



ACROMEGALIA: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE E TRATAMENTO

ACROMEGALY: THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT

Kelly Leticia Santana dos Santos¹, Jannaina Ferreira de Mello Vasco²

Resumo

A acromegalia é uma doença hormonal crônica, progressiva e rara que se caracteriza pelo excesso de produção do hormônio do crescimento GH (Growth Hormone) em conjunto com uma proteína semelhante a insulina tipo 1 IGF-1, essa proteína é produzida principalmente no fígado em resposta à estimulação do GH após a maturidade óssea. Em vista disso o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para evitar maiores complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Com o objetivo de divulgar quais os principais sinais e sintomas clínicos e laboratoriais para se diagnosticar de maneira rápida e fidedigna a acromegalia, foi realizado um estudo baseado em análises atualizadas sobre a doença, destacando a importância do diagnóstico precoce e as opções de tratamento disponíveis. Para isso, foi realizada uma estratégia de busca utilizando as plataformas Scielo, Pubmed, Lilacs, Google Acadêmico e revistas eletrônicas especializadas, dos últimos 10 anos, em português e inglês. Essa pesquisa, sobre a doença e contribuição das bases de conhecimentos para a disseminação sobre a acromegalia. Foram apresentados nesse estudo métodos de diagnóstico, avaliação clínica, dosagem dos níveis de GH e exames de imagem. Abordando as opções terapêuticas como cirurgia, radioterapia e o uso de medicamentos. Na pesquisa apresentada discutiu-se as principais conclusões e evidências científicas relacionadas ao diagnóstico precoce e ao tratamento da acromegalia. Além disso, foram abordadas as limitações dos estudos e as lacunas de conhecimento que ainda necessitam ser preenchidas. Portanto, o aumento da conscientização sobre a acromegalia entre profissionais de saúde e a população geral é essencial para promover o diagnóstico precoce e garantir um adequado suporte aos pacientes, visando minimizar os impactos físicos e psicossociais da doença.

Palavras-chave: Acromegalia. Adenoma hipofisário. Insulina. Glândula pituitária. Hormônio do crescimento.

Abstract

Acromegaly is a rare, progressive, and chronic hormonal disease characterized by excess production of the growth hormone GH in conjunction with a type 1 insulin-like protein IGF-1, after bone maturity. Early diagnosis and appropriate treatment are key to avoiding further complications and improving patients' quality of life. With the aim of publicizing and signaling the magnitude of a possible clinical suspicion of acromegaly and how to diagnose it, a study was carried out offering an updated version of the disease, highlighting the importance of early diagnosis and the treatment options available. Diagnostic methods, clinical evaluation, GH levels and imaging tests were presented in this study. Therapeutic options such as surgery, radiotherapy and the use of medication were also discussed. The research presented discussed the main conclusions and scientific evidence related to the early diagnosis and treatment of acromegaly. In addition, the limitations of the studies and the gaps in knowledge that still need to be filled were addressed. A search strategy was used for this research on the Scielo, Pubmed, Lilacs, Google Scholar platforms and specialized electronic journals, allowing relevant information to be obtained for the construction of the study, through scientific articles published in the last decade, and on the disease and contributing to the dissemination of knowledge about the pathology. In short, raising awareness of acromegaly among health professionals and the general population is essential to promote early diagnosis and ensure adequate support for patients to minimize the physical and psychosocial impacts of the disease.

Keywords: Acromegaly. Early diagnosis. Treatment. Growth hormone. Insulin-like growth factor.

