doença em compara o a taxa de mortalidade esperada para popula o geral (O/E ou SMR).

Estratégia de Busca

Foram criadas três estratégias de busca gerais e adaptáveis às bases de dados eletrônicas na área da saúde: Embase (1980 - 2015), Pubmed (1966 - 2016) e Biblioteca Virtual da Saúde (LILACS/MEDCARIBE/BBO/BDENF) (1982 - 2016). Buscamos também trabalhos elegíveis em buscas manuais dos anais de congressos, em especial nos abstracts publicados no Endocrine Society's Annual Meeting e em palestras desses eventos científicos. Não houve restrição do idioma e do ano. Para a construção da estratégia, foram utilizados os seguintes descritores com seus respectivos sinônimos: Acromegalia, Somatotropinoma, Tumor secretor de GH, Gigantismo e Mortalidade (Apêndice 1).

Seleções dos estudos

Dois revisores (Fernanda Bolfi e Adriele F. Neves) avaliaram independentemente os títulos e os resumos identificados pela pesquisa bibliográfica, e os estudos potencialmente elegíveis para inclusão na revisão foram selecionados para leitura na íntegra, posteriormente foram avaliados se estavam de acordo com os critérios de elegibilidade dessa revisão. Em caso de discordância nesse processo de seleção, um terceiro revisor foi consultado (Vania dos Santos Nunes Nogueira).

Posteriormente, os dois revisores conduziram leitura e avaliação detalhada de cada artigo na íntegra para identificar todos os estudos apropriados para a inclusão na revisão sistemática.

Extrações dos dados e análise de qualidade

Os dois revisores extraíram, de modo independente, os dados dos artigos que responderam aos critérios de inclusão. Formulário padronizado foi utilizado para extrair as seguintes informações: ano de publicação, tipo de estudo, centro(s) participante(s), tempo de seguimento, quantidade de perdas dos pacientes ao decorrer do seguimento, número de pacientes incluídos, critérios

diagnósticos da doença, média da idade ao diagnóstico, sexo, principais tipos de tratamento, critério de cura da doença, principais complicações crônicas, dados da mortalidade em O/E e SMR geral e dividido por subgrupos, população de base de comparação para o cálculo da taxa esperada de mortalidade (Apêndice 2).

Cálculo do SMR

A partir do número de mortes observadas na acromegalia e a taxa esperada de óbitos para a população usada como base de comparação foram recalculados todos os SMRs e os seus respectivos intervalos de confiança (IC) de acordo com o método de Boice-Monson (18).

Síntese e análise dos dados – Metanálise

Os SMRs recalculados juntamente com os seus respectivos IC foram plotados em uma metanálise, utilizando-se o software Review Manager 5.3. Os dados foram expressos em SMR e IC de 95% foi usado como estimativa de efeito da acromegalia. O efeito randômico foi escolhido como modelo de análise. O método do inverso da variância foi o método estatístico utilizado para ponderar os SMRs dos estudos incluídos. A inconsistência entre os resultados foi averiguada pela inspeção visual do gráfico de floresta (ausência de sobreposição dos ICs em torno das estimativas de efeito dos estudos individuais) e também pelo teste de inconsistência de Higgins ou I², no qual I² > 50% indica moderada probabilidade de heterogeneidade (19).

As causas potenciais da heterogeneidade foram avaliadas realizando análises por subgrupos separando os estudos em que já haviam disponíveis os AS como tratamento complementar dos de casuísticas mais antigas. Foram realizadas também análises de subgrupo de acordo com o critério de cura da doença, a saber:

- Indivíduos que atingiram e que não atingiram normalização do IGF-1 associado ao GH randômico < 5 ou < 2,5 ou < 1 ng/mL;
- GH randômico < ou > 5 ng/mL;
- GH randômico < ou > 2,5 ng/mL;
- Normalização do IGF-1 ou IGF-1 aumentado;

Quando possível, também foram plotados os SMRs por causas de morte: cardiovascular, cerebrovascular, respiratória e por neoplasia, além dos SMRs dos pacientes submetidos ou não a radioterapia.

RESULTADOS

Seleção de Estudos

Depois de realizadas as pesquisas nas bases eletrônicas citadas, foram identificadas 1005 referências (Fig. 1), sendo que uma foi de busca manual (bibliografia) (20).

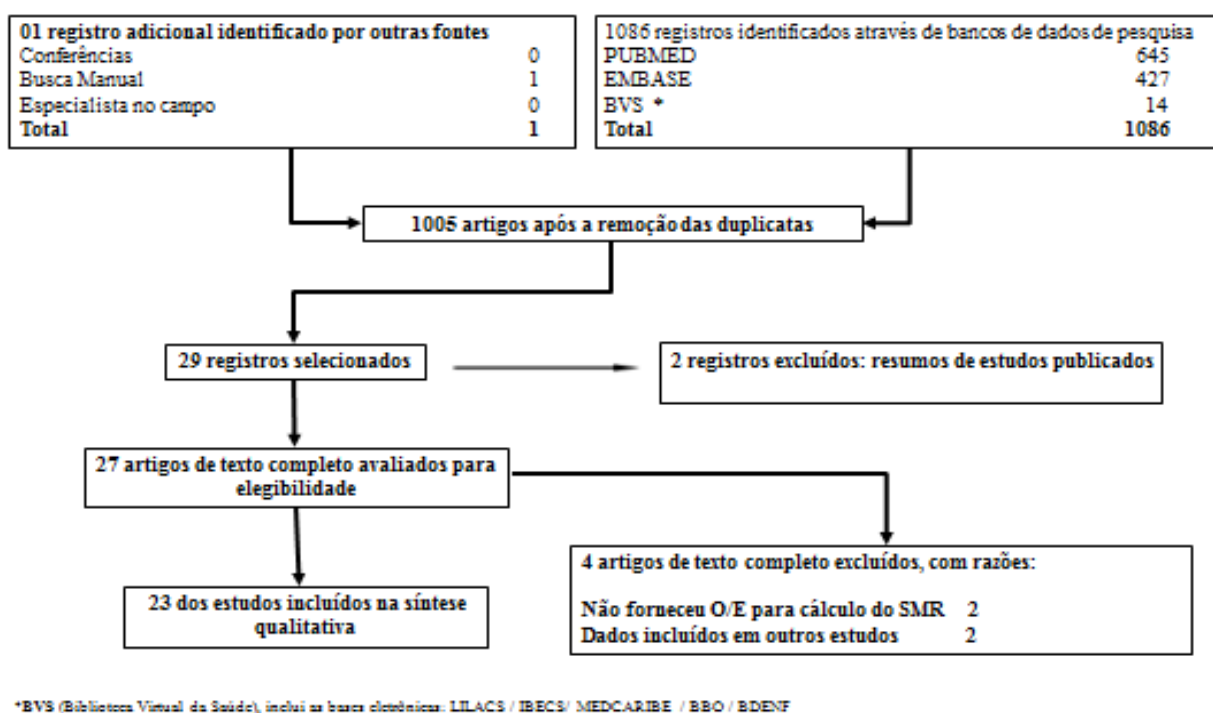


Figura 1. Fluxograma para a identificação de estudos elegíveis

Desses trabalhos, 29 foram potencialmente elegíveis para inclusão na revisão, porém dois foram excluídos pois eram resumos (21) (22) de estudos já publicados (23) (24), sendo 27 selecionados para leitura na íntegra. Destes, quatro estudos foram excluídos, pois dois não forneceram dados da mortalidade em O/E para cálculo do SMR (25) (26) e outros dois os dados já estavam incluídos em outros estudos (27) (28). Sherlock et al. (29) contém os dados do Ayuk et al. com atualização da casuística (27), por isso este último foi excluído. O trabalho de Ritvonen et al. (28), apesar de publicado em 2016, incluiu na comparação os mesmos pacientes de Kauppinen-Mäkelin et al. (30), publicado em 2005. Ou seja, os autores não incluíram os pacientes diagnosticados posteriormente, por isso, optamos pelos dados da primeira publicação. Foram

então incluídos para a metanálise vinte e três estudos (3) (11) (14) (20) (31) (32) (33) (24) (34) (35) (36) (37) (38) (23) (39) (30) (40) (41) (29) (42) (43) (44) (45) (Figura 1).

Os estudos incluídos

As principais características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 1. Todos os estudos foram observacionais, retrospectivos, incluíram um ou vários centros de uma determinada região e as informações referentes à mortalidade foram obtidas por meio dos registros hospitalares, contato com familiares ou médicos que acompanhavam esses pacientes ou por meio dos atestados de óbito. Os estudos incluídos totalizaram 8.594 pacientes, com 1.308 mortes em um tempo de seguimento que variou de quatro a 43 anos, três deles não descreveram a diferenciação do sexo (11) (20) (42). Em relação à mortalidade geral, todos eles forneceram o número de mortes em relação ao número de óbitos esperado para aquela população com ajuste para idade e sexo, sendo assim, todos os SMRs puderam ser recalculados com os seus respectivos intervalos de confiança.

Sete estudos foram publicados entre 2000 e 2009 (30) (33) (35) (37) (38) (39) (43), em 5 deles o SMR não estava aumentado (30) (33) (37) (38) (43) e em dois estava aumentado, o de Holdaway et al., da Nova Zelândia, que incluiu pacientes de 1964-2000 (39) e de Beaugregard et al., do Canadá, que incluiu pacientes de 1970-1999 (35). A metanálise da mortalidade da acromegalia versus a população geral, incluindo os estudos inseridos nas metanálises de Dekkers e Holdaway et al. publicadas em 2008 (13) (16), resultou no SMR de 1,66 (IC 1,44 - 1,93, $p < 0,00001$, I² 84%, figura 2). Foi retirado dessa análise o SMR da população italiana (a) do estudo de Colao et al. (23), pois esta região já estava incluída no estudo multicêntrico da Itália (14), mas foram utilizados os dados da Bulgária (b). Nessa metanálise, foi observada uma mortalidade significativamente maior nos acromegálicos do que na população geral, porém com alta heterogeneidade que não pode ser justificada por um único estudo.

Por outro lado, separando os estudos inseridos nas metanálises anteriores, publicadas em 2008, dos estudos publicados posteriormente a esta data, o SMR foi de 1,82 (IC 1,54-2,16, $p=0,00001$, I² 82%, figura 3) e 1,29 (IC 0,95-1,76, $p=0,10$, I² 86%, figura 4), respectivamente.