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); kelly.santos@lanac.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR) Endereço para correspondência: jannaina.vasco@utp.br



1 Introdução

A Acromegalia é uma doença sistêmica, e crônica caracterizada pela hipersecreção do hormônio do crescimento (GH-growth hormone), em conjunto com o fator semelhante à insulina (IGF-1-insulin-like growth factor type 1), resultando em uma série de alterações físicas e metabólicas, impactando de forma considerável a qualidade de vida dos indivíduos afetados. As causas da acromegalia estão relacionadas, na grande maioria dos casos, aos adenomas hipofisários. Esses tumores secretam de forma descontrolada o hormônio GH, resultando no aumento dos níveis dele no organismo. O seu aumento pode afetar diversas funções do corpo por exemplo, a hipertrofia muscular induzida pelo GH pode resultar em complicações cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca. Essas alterações também podem causar parestesia, sensações anormais como formigamento dormência, devido ao comprometimento dos nervos periféricos. Além disso a acromegalia pode estar associada à hiperidrose, que se manifesta como um aumento de sudorese, como observado em alguns pacientes, de maneira variada os sintomas da acromegalia podem incluir o aumento de extremidades dos tecidos, complicações metabólicas, distúrbio musculoesquelético, crescimento das mãos, pés, orelhas, cefaleia, letargia, hiperidrose, apneia obstrutiva do sono, distúrbios visuais, parestesia, dentre outros (LEONART et al., 2018 BOLANOWSKI et al.,2020; YAMAMOTO et al., 2022).

A prevalência dos diagnósticos é realizada entre 40 e 50 anos, devido as manifestações clínicas tardias, muitas vezes a doença somente é descoberta anos após a manifestação do primeiro sintoma, não havendo diferenças significativas na predominância entre homens e mulheres. O diagnóstico da acromegalia é baseado em uma abordagem multidisciplinar, envolvendo avaliação clínica dos sintomas, dosagem dos níveis de hormônio do crescimento (GH) e exames de imagem para localização e avaliação do adenoma hipofisário, que é a causa mais comum da acromegalia, o diagnóstico precoce ainda é um desafio, dado a escassez de conhecimento e conseqüentemente, ausência de suspeita clínica. Estudos epidemiológicos realizados na Europa têm revelado uma prevalência de 40-70 casos por milhão de habitantes e uma incidência anual de 3-4 casos por milhão de habitantes. Como não há estudos específicos sobre a população brasileira, podemos estimar com base nas pesquisas europeias, que aproximadamente 650 novos casos de acromegalia sejam diagnosticados anualmente no Brasil. Quanto a etnia, não há relatos consistentes sobre diferenças na incidência de acromegalia (BRAY et al., 2022; AKIROV et al., 2021; GADELHA et al., 2013).

Segundo MASSING (2022), o tratamento da acromegalia tem como objetivo normalizar os níveis de GH e reduzir o tamanho do adenoma hipofisário. Tendo como opções terapêuticas a cirurgia para remoção do tumor, a radioterapia e o uso de medicamentos que inibem a produção de GH ou bloqueiam seus efeitos. A escolha do tratamento depende das características do tumor e das condições clínicas de cada paciente.

Com o objetivo de assolar o tempo de diagnóstico, proporcionando tratamento adequado e maior qualidade de vida aos pacientes acromegálicos, faz-se necessário conhecimento dessa doença rara, pouco mencionada e difundida no meio médico científico.



2 Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, que consiste em um método de pesquisa dividido em seis fases: definição e estruturação da pergunta de maneira que a busca das palavras que serão utilizadas seja norteadora para a pesquisa, busca na literatura, coleta de dados, avaliação dos estudos incluídos na revisão, interpretação dos resultados e a síntese dos conhecimentos apresentados.

O presente estudo baseou-se em uma revisão bibliográfica na qual os artigos foram obtidos e selecionados por meio de busca nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Scielo, Pubmed, LILACS e revistas eletrônicas. Os descritores foram estabelecidos com o auxílio da plataforma de padronização da linguagem de artigos científicos, o DeCS -Descritores em Ciências da Saúde. Os termos definidos para busca foram: Acromegalia, Adenoma hipofisário, Insulina, Glândula pituitária, Hormônio do crescimento. A pesquisa dos artigos foi realizada utilizando-se os operadores booleanos: “Acromegalia” OR “Tratamento”, com os descritores selecionados ocorrendo no título do texto, nas seguintes LILACS e Pubmed. Na base de dados do Google acadêmico, Scielo e revistas eletrônicas foi realizada a busca com o descritor “Adenoma + Glândula pituitária” OR “Insulina”. Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos foram artigos publicados em português e inglês disponíveis nas bases de dados escolhidas, no período 2013 a 2023. Optou-se por excluir da pesquisa artigos que não se referem de forma direta ao tema abordado ou que não encontravam os artigos disponíveis nas bases de dados.

Discussão

3.1 Fisiologia do Eixo Somatotrófico

Durante o desenvolvimento da adenohipófise, ocorre uma diferenciação das células pluripotentes mamossomatotróficas, que incluem os présomatotrofos, somatotrofos e células mamossomatotróficas. Essas células desempenham uma função fundamental na regulação hormonal e no crescimento saudável do organismo como um todo. Isso ocorre porque o hormônio do crescimento (GH) desempenha um papel crucial nesse processo, estimulando o crescimento e a regeneração celular em vários tecidos do corpo (VILAR, 2021).

Diversos fatores de transcrição encontram-se comprometidos, porém o PROP1 e o POU1F1 (do inglês, pituitary specific POU class homeodomain transcription factor 1), fazem parte do processo de citodiferenciação, atividade hormonal, proliferação celular, com eventual regulação pelos receptores estrogênicos. Responsável pela regulação hormonal, dois peptídeos hipotalâmicos executores: o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), que ativa a secreção do hormônio pela hipófise anterior, e a somatostatina (SST), que impede tal secreção. O GHRH age em receptores de membrana ligados à proteína G estimulatória, ativa o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), eleva a adenilato ciclase, intensifica o influxo de cálcio intracelular, atua e mantém a função trófica dos somatotrofos, além de estimular a transcrição do gene do GH e sua secreção (OLDFIELD et al., 2016).



A Ghrelina é um hormônio natural produzido no trato gastrointestinal que atua como um secretagogo do hormônio do crescimento (GH). Ela exerce sua função principalmente no hipotálamo, onde interage com seu receptor específico, chamado receptor tipo Ia (GHSRIa), em sinergia com o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), para induzir a secreção de GH. A liberação de GH é definida por pulsos episódios, alternando com mínima secreção basal, definida por sexo, idade, neurotransmissores, exercício, nutrientes específicos e estresse. Em indivíduos saudáveis, o GH é medido através de ensaios padrão e geralmente seus níveis são indetectáveis ($<0,2 \mu\text{g}/\ell$ durante grande parte do dia) (VILAR, 2021).

De acordo com Junnila (2013), a cada 24 horas há aproximadamente 10 pulsos intermitentes de GH, com valores que chegam a $30 \mu\text{g}/\ell$ (ng/ml), regularmente a noite, em casos de acromegalia esses picos são superponíveis, e os pulsos possui uma frequência e amplitude elevadas comparadas a indivíduos saudáveis (figura 1).