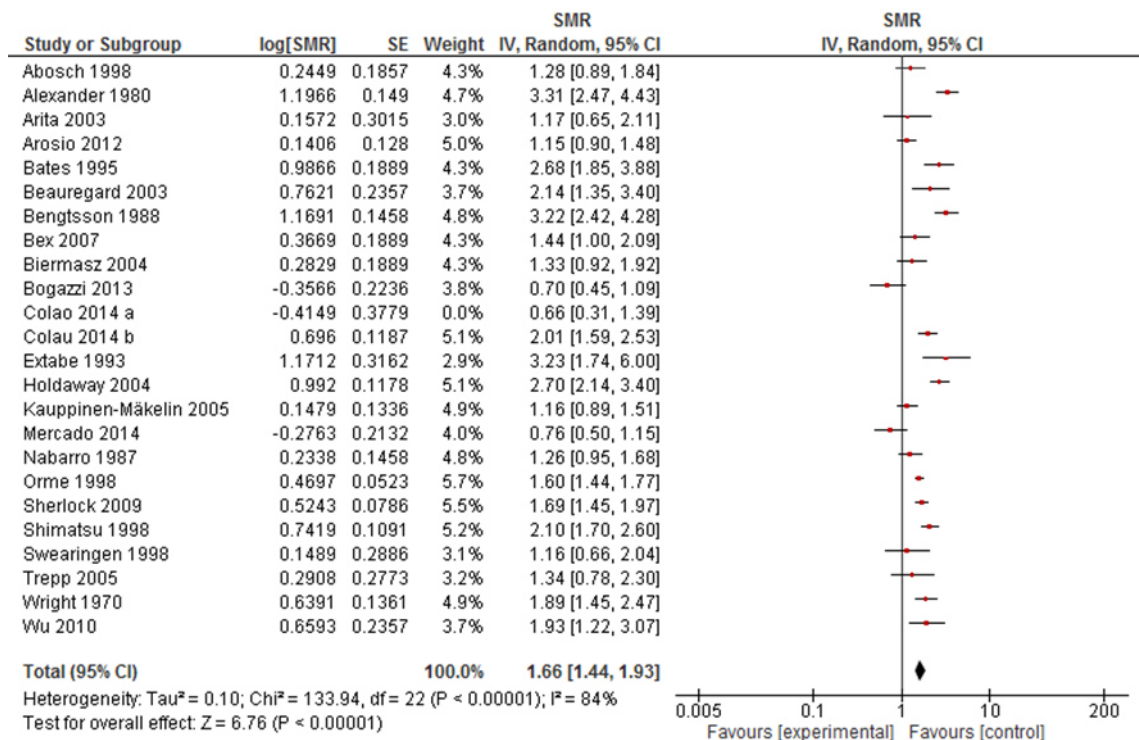


Figura 2. Metanálise dos SMRs da mortalidade na acromegalia x população geral.

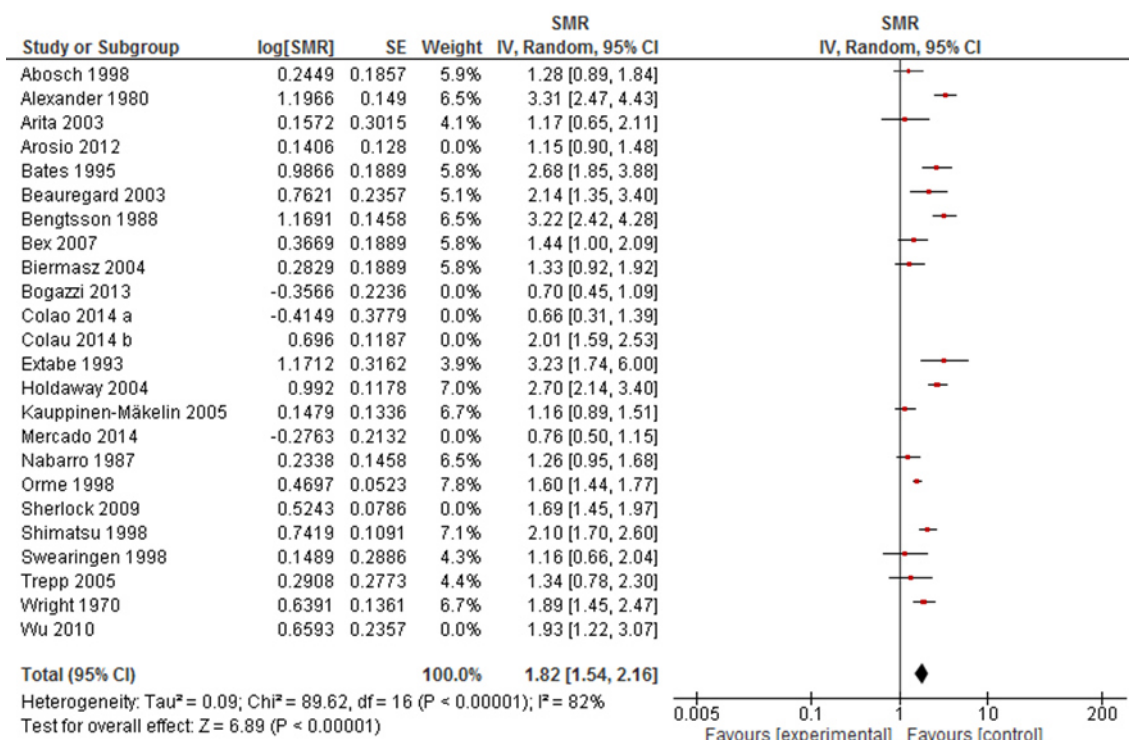


Figura 3. Metanálise dos SMRs na acromegalia x população geral dos estudos publicados até 2009.

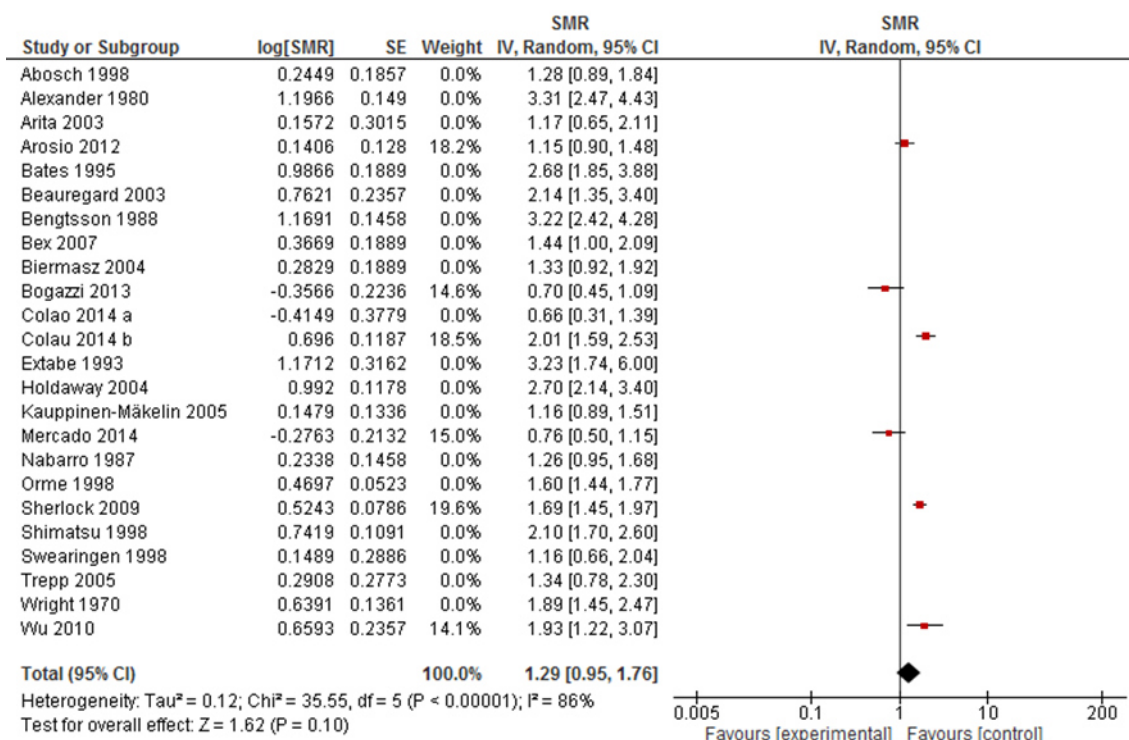


Figura 4. Metanálise dos SMRs na acromegalia x população geral dos estudos publicados a partir de 2009.

Nas análises por subgrupo de acordo com o status da doença, sete estudos consideraram como curados os pacientes que apresentaram a normalização do IGF-1 associado ao GH randômico < 2,5 ng/mL (24) (35) (38) (23) (42) (43) (45). O SMR da metanálise dos pacientes que atingiram a cura com esses critérios foi 0,93 (IC 0,74-1,18, $p=0,57$, I^2 33%, figura 5), a heterogeneidade foi atribuída ao estudo de Arosio et al. (24). Dos indivíduos que não atingiram os critérios de cura o SMR foi 2,23 (IC 1,53-3,27, $p<0,00001$, I^2 61%, figura 5), a heterogeneidade foi atribuída ao estudo de Beauregard et al. (35), no qual o SMR foi 4,81. Retirando este estudo, a heterogeneidade cai para 0% e o SMR se mantém significativamente maior na acromegalia. Nesse caso, a heterogeneidade não comprometeu a significância da superioridade na acromegalia, mas sim o percentual desse aumento, com o estudo de Beauregard et al. (35) o IC variou de 1,53 a 3,25 e sem ele, de 1,50 a 2,45.

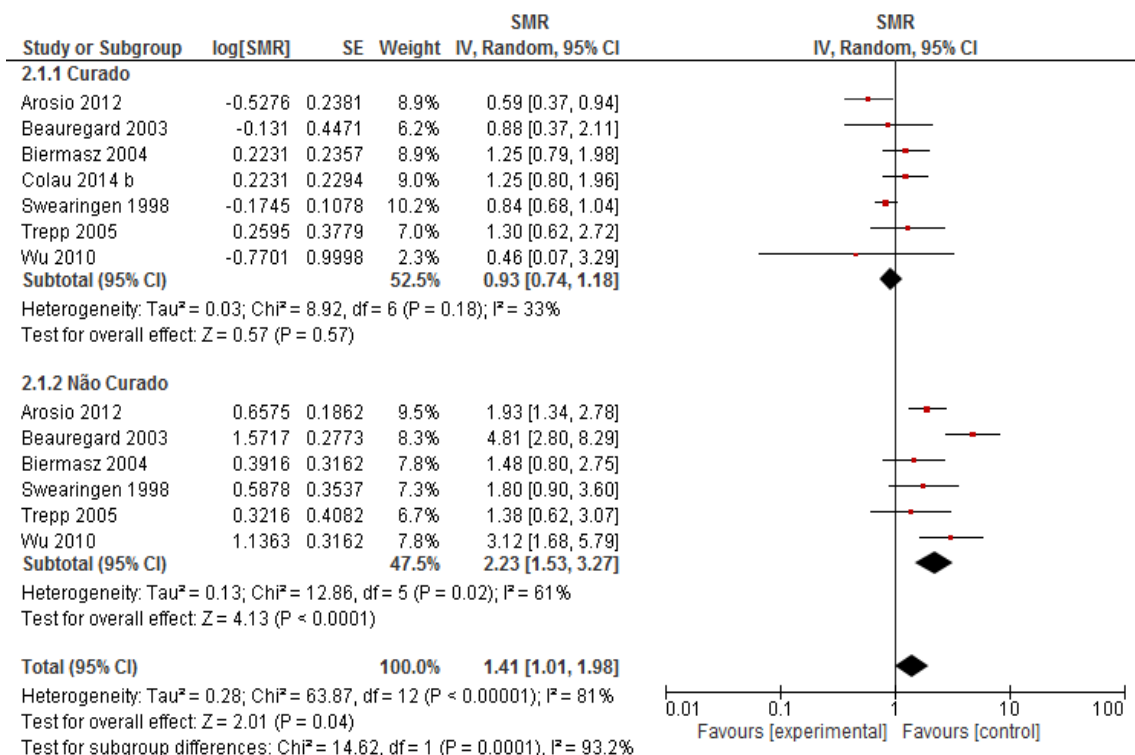


Figura 5. Metanálise dos SMRs na acromegalia x população geral dos estudos que consideraram curados os pacientes com a normalização do IGF-1 associado ao GH randômico < 2,5 ng/mL.