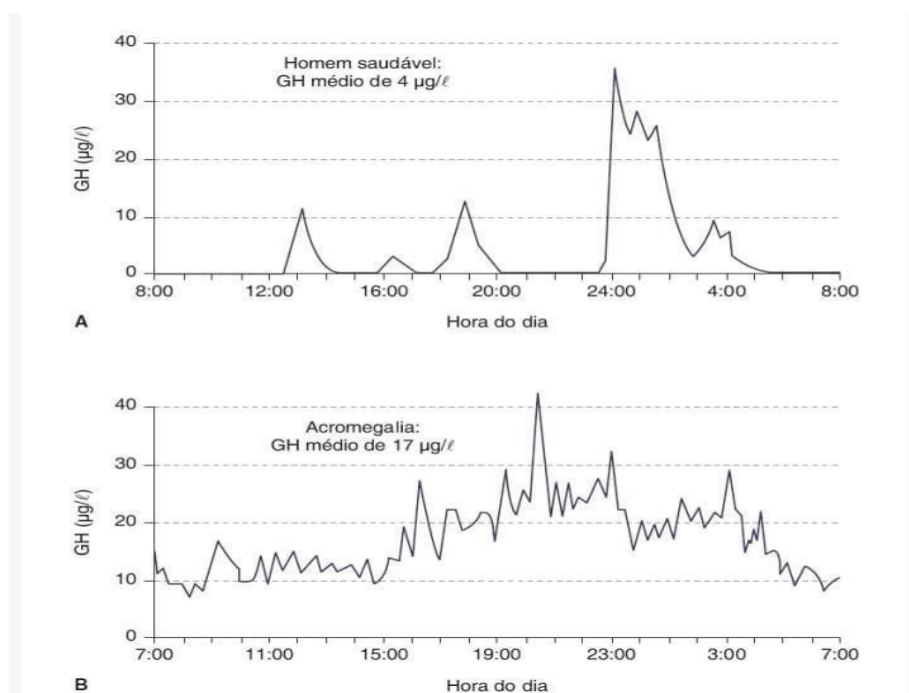


Figura 1 - Pulsatilidade do hormônio do crescimento (GH) em 24 horas, indivíduo saudável (A), e indivíduo com acromegalia (B). Nota-se maior amplitude e frequência de GH em pacientes com acromegalia.

Fonte: VILAR., et al., p.162, 2021.

3.1.2 Manifestação Clínica da Acromegalia

A falta de diagnóstico precoce da acromegalia pode levar a complicações graves, pois os sinais e sintomas da doença progridem gradualmente ao longo do tempo. Essa progressão pode resultar em sintomas neurológicos, como cefaleia, hipopituitarismo e distúrbios visuais, devido à compressão do tumor sobre as estruturas adjacentes. Esses sintomas são comuns em casos de adenomas hipofisários (RIBEIRO, 2014).



Sendo assim, denota-se os dedos, pés e mãos um aumento de tamanho, manifestam uma aparência de “salsicha” (figura 2. A, B), o crescimento desses membros, faz com que anéis, luvas e sapatos fiquem apertado, obrigando o indivíduo a usar tamanhos maiores, dessa forma muitos pacientes referem esse fato ao sobrepeso. A face acromegalóide (figura 3) é outro ponto muito característico da doença, ou seja, proeminência frontal (protrusão acentuada das sobrancelhas), nariz alargado, orelhas grandes, prognatismo (protrusão da mandíbula), macroglossias, espessamento dos lábios, hiperidrose, afastamento dentário por hiperplasia gengival, hipertrofia da língua e das glândulas submaxilares, hipertelorismo e edema palpebral, síndrome do túnel do carpo e osteoartrite (VILAR et al., 2017). Radiograficamente é capaz de observar um espessamento da abóbada craniana e protuberâncias, principalmente os seios frontais sofrem pneumatização em conjunto com a hipertrofia laríngea, justifica por que a voz na acromegalia propende a se tornar mais profunda e com ressonância sonora (CHANSON, 2009).

Além das citadas, o excesso de GH resulta em outras complicações que também fazem do quadro clínico dessa patologia, a exemplos dos distúrbios cardiovasculares, endócrinos, respiratórios, metabólicos e neoplásicos. O aumento das extremidades acontece em praticamente 100% dos casos, porém esse sintoma é relatado como queixa, na consulta inicial, em apenas 10% dos casos. A acromegalia pode causar dor nas articulações, conhecida como artralgia, em cerca de 70% dos casos devido à sobrecarga de peso em joelhos, quadril e coluna. Alguns sinais precoces e comuns, acometendo em até 65% dos indivíduos, são espessamento da pele, oleosidade e hiperidrose com odor desagradável. Devido a esses sintomas serem sugestivos de outras patologias, torna-se mais difícil o diagnóstico precoce, mascarando a acromegalia e trazendo uma má qualidade de vida para o indivíduo acromegálico, retardando o verdadeiro diagnóstico (JUNNILA et al., 2013).



Figura 2 A. Comparativo entre um pé de um indivíduo sem problemas de saúde à esquerda e o pé de uma pessoa com acromegalia à direita.

Figura 2 B. Comparativo entre uma mão de um indivíduo saudável à esquerda e a mão de uma pessoa com acromegalia à direita.

Fonte: MASSING et al., p. 2, 2022.

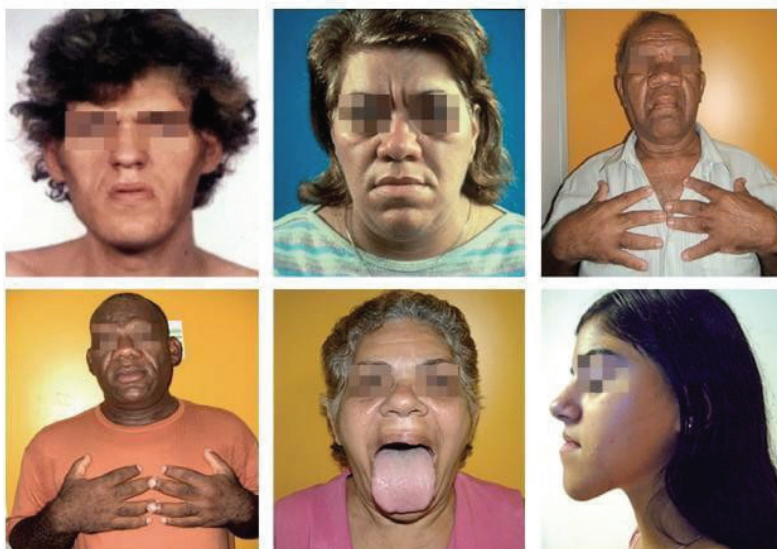


Figura 3- Modificações clássicas da acromegalia, caracterizadas pela proeminência frontal, alargamento do nariz, aumento dos arcos zigomáticos, pragmatismo além das mãos grandes e largas e macroglossia.

Fonte: VILAR et al., p.167, 2021.

Diagnóstico da Acromegalia

O diagnóstico da acromegalia é determinado pela avaliação clínica completa no qual inclui o histórico médico, exames físicos e resultados laboratoriais, destacando o GH basal e o IGF-1. O GH basal, embora não seja definitivo na diferenciação de pacientes normais e portadores da acromegalia, podendo indicar a presença da doença em valores acima de 50 ng/ml são (GADELHA et al., 2020).

No entanto, esse exame isoladamente não é suficiente para confirmar o diagnóstico, já o IGF-1 sérico também conhecido como somatomedina C, é considerado um dos testes mais importantes no diagnóstico da acromegalia, devido a suas concentrações plasmáticas constantes em comparação com a variabilidade do GH. Onde única determinação basal é suficiente, sem necessidade de estímulos ou supressões. Entretanto é importante ressaltar que o IGF-1 pode sofrer variações devido a fatores, como condições clínicas, idade e sexo (MELMED et al., 2019).

O teste de sobrecarga de glicose com determinação de GH é considerado o exame mais confiável para avaliar a resposta do GH à glicose oral. Em individuais normais, os níveis plasmáticos de GH são menores que 2 mcg/l (4 ng/ml), já em pacientes com a patologia, o GH sérico não diminui e a secreção do GH é reduzida em aproximadamente 85-90%, o que resulta em uma elevação paradoxal de 10 a 15% após a administração da glicose. É importante ressaltar que pacientes com diabetes já diagnosticados não devem realizar o teste de carga de glicose se os níveis de glicose no sangue estiverem acima de 140 mg/dl, pois espera-se uma supressão completa do GH com uma hiperglicemia dessa extensão (JUNNILA et al., 2013).