Cinco estudos (11) (33) (34) (39) (30) consideram cura apenas o GH randômico <2,5ng/mL, a metanálise dos SMRs dos pacientes controlados apenas com esse critério foi 1,04 (IC 0,71-1,52, p=0,82, I² 56%, figura 6), a heterogeneidade foi atribuída ao estudo de Kauppinen-Mäkelin et al. (30), no qual a mortalidade foi menor do que na população geral, excluindo-o da análise, o SMR da acromegalia mantém-se igual ao da população geral de 1,16 (IC 0,96-1,40 p 0,13, I² 0%). Dos não controlados (33) (30) (11), a metanálise evidenciou SMR de 1,45 (IC 1,22-1,71, p<0,00001, I² 0%, figura 6).

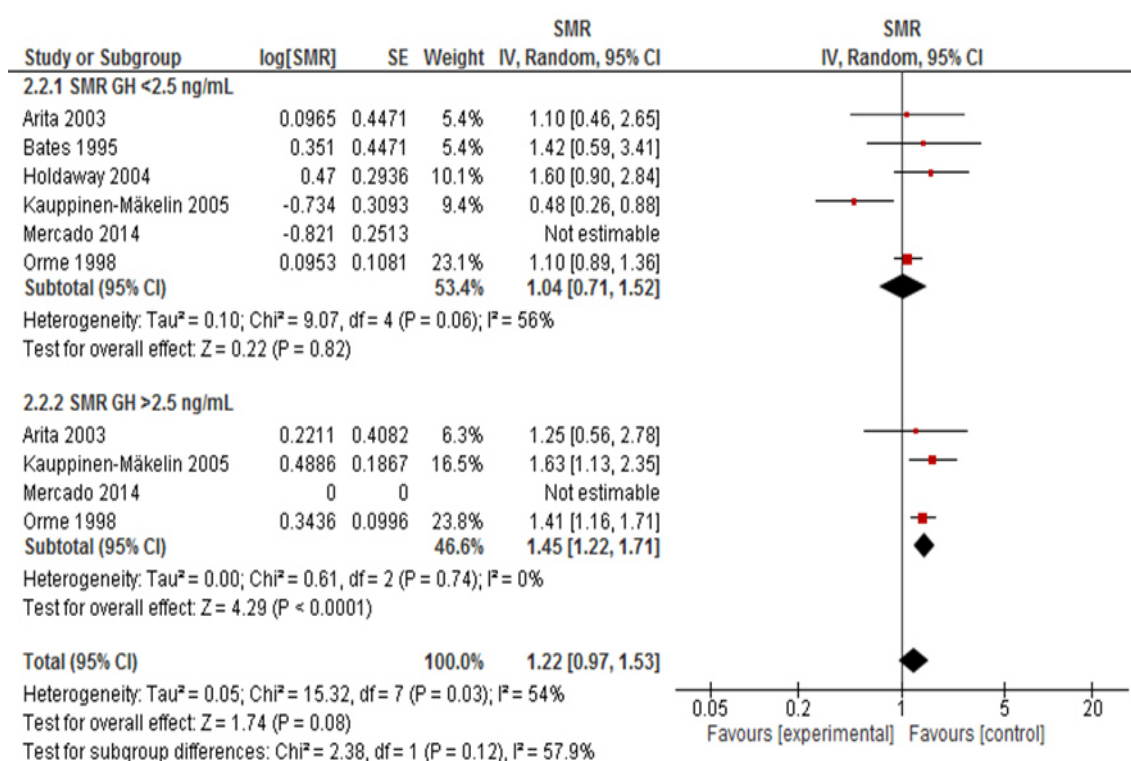


Figura 6. Metanálise dos SMRs na acromegalia x população geral dos estudos que consideraram curados os pacientes que apresentaram apenas GH randômico < 2,5 ng/mL.

Quatro estudos (31) (34) (39) (45) consideram como cura apenas o GH randômico < 5 ng/mL, a metanálise dos SMRs dos pacientes controlados foi 1,57 (IC 0,92-2,69, p=0,10, I² 68%, figura 7), a heterogeneidade foi atribuída ao estudo de Abosch et al. (31). A metanálise dos não controlados com esse critério (31) (39) foi de 2,73 (IC 1,95-3,81, p < 0,00001, I² 0%, figura 7).

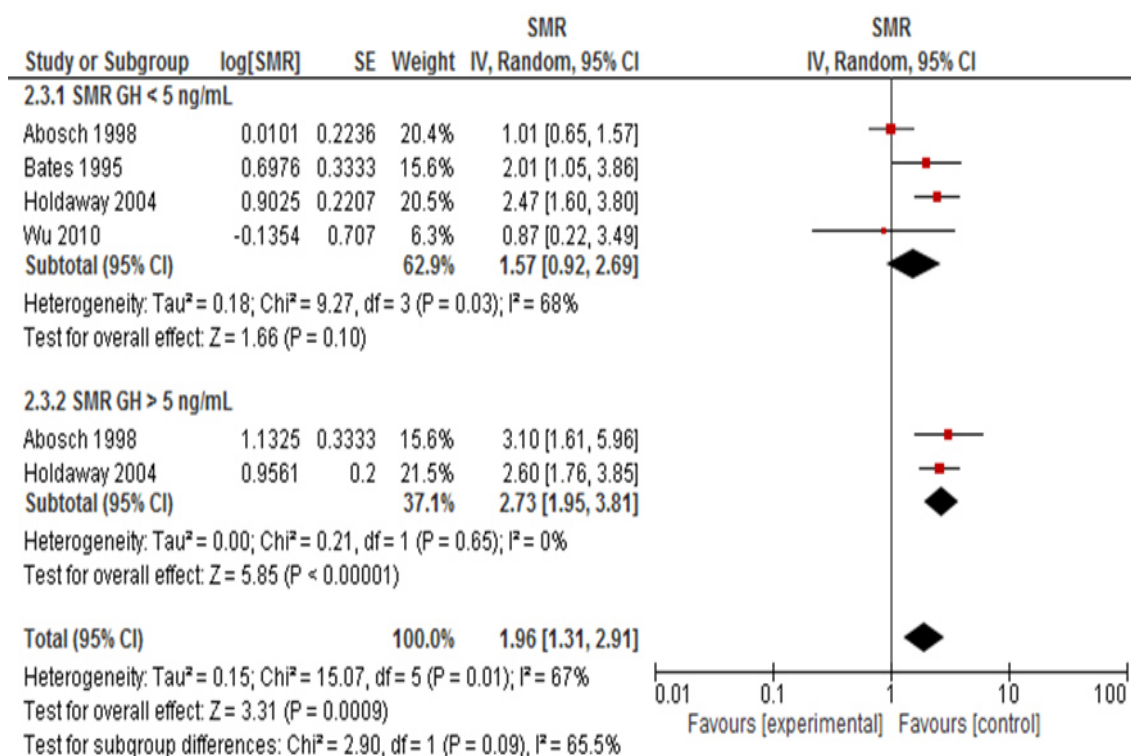


Figura 7. Metanálise dos SMRs na acromegalia x população geral dos estudos que consideraram curados os pacientes que apresentaram apenas GH randômico < 5 ng/mL.

Em três estudos (39) (30) (42) foi considerado como cura apenas o IGF-1, a metanálise dos SMRs dos pacientes controlados, com IGF-1 normal, foi 1,09 (IC 0,67-1,77, p=0,74, I² 64%, figura 8) e dos não controlados, com IGF-1 elevado (39) (30) (42) (45), foi de 2,12 (IC 1,24-3,62, p<0,006, I² 71%, figura 8). A heterogeneidade foi atribuída ao estudo de Kauppinen-Mäkelin et al.(30) e de Holdaway et al. (39) respectivamente.

No estudo de Mercado et al. (40), apesar de ter avaliado o SMR separadamente para o critério de cura com o GH e IGF-1, não estão disponíveis os dados de mortalidade em O/E, por isso este estudo não entrou nas metanálises das figuras 6 e 8.

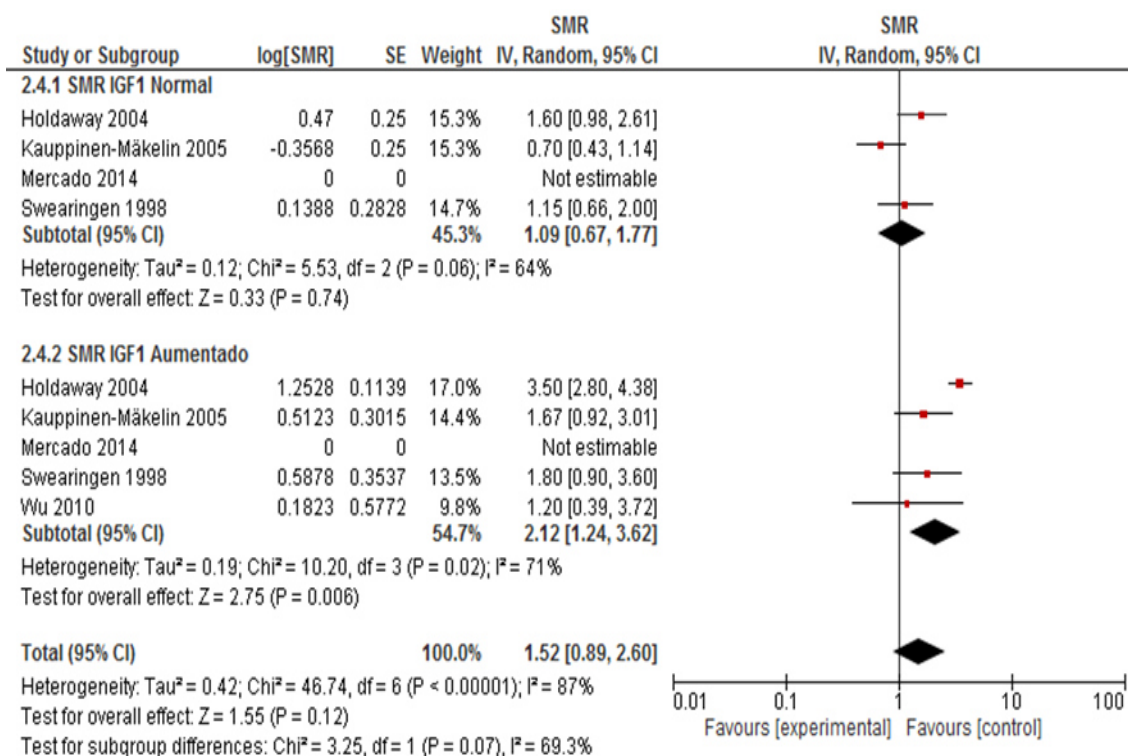


Figura 8. Metanálise dos SMRs na acromegalia x população geral dos estudos que consideraram curados os pacientes que apresentaram apenas IGF-1 normal.