Além dos exames hormonais mencionados, outras dosagens como cortisol, hormônio estimulador da tireoide, hormônios luteinizantes e homônimo, folículo-estimulante, estradiol e testosterona também podem ser realizadas para uma avaliação mais ampla, achados bioquímicos como hiperglicemia, hipertrigliceridemia, níveis elevados de ácidos graxos livres no plasma, elevação de fosfatemia e hipercalcúria, também pode ser observado em pacientes acromélicos. Outro exame que pode ser utilizado é a dosagem do GH no líquido cefalorraquidiano, que pode ser aplicado como um índice de expansão supra selar do tumor (PEREIRA et al., 2015). Já os exames de imagem utilizados para o diagnóstico de localização e extensão da acromegalia incluem a ressonância magnética ou tomografia axial computadorizada de hipófise, que permite a visualização do tamanho, características e extensão do tumor em relação às estruturas vizinhas. Ademais, a tomografia computadorizada toracoabdominal é realizada para analisar o pulmão e o pâncreas, a fim de identificar a presença de tumores ectópicos secretores do hormônio liberador do crescimento (GHRH). Em casos de suspeita e comprometimento do quiasma óptico devido a macroedemas os exames indicados são a capimetria e perimetria. A endoscopia digestiva, especialmente a colonoscopia, é recomendada em casos de suspeita de tumor, sendo realizada dentro de um ano após o diagnóstico estabelecido de acromegalia, principalmente em pacientes com outros fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de cólon ou com mais de 50 anos. Por fim, a ultrassonografia de fígado e vias biliares é indicada para pacientes que estão planejando o tratamento clínico com octreotida, devido à possibilidade de cálculos biliares (GADELHA et al., 2020).

Tratamento da Acromegalia

O tratamento neurocirúrgico é a primeira escolha quando a presença do tumor é confirmada, pois oferece a possibilidade de cura, especialmente para tumores de evolução lenta e que apresenta importantes distúrbios visuais denominado como macroadenoma e microadenomas identificados como um tumor com o diâmetro de 10mm na região selar. Isso se deve à alta taxa de sucesso na remoção completa do tumor. A cirurgia pode ser feita através de abordagens transesfenoidal ou, em casos raros, transcraniana (DANTAS, 2017).

Nos casos de tumores invasivos a grandes, mesmo não havendo perspectiva curativa, com grande retirada de tecido tumoral, definida como debulking, pode proporcionar maiores benefícios, como analisado neste estudo que o alcance do controle hormonal é significativo em conjunto com o tratamento farmacológico, em comparação a apenas o tratamento medicamentoso (BORGES et al., 2021).

Complementarmente ao tratamento de segunda linha é incorporado o uso dos fármacos indicados em casos de cura pós-cirúrgico, e também da contraindicados cirúrgica. Entre eles é utilizado os análogos de somatostatina, agonistas dopaminérgicos e antagonistas do receptor GH. Radioterapia por fim em terceira linha de tratamento, dispõe-se, embora raramente usada por seus vários efeitos adversos (ADIGUN, 2021).



Conforme o autor citado acima, a acromegalia é uma doença complexa e associada com complicações metabólicas, cardiovasculares e distúrbios do sono, impactando na vida e um grau elevado de mortalidade para esse grupo, nota-se que ainda há poucos estudos limitando o conhecimento de complicações de cirurgia transesfenoidal, e nenhum aborda exclusivamente as complicações para a classe de acromegálicos.

Considerando que o tratamento de escolha para esses casos é cirúrgico, existe a necessidade para esclarecimento dessas ocorrências, visando um melhor tratamento e conduta diferenciada para a população acometida por essa patologia referindo-se no cuidado pós-operatório (ZHR et al., 2018).