Na figura 9 observamos a análise por subgrupos pelas causas de morte que mais acometeram os acromegálicos. Oito estudos (3) (11) (32) (23) (39) (30) (29) (44) avaliaram o SMR em relação à morte por causas cardiovasculares, nestes a metanálise resultou em 1,78 (IC 1,52-2,10, $p < 0,00001$, I^2 49%), a heterogeneidade foi atribuída ao estudo de Kauppinen-Mäkelin et al. (30). Morte decorrente de causas respiratórias foi avaliada por quatro estudos (11) (32) (29) (44) com resultado da metanálise de 2,29 (IC 1,63-3,23, $p < 0,00001$, I^2 49%), a heterogeneidade foi atribuída ao estudo de Alexander et al. (32). A metanálise dos SMRs da mortalidade por câncer incluiu oito estudos (11) (32) (36) (23) (39) (30) (29) (44) e teve como resultado 1,30 (IC 1,05-1,61, $p = 0,02$, I^2 51%), a heterogeneidade foi atribuída ao estudo de Bengtsson et al. (36). Sete estudos (32) (23) (39) (30) (11) (29) (44) que avaliaram SMR por doenças cerebrovasculares nos acromegálicos evidenciaram metanálise de 2,62 (IC 1,72-3,98, $p < 0,00001$, I^2 83%), o estudo que mais promoveu a heterogeneidade foi o de Alexander et al. (32), mas mesmo assim, quando excluímos este dado, ela permanece elevada I^2 de 62%.

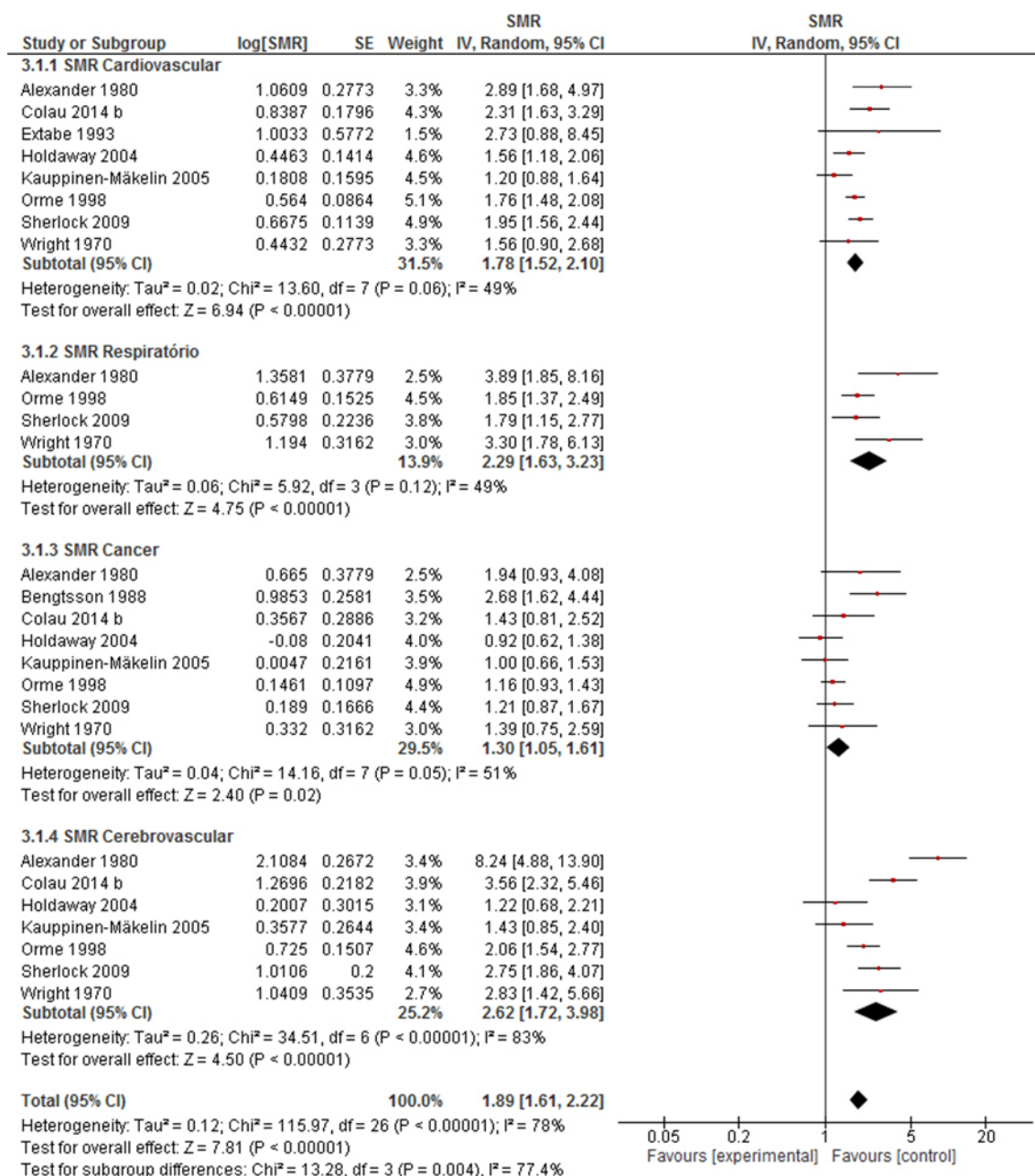


Figura 9. Metanálise dos SMRs na acromegalia x população geral por causas de morte.

A avaliação dos SMRs dos pacientes submetidos ou não a radioterapia foi realizada em 4 estudos (37) (23) (30) (29). A metanálise dos que realizaram foi de 2,15 (1,83-2,53, $p < 0,00001$, I^2 0%, figura 10) e dos que não realizaram a radioterapia foi de 1,27 (0,95-1,69 $p = 0,11$, I^2 65%, figura 10), neste caso, o estudo que mais promoveu a heterogeneidade é o de Colao et al. (23).

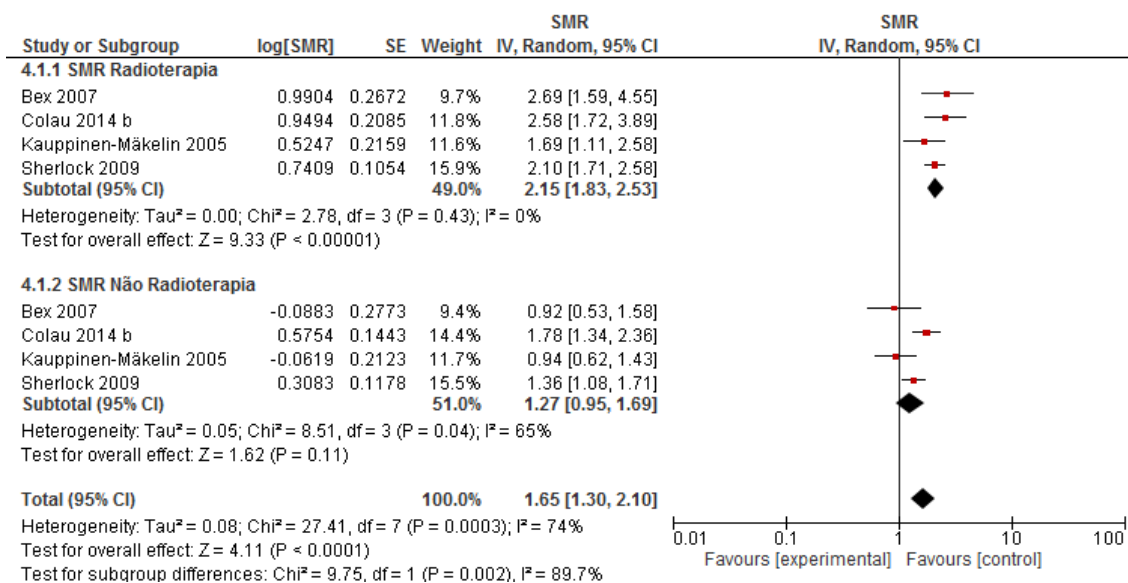


Figura 10. Metanálise dos SMRs na acromegalia submetidos ou não a radioterapia x população geral.

Analisamos separadamente os estudos em que a mortalidade foi igual a da população geral dos estudos em que o SMR foi significativamente maior. Em 11 estudos a mortalidade não foi diferente da população geral (14) (24) (30) (31) (33) (37) (38) (40) (41) (42) (43), a metanálise mostrou um SMR de 1,15 (IC 1,02-1,30, p=0,02, I² 15%, figura 11).

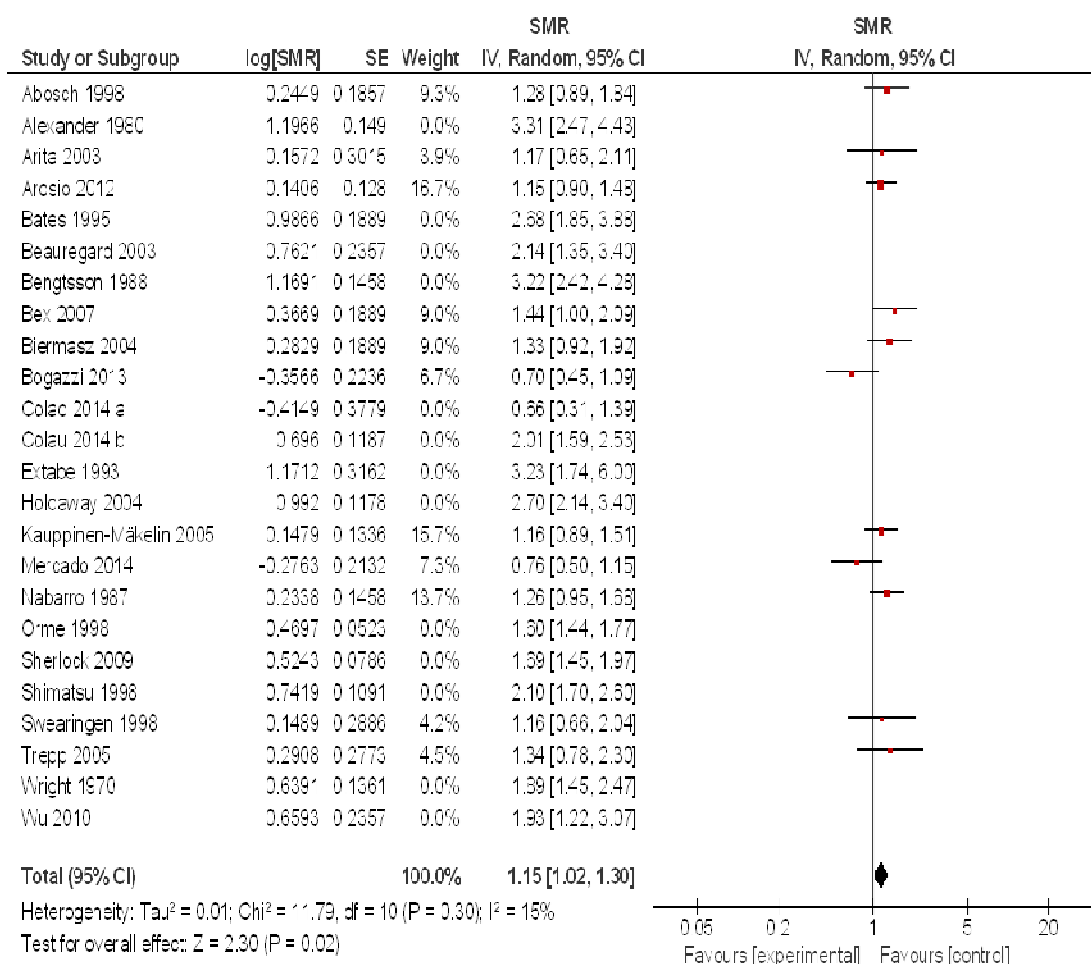


Figura 11. Metanálise dos SMRs dos estudos em que a mortalidade não foi diferente na acromegalia x população geral.

Revisando esses artigos, percebemos que, com exceção de três (31) (42) (41) cujo seguimento deu-se até 1992, 1996 e 1984 respectivamente, os demais estudos incluíram pacientes a partir de 1999, época em que os AS já eram mais amplamente disponíveis como alternativa de tratamento, e os autores os colocaram como umas das modalidades de tratamento para os pacientes incluídos nesses estudos. Do contrário, analisando os estudos em que o SMR da acromegalia foi superior ao da população geral, observa-se que a maioria dos estudos avaliados incluiu pacientes até 2000 (3) (11) (20) (23) (29) (32) (34) (35) (36) (39) (44) (45) e a metanálise foi de 2,24 (IC 1,91-2,63, $p < 0,00001$, $I^2 = 80\%$, figura 12). Interessante observar que na primeira análise a probabilidade de heterogeneidade foi baixa (15%), e na segunda manteve-se alta (80%), sugerindo que a inconsistência no resultado final se deve especialmente a maior variabilidade dos estudos em que a mortalidade foi superior na acromegalia.

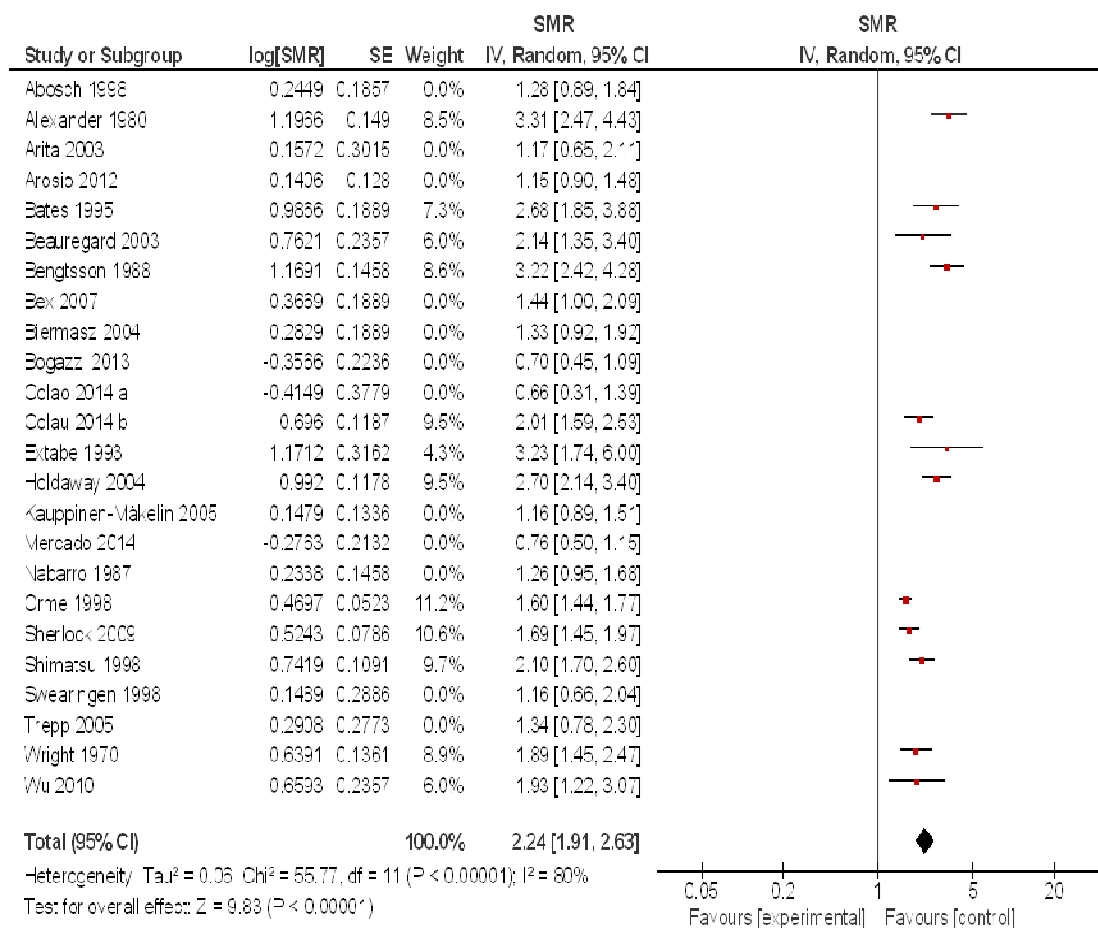


Figura 12. Metanálise dos SMRs dos estudos em que a mortalidade na acromegalia foi maior do que na população geral.

DISCUSSÃO

A mortalidade nos pacientes acromegálicos foi inicialmente avaliada por Wright et al. (44) em 1970 que evidenciou maior mortalidade nos acromegálicos em relação a população geral. A partir de então, outros trabalhos publicados posteriormente apresentaram o mesmo resultado, como Alexander et al. (32) e Bengtsson et al. (36) em que a mortalidade nesses pacientes chegou a ser três vezes maior que a taxa esperada para pessoas do mesmo sexo e idade. Isso ocorreu devido às escassas opções de tratamento que se dispunham naquela época, sendo que para alguns pacientes não havia nenhuma opção.

Inicialmente o tratamento era radioterapia, ressecção cirúrgica do tumor. Seria de se esperar que os resultados cirúrgicos melhorassem no decorrer dos anos, como de fato ocorreu no estudo de Swearingen et al. (42) no qual a taxa de cura cirúrgica era de 45% antes de 1987 e subiu para 73% desde 1991. A experiência do cirurgião é um dos fatores relacionados à eficácia da CTE, além das características do tumor.

Para os pacientes que não atingiram os critérios de cura da doença após a cirurgia, em 1988 foi iniciado o uso dos AS, os primeiros estudos com a liberação prolongada desses fármacos começaram a ser publicados em 1995 (46). Apesar da eficácia comprovada dos mesmos como tratamento complementar da acromegalia, seu alto custo fez com que muitos países demorassem a disponibilizá-los para os pacientes afetados. Um exemplo disso foi o estudo de Colao et al. (23), no qual a mortalidade na casuística dos acromegálicos da Bulgária, diferente da Itália, foi superior a da população geral. Os autores atribuíram essa diferença ao fato dos AS serem utilizados desde 1988 na Itália e os antagonistas do receptor do GH desde 2004, enquanto na Bulgária essas drogas não estavam disponíveis até 2008, com uso significativamente maior de radioterapia do que nos centros italianos. Como mostrado no nosso estudo e também em outras séries (23) (30) (37), a radioterapia parece ser um dos fatores associados a maior mortalidade na doença.

A introdução de tratamentos complementares a acromegalia foi o que provavelmente ocasionou melhor taxa de sobrevida nesses indivíduos (23) (30) (33) (38) (42) (43). E uma vez que alguns desses estudos foram publicados

posteriormente às duas metanálises já existentes na literatura (13) (16), propusemo-nos a realizar esta revisão sistemática.

Foram incluídos 23 estudos, seis estudos novos não incluídos nas duas revisões anteriores (14) (23) (24) (29) (40) (45). A mortalidade geral na acromegalia quando comparada a população geral, apresentou uma taxa 66% maior, com um intervalo de confiança que variou de 1,44 a 1,93. Porém, apesar da significativa diferença, assim como nas metanálises já publicadas, houve uma grande heterogeneidade no resultado final dos estudos incluídos, em alguns estudos a mortalidade foi igual a da população geral, em outros foi significativamente maior. Entretanto, quando analisamos separadamente os estudos publicados posteriormente as duas metanálises citadas, apesar da manutenção da inconsistência, a mortalidade na acromegalia não foi significativamente diferente da população geral. A redução das taxas de mortalidade provavelmente ocorreu devido a abordagem multimodal, além do melhor controle das morbidades associadas a doença.

No intuito de explicar essa inconsistência no resultado final, várias análises por subgrupos foram realizadas. De acordo com a comparação da mortalidade com a população geral em relação ao status da doença na última consulta do paciente, em remissão ou não. O critério de cura variou muito entre os estudos que fizeram essa comparação (11) (23) (24) (30) (33) (34) (35) (38) (39) (40) (42) (43) (45). Portanto, esses resultados foram plotados na metanálise de acordo com o critério utilizado. Pacientes com controle bioquímico da acromegalia, definido como IGF-1 normal e GH randômico $< 2,5$ ng/mL, a taxa de mortalidade foi igual a da população geral, isso está em acordo com os dados de Beauregard et al. (35), Biermasz et al. (38), Colao et al. (23), Trepp et al. (43), Wu et al. (45). A heterogeneidade foi atribuída ao estudo de Arosio et al.(24) no qual a mortalidade na acromegalia foi significativamente menor nesse grupo no que na população geral, retirando esse estudo o percentual de variabilidade cai para 6% e o resultado final mantém-se em não mostrar diferença significativa entre os grupos. Avaliando a mortalidade nos indivíduos não curados utilizando esse mesmo critério, a mortalidade na acromegalia foi significativamente maior.

Em relação aos estudos que consideraram como critério de cura apenas o GH randômico $< 2,5$ ng/mL, a metanálise de cinco estudos (11) (33) (34) (39) (30) mostrou que o SMR não foi diferente da população geral, ao passo que para os pacientes com GH $> 2,5$ ng/mL, a mortalidade foi 45% maior que a população geral.

Os níveis séricos de IGF-1 são normalmente o principal guia do médico no seguimento do paciente com acromegalia e, em algumas situações, como no uso de pegvisomanto, o único parâmetro válido. No que se refere ao critério cura apenas pela normalização do IGF-1, os indivíduos com IGF-1 normal tiveram o SMR igual ao da população geral, mas com uma alta heterogeneidade que não pode ser explicada por um único estudo. Para os não curados, o IGF-1 aumentado esteve associado a uma alta mortalidade, porém também com uma alta heterogeneidade devido o estudo de Holdaway et al. (39). Mas, desta vez, diferente das outras análises, a retirada deste estudo muda a magnitude do efeito acromegalia, o resultado de significativamente maior passaria a não diferença entre os grupos. Isso pode ter ocorrido pelo baixo número de estudos que foi incluído nessa análise. Outra possibilidade seria a não inclusão do tratamento medicamentoso neste estudo, diferente dos estudos de Swearingen et al. (42) e Kauppinen-Mäkelin et al. (30), além de especularmos a possibilidade de equipe cirúrgica mais experiente em tratar esses pacientes.