Conclusão

Pode-se constatar nesta revisão de literatura, que houve significativos avanços na área do diagnóstico da acromegalia, tendo uma melhor compreensão dessa condição e para o desenvolvimento e padronização de abordagens mais eficazes. A compreensão da identificação de biomarcadores específicos e aprimoramento de técnicas de imagem, tem auxiliado para que o diagnóstico tenha se tornado mais acessível, permitindo que a equipe multidisciplinar tenha uma intervenção médica oportuna. Mesmo com esses avanços, ainda há desafios a serem superados, como o diagnóstico precoce da doença e a melhoria da resposta ao tratamento. Essas descobertas científicas têm sido fundamentais para a melhora e qualidade de vida dos pacientes com acromegalia. No futuro, espera-se que a pesquisa continue a explorar e disseminar o conhecimento sobre essa condição, onde a detecção e os tratamentos podem ser aprimorados, aumentando a expectativa de cura e controle efetivo da doença.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus Pai por ter me concedido saúde e determinação para não desanimar durante todos os meus anos de estudo. Em muitos dias Ele foi meu consolo e me carregou em Seu colo. À minha orientadora Dra. Jannaína Ferreira de Mello Vasco, expresso com admiração e carinho meu mais profundo agradecimento por tudo que fez por mim, pelo suporte e dedicação na arte de ensinar. À Professora Luciana Nowacki por toda sua paciência e alegria ao corrigir minha pesquisa, encorajando-me de forma leve e essencial. A palavra mestre jamais fará justiça aos professores dedicados, aos quais, sem nominar, tenho eterna gratidão. Às minhas amigas Jéssica Bauer, Ana Flavia Dias, Amanda Mailan, Jéssica Rafaela Silva, Gabriely Messias e Beatriz Duck, minha eterna gratidão por todos esses anos de amizade, companheirismo e apoio, vocês sempre acreditaram no meu potencial e me fizeram acreditar também! Ao meu amado pai, Cláudio Ribeiro, por ser minha fortaleza e exemplo de fé e amor. Você nunca me abandonou e é tudo para mim. À minha madrastra, Salete Laux, por ser tão carinhosa e presente, por me ajudar e sempre me



incentivar, você tem todo o meu amor. Minha sogra, Elizabete Morandi, minha heroína, obrigada pelo apoio e incentivo nas horas difíceis de desânimo e cansaço. Agradeço o cuidado e amor demonstrados nos pequenos detalhes ao longo desses 4 anos de faculdade, como as marmitinhas que me enviava, fazendo-me sentir mais próxima da família mesmo estando longe. Você é minha referência e meu eterno exemplo. Ao meu sogro, Aroldo Martins, por me fazer entender que o futuro é construído com dedicação constante no presente. Esta pesquisa só foi realizada graças ao meu desejo de vê-lo bem e poder ajudá-lo através do conhecimento sobre sua patologia. Agradeço por acreditar em minha capacidade, sempre me encorajando a ir em frente. À minha cunhada, Gabrielle Morandi, minha irmã do coração, por entender minha ausência na vida da minha afilhada Bella, e ainda sim me fazer presente na vida dela, por sempre ter palavras de incentivo nos dias mais difíceis. Ao amor da minha vida, Kleber Morandi, sem você nada disso seria possível. Você é meu lar, meu abrigo. Obrigada por lutar minhas batalhas, por sua dedicação incansável à nossa família para que eu pudesse me dedicar aos estudos, eu te amo! E meu amor, nós conseguimos! Agradeço imensamente às minhas filhas, Giovanna e Alice, por sua paciência e compreensão durante todo o tempo em que me dediquei aos estudos superiores. Mesmo com a minha ausência, vocês estiveram sempre presentes, me apoiando e me incentivando a seguir em frente. Tudo o que faço é por vocês. E ao meu filho Luan, mesmo que a distância seja difícil, saiba que meu amor por você é constante, desde o dia em que você nasceu. Tudo o que conquisto é também por você. Às minhas queridas amigas que sempre estiveram ao meu lado, aconselhando-me e tornando meus dias mais leves mesmo em minha ausência, Tatiane Henrique, Débora Macedo e Priscilla Benemey, agradeço o amor e amizade. Vocês são verdadeiras bênçãos em minha vida, iluminando meus dias sombrios com arco-íris. À minha equipe de trabalho e professoras de estágio, Lara Helka e Priscila Aguiar, pelos puxões de orelha, por compartilharem seu conhecimento comigo, por tornarem meus dias mais leves, vocês foram essenciais para a minha formação e nenhum agradecimento escrito aqui conseguirá transmitir minha gratidão. Ao meu supervisor e amigo, Fábio Travaglia pelo incentivo e palavras de conforto nos momentos de desânimo, sempre disposto a me ajudar. Obrigada por estar presente nesse momento tão importante da minha vida. A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, meus sinceros agradecimentos.