A dosagem do GH teve início da década de 1960 com a utilização do radioimunoensaio policlonal (RIA), cujo valor é maior do que o obtido com ensaios mais sensíveis e monoclonais (enzimaimunoensaios, ensaios quimiluminescentes e imunofluorimétricos). A secreção de GH é pulsátil, ocorrendo liberação de picos de GH alternados com valores basais considerados previamente como indetectáveis quando medidos por RIA. Outros fatores que podem contribuir para os diferentes resultados de GH são a disponibilidade de calibradores de GH com diferentes características, o uso de duas unidades para GH (mU/L e μ g/L), a utilização de diferentes fatores de conversão de unidade e a variabilidade na especificidade dos anticorpos usados. Na tentativa de padronizar os resultados de GH pelos diferentes métodos, recomenda-se preferir ensaios da forma GH 22 kDa, expressos em microgramas por litro (μ g/L), padronização do

anticorpo monoclonal usado. Problemas similares existem quanto à determinação do IGF-1, também se tornando necessário calibrador universal com IGF-1 recombinante e a comparação dos resultados com valores de referência padronizados para idade e sexo. Outro aspecto importante que deve ser levado em consideração na interpretação dos valores de IGF-I são as doenças intercorrentes, particularmente doenças hepáticas e renais. Doença hepática progressiva resulta em diminuição dos níveis de IGF-I, enquanto que a redução da função renal, além de reduzir as concentrações de IGF-I, inibe a sua ação biológica (47).

Embora a maioria dos pacientes com IGF-1 normal tem níveis seguros de GH, seu papel independente na sobrevida não foi demonstrado de maneira definitiva. Nos estudos de Holdaway et al. (39) e Biermasz et al. (38), o IGF-1 teve impacto significativo na sobrevida, diferente do estudo de Kauppinen-Mäkelin et al. (30), em que não foi observada essa associação. Na coorte búlgara, do trabalho de Colao et al. (23), o IGF-1 foi um preditor negativo de sobrevida na análise univariada, mas devido ao pequeno número de pacientes falecidos com valores de IGF-1 disponíveis, seu papel como preditor independente da mortalidade não pode ser estudado de forma confiável. Uma provável explicação para essa discrepância nesses estudos se deve ao número relativamente menor de pacientes que tiveram o IGF-1 dosado, dificuldades metodológicas na sua medição, falta de valores de referência, interferência de fatores que influenciam no seu resultado como diabetes mellitus, anormalidades nutricionais (23).

As comorbidades envolvendo o sistema cardiovascular têm sido tradicionalmente as mais implicadas com a mortalidade na acromegalia, incluindo cardiomiopatia, aterosclerose e hipertensão respondendo por até 60 % dos óbitos. A cardiopatia mais específica é caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda, arritmias, diminuição do preenchimento diastólico e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Se presente no diagnóstico, a doença cardíaca leva a taxa de mortalidade em 15 anos de 100% (12) (50). Os acromegálicos também são mais propensos a apresentar problemas respiratórios, como síndrome de hipopnéia e apnéia obstrutiva do sono, hipoventilação, hipoxemia, infecções pulmonares, com a mortalidade por essas causas atingindo 25% (12)

(50). Nas séries mais antigas, as doenças malignas eram responsáveis por 15% a 24% das mortes de pacientes com acromegalia tendo sido já descritas associação com neoplasias do trato gastrointestinal, tireoide, mama, pulmão, próstata, pele, tecidos moles, cérebro, osso e sistema linfohematopoiéticos (48). Estudos mais recentes têm mostrado uma clara mudança de paradigma nas causas de mortalidade, com a prevalência de malignidades aumentando e atingindo cifras semelhantes ou superiores as doenças cardiovasculares, como evidenciado por Arosio et al. (24), em que a mortalidade foi maior no grupo com a acromegalia ativa [SMR 1,93 (95% IC 1,34-2,70)] e as principais causas de morte com prevalência semelhante foram doenças vasculares e malignas. Mercado et al. (40) igualmente mostrou que a malignidade foi preditor de mortalidade nos acromegálicos, em 27,2% dos pacientes a morte foi causada por câncer (pulmão, anaplásico de tireoide, glioblastoma multiforme, adenocarcinoma ovariano). Bem como os dados de Ritvonen et al. (28) evidenciaram elevada mortalidade nos acromegálicos, com 113 mortes observadas, principalmente nas mulheres, com SMR de 1,9 (95% IC 1,53-2,34, $p < 0.001$), as principais causas de morte foram na primeira década: cardiovasculares (44%) e câncer (28%); na segunda década: cardiovasculares (23%) e câncer (35%), as principais malignidades foram adenocarcinoma pancreático, mama, pulmão e cólon.

As causas cardiovasculares descritas nos estudos incluídos na nossa análise por causa de morte foram insuficiência cardíaca secundária a cardiomegalia, doença valvar, tromboembolismo pulmonar, parada cardíaca, doença reumática cardíaca, isquemia mesentérica, doença cardíaca hipertensiva, ruptura de aneurisma de aorta abdominal (14) (23) (30) (39) (40) (43). No caso das cerebrovasculares, as principais causas descritas foram acidente vascular encefálico, doenças crônicas cerebrovasculares (23) (42). Em relação ao sistema respiratório foram descritos pneumonia, exacerbação de asma/doença pulmonar obstrutiva crônica (23) (29). As principais doenças malignas descritas nos estudos foram: carcinoma anaplásico de tireoide, glioblastoma, adenocarcinoma ovariano, câncer de útero, pulmão, hepático, próstata, mama, ovário, cerebral, pancreático, colon, gástrico, melanoma, hematológico (11) (14) (23) (30) (40) (37) (39) (43). Esses tumores não são os que tradicionalmente se relacionam

com acromegalia, como cólon e tireoide, e alguns são caracteristicamente ligados a idade, fatores genéticos, etc., sugerindo que a sua presença em séries recentes mostra uma mudança na causa de morte com o melhor controle da doença pela abordagem terapêutica multimodal e controle das outras morbidades.

Na metanálise do SMR por causa de morte, nove estudos disponibilizaram o O/E de maneira que o SMR e os respectivos IC puderam ser recalculados (3) (11) (23) (29) (30) (32) (36) (39) (44). A mortalidade cardiovascular, respiratória e cerebrovascular nos acromegálicos foi significativamente maior do que na população geral. Apesar da heterogeneidade no resultado final, o resultado individual de cada estudo tem a mesma direção, de maior mortalidade na acromegalia, de acordo que a inconsistência é decorrente da proporção em que essa mortalidade é maior. Apenas na população búlgara de Colao et al. (23) e Orme et al. (11) esses SMRs foram comparados de acordo com status de remissão da doença, nos pacientes curados essas mortalidades não foram diferentes da população geral, de maneira que não pudemos avaliar se essas complicações são fatores independentes para o aumento da mortalidade na acromegalia.

O papel da radioterapia como preditor de mortalidade já foi provado na literatura (23)(27) (29) (37) (30). Na nossa análise, os pacientes submetidos à radioterapia apresentaram mortalidade significativamente maior, diferente daqueles que não foram submetidos a esse procedimento. Em relação a influência da radioterapia na mortalidade cerebrovascular, apenas Colao et al. (23) e Sherlock et al. (29) compararam os SMR entre os pacientes submetidos e não a radioterapia. Nesses dois estudos essa mortalidade só foi significativamente superior nos pacientes irradiados, o que nos faz deduzir que a radioterapia também é um fator independente para mortalidade cerebrovascular.

Em relação a essa revisão, existem algumas limitações que podem ter influenciado os resultados encontrados. Primeiramente, foram incluídos apenas estudos retrospectivos, nos quais frequentemente ocorrem falhas na obtenção das informações necessárias. Por exemplo, nas análises por subgrupo separando os pacientes curados dos não curados, muito provavelmente alguns pacientes não entraram nessas análises porque não dispunham de IGF-1 e/ou GH dosados na

última consulta. Alguns indivíduos tiveram perda seguimento, e os mesmos não foram incluídos na análise da mortalidade geral. Em relação às mortalidades cardiovascular, respiratória, cerebrovascular e nos pacientes submetidos à radioterapia não conseguimos avaliar a interferência da remissão da acromegalia nesses desfechos. Também não conseguimos avaliar o impacto do estilo de vida, bem como dos antecedentes pessoais dos acromegálicos (tabagismo, uso de bebida alcoólica, presença de outras complicações como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica) nos dados referentes à mortalidade.

CONCLUSÃO

Geral:

Apesar da alta heterogeneidade, a comparação entre a taxa da mortalidade na acromegalia com a taxa esperada na população geral dos estudos publicados depois de 2009, conclui-se que não houve diferença significativa entre os grupos.

Específicas:

1. O controle bioquímico da doença com IGF-1 normal e GH randômico < 2,5 ng/ml está relacionado com normalização das taxas de mortalidade,
2. A mortalidade por causas cardiovasculares, respiratórias, cerebrovasculares nos acromegálicos foi significativamente maior que na população geral,
3. Nos pacientes submetidos à radioterapia a mortalidade na acromegalia também foi significativamente superior a da população geral.

Financiamento

Não houve financiamento para a execução desse projeto.

Conflito de Interesses

Nenhum conflito a declarar.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Estudo/Ao	Tamanho da amostra	Perdas	FIM	Centros	Tempo de Seguimento	SMR (95% CI)	OE	População de base para comparação	Critério de Cura	Ensaio GH	Modalidade de tratamento
Wright 1970	194	-	10689	5 Hospitais (Hammersmith, King's College, The Middlesex, The Royal Sussex County, University College, Inglaterra e País de Gales)	197-1997:30	1.88 (1.45-2.47)	5428.5	População Geral da Inglaterra e País de Gales	-	-	Nenhum tratamento, CTE ou CTC, radiação, CTE
Alexander 1980	164	-	9470	Mercato Regional Hospital, Inglaterra	1980-1971:11	3.31 (2.47-4.43)	4513.6	População Geral da Inglaterra e País de Gales de 1989	-	-	-
Nakano 1987	266	15	123133	Middlesex Hospital, Inglaterra	1983-1984:21	1.26 (0.95-1.68)	4737.2	População Geral da Inglaterra e País de Gales de 1982	GH randomico <10 mU/L, nadir após TOTG <4mU/L	-	CTE, radioterapia
Bergsson 1988	166	-	86177	Santigrenska Hospital, Suécia	1985-1984:29	3.22 (2.48-4.28)	4774.6	População da Suécia de 1935-1985	GH randomico <10 mU/L	-	Nenhum tratamento, CTE ou CTC, radioterapia, bromocriptina associada à cirurgia ou radioterapia
Eckbe 1993	74	-	4826	Hospital de Cruces, Espanha	1970-1989:19	3.23 (1.74-6.0)	103.1	População de Vizcaya em 1987	GH randomico <5 ng/mL** e/ou nadir após TOTG <5ng/mL	RIA	CTE, radioterapia, bromocriptina ou contredão
Bates 1995	79	-	5029	North Staffordshire, Reino Unido	1987-1991:24	2.88 (1.85-3.88)	2810.44	População Geral da Inglaterra e País de Gales	GH randomico <10 mU/L	RIA	Nenhum tratamento, CTE ou CTC, radioterapia, bromocriptina
Aboach 1998	254	-	102149	University of California, Estados Unidos	1974-1992:18	1.28 (0.89-1.84)	2922.7	População dos Estados Unidos de 1995	GH randomico <5 ng/mL	-	CTE, radioterapia, bromocriptina ou análogo da somatostatina
Orme 1998	1362	-	-	16 centros de referência terciários, Reino Unido	-	1.02 (1.44-1.77)	380/228.81	População Geral da Inglaterra e País de Gales	-	-	CTE ou CTC, radioterapia, medicamento
Shimatsu 1998	979	-	-	142 hospitais, Japão	1988-1993:5	2.16 (1.70-2.70)	8440	População dos Estados Unidos	IGF-1 normal ou GH randomico <2.5 ng/mL	-	CTE, radioterapia, medicamento
Swearingen 1998	149	2	-	Massachusetts General Hospital, Estados Unidos	1979-1996:18	1.16 (0.68-2.04)	12103.34	População de Quebec de 1998	IGF-1 normal para idade e sexo e/ou nadir GH após TOTG <4 µg/L se RIMA ou <2 µg/L se RIA e GH randomico <2.5 µg/L	Am 1993 GH validado por RIA e após RIMA	Radioterapia, CTE, octreotida
Braungard 2003	103	4	4360	North-Dumme Hospital, Canadá	1970-1999:29	2.14 (1.35-3.40)	1818.4	População japonesa de 1986 a 1995	GH randomico <5 ng/mL e/ou IGF-1 elevado	Am 1985 GH RIA, após 1985 GH RIMA, log Y = 0.94 log X + 0.094 onde Y = RIA e X = RIMA, 1985-1994, IGF-1 RIA, após 1994, IGF-1 RIMA	CTE, octreotida, bromocriptina ou radioterapia adjuvante
Ahja 2003	154	-	71777	Freshme University, Japão	1977-2000:23	1.17 (0.85-2.11)	1118.4	População da Nova Zelândia	-	Am 1986 RIA, após RIMA	CTE ou CTC, radioterapia, bromocriptina, octreotida
Holdaway 2004	208	-	83125	Auckland Hospital, Nova Zelândia	1984-2000:36	2.27 (2.14-3.40)	7226.7	População de Holanda	GH randomico <5 mU/L, nadir GH após TOTG <1 µg/L se RIMA ou <2.5 µg/L se RIA e GH IGF-1 normal para idade e sexo	GH antes de 1992 RIA (ator de conversão (FC) = 2, para transformação GH em µg/L), GH após 1993 ZNDOa aparelho (FC) = 1, para transformação µg/L em µg/L	CTE, radioterapia ou análogo somatostático
Bernmark 2004	164	-	7391	Leiden University, Holanda	1977-2002:25	1.33 (0.92-1.92)	2821.1	População de Finlândia em 2002	GH randomico <2.5 µg/L, imunoquímico e quantitativo	1980-1990, GH dosado em 5 laboratórios com 7 ensaios (6/8) diferentes. Os autores citam as diferenças e as correlações entre os ensaios GH, IGF-1, RIA e RIMA, com resultados em média 1.5 vezes maiores no RIMA do que no RIA	CTE ou CTC, radioterapia, análogo da somatostatina, agente dopaminérgico
Kauppinen-Mäkelin 2005	334	-	173161	5 Hospitais universitários da Finlândia	1980-1999:19	1.16 (0.89-1.51)	5648.3	População da Suíça de 1990	IGF-1 normal para idade e sexo e nadir GH após TOTG <1.0 µg/L ou GH randomico <2.5 µg/L	GH abn. 1994 RIA, 1994-2002 RIMA e após 2002 ELISA; IGF-1 1995-1997 RIA e após 1998 RIMA	CTE, radioterapia, agonista dopaminérgico e/ou análogo da somatostatina, análogos do receptor de GH
Trepp 2005	94	-	4845	University Hospital of Bern, Suíça	1971-2003:32	1.34 (0.78-2.30)	138.72	População Geral da Bélgica de 2001 a 2003	IGF-1 normal para idade e sexo e média do GH <2 µg/L	-	-
Bev 2007	418	-	20213	37 hospitais da Bélgica e Luxemburgo	2000-2004:4	1.44 (1.02-0.8)	2719.4	População Geral da Inglaterra e País de Gales	-	RIA	CTE ou CTC, radioterapia
Shenock 2009	501	-	275226	16 centros de West Midlands, Reino Unido	1980-2006:16	1.08 (1.45-1.97)	8228.9	População Geral do Taiwan de 1986 a 2006	IGF-1 normal, GH randomico <2 µg/L	Am 1999 RIA, após imunocromatológico	CTE
Wu 2010	142	-	6874	Tajpei Veterans General Hospital, Taiwan	1979-2007:28	1.88 (1.22-3.07)	1883.31	População Geral da Itália de 2008	GH randomico <2.5 ng/mL, nadir GH após TOTG <1 µg/L e IGF-1 normal para idade e sexo	emissões de GH e IGF-1 mudaram ao longo do tempo do estudo	Análogo somatostático, agonista dopaminérgico, radioterapia, CTE ou CTC
Aroso 2012	1512	-	888624	24 centros de referência, Itália	1980-2009:22	1.16 (0.90-1.48)	6163	População Geral da Itália de 1999 a 2009	1980-1990 GH <5ng/L, 1991 a 1997 GH <2ng/L, 1997 a 2008 nadir GH após TOTG <6 IGF-1 normal para idade e sexo	1980-1990 RIA, 1990 a 1997 RIMA, 1997 a 2009 quantitativo	CTE ou CTC, análogo somatostático, radioterapia
Bogazzi 2013	438	-	249189	University of Pisa e University Federico II Naples, Itália	1986-2009:43	0.70 (0.45-1.09)	2028.57	População da Campanha (a) e Bulgária (b)	GH randomico <2.5 ng/mL, nadir GH após TOTG < ng/mL e IGF-1 normal para idade e sexo	até 1992, na Bulgária, GH dosado por RIA com fator de conversão (FC) = 1, para transformação do resultado para IUII de conté ensaio usado	CTE ou CTC, radioterapia, agonista dopaminérgico
Cobo 2014	627 (220a e 407b)	-	360247	Nápoles, Itália (a) e Sofia, Bulgária (b)	1989-2008:9	0.66 (0.31-1.39) a 2.01 (1.59-2.53)	7110.6(a) 7193.4(b)	População Geral do México	Nadir GH após TOTG <0.4 ng/mL e IGF-1 <1.2 do limite superior da normalidade	-	CTE, contredão, cathegrina
Mercato 2014	442	-	289153	Hospital de Especialidades, México	1980-2012:22	0.78 (0.50-1.19)	2729	População de Espanha, Espanha, não descrito no texto; FIM: Feminino/Masculino.	-	-	-

SMR, Standardized Mortality Rate; RIA, Radioimunoensaio; RIMA, Imunoquímico; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; OE, Mortalidade Observada/Espanhada; IC, Intervalo de Confiança; * - não descrito no texto; FIM: Feminino/Masculino. * 1 mU/L a 2 ng/mL, ** 1 ng/mL a 1 µg/L, CTE, cirurgia transfenotípica e CTC, cirurgia transcatenária

REFERÊNCIAS

1. 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. *Arch Endocrinol Metab.* 2011;55(2):91-105.
2. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Muhad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-51
3. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: An epidemiological study. *J Endocrinol Investig.* 1993;16(3):181-7.
4. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769-75.
5. Hoskuldsdottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary.* 2015;18:803-807.
6. 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;95(7):3141-8.
7. Bastos RV, Silva CM, Tagliarini JV, Zanini MA, Romero FR, Boguszewski CL, Nunes VS. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal surgery in the treatment of pituitary tumors: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(5):411-9.
8. 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;94(5):1509-17.
9. 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;10(4):243-8.

10. 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;18(4):500-8.
11. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2730-4.
12. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102-52.
13. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: A metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):61-7.
14. Bogazzi F, Colao A, Rossi G, Lombardi M, Urbani C, Sardella C, et al. Comparison of the effects of primary somatostatin analogue therapy and pituitary adenectomy on survival in patients with acromegaly: A retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(3):367-76.
15. Carlsen SM, Svartberg J, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Skeie S, et al. 2011. Six-month preoperative octreotide treatment in unselected, de novo patients with acromegaly: effect on biochemistry, tumour volume, and postoperative cure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):736-43.
16. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(2):89-95.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativo sobre fatores de risco e prognóstico - Brasília:Ministério da Saúde. 2014. 132 p. : il. Disponível em

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf

18. Boice-Monson Method. Rothman and Greenland Example default data also from Rothman/Greenland. (<http://web1.sph.emory.edu/cdckms/exact-midP-SMR.html>). In: Modern Epidemiology, 2nd Edition. 1998.
19. Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org
20. Shimatsu A, Yokog Y, Sa S, Shimizu N. Long-term survival and cardiovascular complications in patients with acromegaly and pituitary gigantism. 1998;55-7.
21. Vandeva S, Yaneva M, Auriemma RS, Pivonello R, Nachev E, Kalinov K, et al. Long-term treatment with somatostatin analogs in acromegaly increases life expectancy. A comparative study in Bulgaria and campania (Italy). Endocr Rev Meet Abstr. 2011;32(3).
22. Malchiodi E, Arosio M, Borraccino A, Reimondo G, Zaggia B, Montefusco L, Colao AM, Terzolo M. Epidemiology of acromegaly in Italy. Endocr Abstr. 2010;22:P 620.
23. Colao A, Vandeva S, Pivonello R, Grasso LFS, Nachev E, Auriemma RS, et al. Could different treatment approaches in acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy). Eur J Endocrinol. 2014;171(2):263-73.
24. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: An Italian survey. Eur J Endocrinol. 2012;167(2):189-98.
25. Kaplan FJ, Levitt NS, De Villiers JC, Soule SG. Acromegaly in the developing world--a 20-year teaching hospital experience. Br J Neurosurg. 2001;15(1):22-7.
26. Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá 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;151(4):439-46.
27. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1613-7.
 28. Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, et al. Mortality in Acromegaly - A Twenty-Year Follow-up Study. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Jun;23(6):469-80.
 29. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4216-23.
 30. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4081-6.
 31. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal Microsurgery for Growth Hormone- Secreting Pituitary Adenomas: Initial Outcome and Long-Term Results. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3411-8.
 32. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of Acromegaly in the Newcastle Region. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980;12(1):71-9.
 33. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Eguchi K, Iida K, Uozumi T, et al. Mortality in 154 surgically treated patients with acromegaly - A 10-year follow-up survey. *Endocrine Journal*. 2003;50: 163-72.
 34. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. Does treatment of acromegaly affect life expectancy? *Metabolism*. 1995;44(1):1-5.

35. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(1):86-91.
36. Bengtsson B, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and Long-term Survival in Acromegaly. *Acta Med Scand*. 1988;223:327-35.
37. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel - The Belgian registry on acromegaly: A survey of the "real-life" outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):399-409.
38. Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, Van Thiel SW, Schutte PJ, Van Dulken H, et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: Predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2789-96.
39. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors Influencing Mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):667-74.
40. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, Espinosa De Los Monteros AL, Sosa E, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4438-46.
41. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26(4):481-512.
42. Swearingen B, Barker FG II, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 3419-26.
43. Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, Seiler R, Diem P, Christ ER. Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochir*. 2005;147(3):243-51.
44. Wright AD, Hill DM, Lowy CFT. Mortality in acromegaly. *Q J Med*. 1970;39(153):1-16.
45. Wu TE, Lin HD, Lu RA, Wang ML, Chen RL, Chen HS. The role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in the mortality of patients with

acromegaly after trans-sphenoidal surgery. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(6):411-5.

46. Öberg K, Lamberts SWJ. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: Past, present and future. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(12):R551-66.
47. Casagrande A, Czepielewski MA. Growth hormone (GH) and IGF-I assays: methodological aspects and its implications in acromegaly diagnosis and follow-up. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Jun;51(4):511-9..

APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias de busca

PUBMED

1 "Acromegaly"[Mesh] OR (Somatotropin Hypersecretion Syndrome (Acromegaly)) OR (Hypersecretion Syndrome, Somatotropin (Acromegaly)) OR (Hypersecretion Syndromes, Somatotropin (Acromegaly)) OR (Somatotropin Hypersecretion Syndromes (Acromegaly)) OR (Syndrome, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)) OR (Syndromes, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)) OR (Inappropriate GH Secretion Syndrome (Acromegaly)) OR (Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome (Acromegaly)) OR "Gigantism"[Mesh] OR (Pituitary Gigantism) OR (Gigantism, Pituitary) OR "Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma"[Mesh] OR (GH-Secreting Pituitary Adenoma) OR (GH Secreting Pituitary Adenoma) OR (GH-Secreting Pituitary Adenomas) OR (Pituitary Adenomas, GH-Secreting) OR (Pituitary Adenoma, GH-Secreting) OR (Pituitary Adenoma, GH Secreting) OR (Pituitary Growth Hormone-Secreting Adenoma) OR (Pituitary Growth Hormone Secreting Adenoma) OR (Somatotroph Adenoma) OR (Adenoma, Somatotroph) OR (Adenomas, Somatotroph) OR (Somatotroph Adenomas) OR (Acromegaly Due To Pituitary Adenoma) OR (Pituitary Adenoma, Growth Hormone-Secreting) OR (Pituitary Adenoma, Growth Hormone Secreting) OR (Somatotrophinoma, Familial) OR (Isolated Familial Somatotrophinoma) OR (Somatotrophinoma, Familial Isolated) OR (Growth Hormone Tumor*)

#2 "Mortality"[Mesh] OR (Mortalities) OR (Case Fatality Rate) OR (Case Fatality Rates) OR (Rate, Case Fatality) OR (Rates, Case Fatality) OR (Mortality, Excess) OR (Mortality, Excess) OR (Excess Mortalities) OR (Mortalities, Excess) OR (Excess Mortality) OR (Decline, Mortality) OR (Declines, Mortality) OR (Mortality Declines) OR (Mortality Decline) OR (Mortality Determinants) OR (Determinant, Mortality) OR (Mortality Determinant) OR (Determinants, Mortality) OR (Mortality, Differential) OR (Differential Mortalities) OR (Mortalities, Differential) OR (Differential Mortality) OR (Age-Specific Death Rate) OR (Age-Specific Death Rates) OR (Death Rate, Age-Specific) OR (Death Rates, Age-Specific) OR (Rate, Age-Specific Death) OR (Rates, Age-Specific Death) OR (Age Specific Death Rate) OR (Death Rate) OR (Death Rates) OR (Rate, Death) OR (Rates, Death) OR (Mortality Rate) OR (Mortality Rates) OR (Rate, Mortality) OR (Rate, Mortality) OR "Cause of Death"[Mesh] OR (Causes of Death) OR (Death Cause) OR (Death Causes) OR "mortality"[Subheading] OR (survival) OR (death rate)

#1 AND #2

EMBASE

#1 'acromegaly'/exp OR 'acromegalia' OR 'acromegalism' OR 'akromegalia' OR 'megalakria'

#2 'gigantism'/exp OR 'giant man' OR 'hypersomatotrophy' OR 'man, giant'

#3 'growth hormone secreting adenoma'/exp OR 'GH producing adenoma' OR 'GH producing adenomas' OR 'GH producing pituitary adenoma' OR 'GH producing pituitary adenomas' OR 'GH producing pituitary tumor' OR 'GH producing pituitary tumors' OR 'GH producing pituitary tumour' OR 'GH producing pituitary tumours' OR 'GH producing tumor' OR 'GH producing tumors' OR 'GH producing tumour' OR 'GH producing tumours' OR 'GH secreting adenoma' OR 'GH secreting adenomas' OR 'GH secreting pituitary adenoma' OR 'GH secreting pituitary adenomas' OR 'GH secreting pituitary tumor' OR 'GH secreting pituitary tumors' OR 'GH secreting pituitary tumour' OR 'GH secreting pituitary tumours' OR 'GH secreting tumor' OR 'GH secreting tumors' OR 'GH secreting tumour' OR 'GH secreting tumours' OR 'growth hormone-secreting pituitary adenoma' OR 'growth hormone producing adenoma' OR 'growth hormone producing adenomas' OR 'growth hormone producing pituitary adenoma' OR 'growth hormone producing pituitary adenomas' OR 'growth hormone producing pituitary tumor' OR 'growth hormone producing pituitary tumors' OR 'growth hormone producing

pituitary tumour' OR 'growth hormone producing pituitary tumours' OR 'growth hormone producing tumor' OR 'growth hormone producing tumors' OR 'growth hormone secreting adenomas' OR 'growth hormone secreting pituitary adenoma' OR 'growth hormone secreting pituitary adenomas' OR 'growth hormone secreting pituitary tumor' OR 'growth hormone secreting pituitary tumors' OR 'growth hormone secreting pituitary tumour' OR 'growth hormone secreting pituitary tumours' OR 'growth hormone secreting tumor' OR 'growth hormone secreting tumors' OR 'growth hormone secreting tumour' OR 'growth hormone secreting tumours' OR 'somatotroph adenoma' OR 'somatotroph adenomas' OR 'somatotropinoma' OR 'somatotropinomas' OR Growth Hormone Tumor*

4 'Mortality'/exp OR 'death rate' OR 'death rate model' OR 'excess mortality' OR 'hospital mortality' OR 'mortality model' OR 'mortality rate' OR 'mortality risk' OR 'rate, mortality' OR 'risk, mortality'

#5 'Cardiovascular Mortality'/exp

#6 'Cancer Mortality'/exp OR 'cancer death' OR 'mortality, cancer'

#7 'Standardized Mortality Ratio'/exp OR 'SMR (standardised mortality ratio)' OR 'SMR (standardized mortality ratio)' OR 'SMRs (standardised mortality ratios)' OR 'SMRs (standardized mortality ratios)' OR 'standardised mortality ratio' OR 'standardised mortality ratios' OR 'standardized mortality ratios'

#8 'cause of death'/exp OR 'cause, death' OR 'death cause' OR 'deathcause' OR 'mortality cause'

#1 OR #2 OR #3 = #9

#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 = #10

#9 AND #10 = #11

BVS (BIBLIOTECA VIRTUAL DA SAÚDE)

MH:"Acromegalia" OR (Síndrome da Secreção Inadequada de Hormônio de Crescimento (Acromegalia)) OR (Síndrome da Hipersecreção de Somatotropina (Acromegalia)) OR MH:C05.116.132.082 OR MH:C10.228.140.617.738.250.100 OR MH:C19.700.355.179 OR MH:"Gigantismo" OR MH:C05.116.099.492 OR MH:C05.116.132.479 OR MH:C19.700.355.528 OR MH:"Adenoma Hipofisário Secreção de Hormônio do Crescimento" OR (Adenoma Hipofisário Produtor de Hormônio do Crescimento) OR (Adenoma Hipofisário Secreção de GH) OR (Adenoma Hipofisário Produtor de GH) OR (Adenoma Pituitário Secreção de GH) OR (Adenoma Pituitário Produtor de GH) OR (Adenoma Pituitário Secreção de Hormônio do Crescimento) OR (Adenoma Pituitário Produtor de Hormônio do Crescimento) OR (Adenoma Somatotrofo) OR (Adenoma Somatotrófico) OR MH:C04.557.470.035.415\$ OR MH:C04.588.322.609.292\$ OR MH:C10.228.140.617.738.675.299\$ OR MH:C19.344.609.292\$ OR MH:C19.700.734.292\$

MH:"Mortalidade" OR (/Morte) OR (/Sobrevivência) OR MH:Q55.010.020\$ OR MH:"Indicadores de Morbimortalidade" OR (Indicadores de Morbi-Mortalidade) OR (Morbimortalidade) OR (Morbimortalidades) OR MH:SP5.006.067.233\$ OR MH:"Mortalidade" OR (Coeficiente de Mortalidade) OR (Estatísticas de Mortalidade) OR (Índice de Mortalidade) OR (Taxa de Mortalidade) OR (Razão de Mortalidade Proporcional) OR MH:E05.318.308.985.550\$ OR MH:L01.280.975.550\$ OR MH:N01.224.935.698\$ OR MH:N06.850.505.400.975.550\$ OR MH:N06.850.520.308.985.550\$ OR MH:SP3.076.187.173\$ OR MH:SP4.011.127.413.639.905\$ OR MH:SP4.046.452.713\$ OR MH:SP5.006.052.168.154\$

Apêndice 2 - Formulário para extração de dados

Sobrenome Primeiro Autor	Ano

Elegibilidade

Tipo de estudo?	O diagnóstico de Acromegalia foi bem definido?	A mortalidade foi expressa em SMR ou O/E?	A SMR foi avaliada por sub-grupo? Qual?

Estudo incluído?
Se foi excluído, por quê?

Participantes	
Tamanho da amostra	
Idade (média, desvio padrão)	
Sexo (número e %)	
Principais complicações crônicas	
Tratamento	
Critério de Cura	
População de base para comparação	

Características do estudo	
	Detalhes
Multicêntrico / centro único	
Países	
Critérios de inclusão e exclusão	
Número de participantes com acromegalia	
Perdas	
Tempo de seguimento	

Extração de Dados

Desfecho	Mortalidade			
	SMR	O/E	IC (95%)	P, outras observações
Mortalidade geral dos acromegálicos				
GH + IGF-1 curado GH + IGF-1 não curado				
GH randômico < 5 mg/mL GH randômico > 5 mg/mL				
GH randômico < 2,5 mg/mL GH randômico > 2,5 mg/mL				
IGF-1 normal IGF-1 elevado				
Causas de morte				
Radioterapia Não radioterapia				