Referências

- ADIGUN, O. O., NGUYEN, M., FOX, T. J., ANASTASOPOULOU, C. Acromegaly. *State Pearls*, 01-28, 2021.
- BOLANOWSKI., et al., Editorial: Health-Related Complications of Acromegaly. *FrontEndocrinol (Lausanne)*, 11: 496-498. 2020.
- BOLANOWSKI., et al. Acromegaly: Clinical Care in Central and Eastern Europe, Israel, and Kazakhstan. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13: 816426- 816430, 2022.
- BORGES, JHONATAN LUCAS FERREIRA J. L. F. CARDOSO, A. L. C, CARDOSO, S.J.G., DE SÁ SASTRE, G., DE OLIVEIRA, J. H. P., GUIMARÃES, A. B., & FRANCO, S. CL. Complicações pós-operatórias no tratamento cirúrgico da Acromegalia: uma revisão de literatura da última década. *Research, Society and Development*, v. 10, n.14, e240101421982-e240101421982, 2021.



CORDIDO, FERNANDO E COLS. Guia prático para o diagnóstico e tratamento da acromegalia. *Endocrinologia e Nutrição*, v. 60, 8, 457. e1-457. e15, 2013.

CHANSON P, SALENAVE S, KAMENICKY P, CAZABAT L, YOUNG J. Acromegaly. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. .23:555- 574, 2009.

COLAO, A. et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*, v. 5, p. 20, 2019.

CONCEPCIÓN., et al., Complicaciones cardiovasculares asociadas a la acromegalia. Estado del arte *Archivos de cardiología de Mexico*, 92(4), 513–521,2022.

DANTAS., Panorama do tratamento da acromegalia em centro terciário de referência do Distrito Federal: Desfechos clínicos, impacto orçamentário e acessibilidade à dispensação de medicamentos aplicando os sistemas de informações geográficas, 4-20, 2017.

GIUSTINA., et al., Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Dec;21(4):667-678. 2020 HONG, GREGORY K.; PAYNE,

SPENCER C.; JANE, JOHN A. JR. *Otolaryngologic Clinics of North America: Anatomy, Physiology, and Laboratory Evaluation of the Pituitary Gland*. Charlottesville, vol. 49, 21-32, 2016.

JUNNILA, RIIA K. E. O., BERRYMAN, D. E., MURREY, J. W., & KOPCHICK, J. J. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 9, n. 6, 366-376, 2013.

KYRIAKAKIS N, SEEJORE K, HANAFY A, MURRAY RD. Management of persistent acromegaly following primary therapy: The current landscape in the UK. *Endocrinol Diabetes Metab*, .3(3): e00158- e00166, 2020.

KATZNELSON L, LAWS ER JR, MELMED S, MOLITCH ME, MURAD MH, UTZ A, WASS JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov ;99 (11):3933-51 2014.

LEONART LP, FERREIRA VL, TONIN FS, FERNANDEZ-LLIMOS F, PONTAROLO R.

Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network MetaAnalysis. *Value Health*. 21(7): 874-880, 2018.

MOL, VIVIANE SOLDATI, DE ALMEIDA FONSECA, M. M., DA FONSECA, W. L. M. S. A multimorbidade como fator impactante no diagnóstico de Acromegalia: um relato de caso. *Cadernos UniFOA*, v. 13, n. 38, 101-107, 2018.

OLDFIELD, EDWARD H. E. H., JANE, J. A., THORNER, M. O., PLEDGER, C. L., SHEEHAN, J. P., & VANCE, M. LL. Correlation between GH and IGF-1 during treatment for acromegaly. *Journal of neurosurgery*, v. 126, n. 6, 1959-1966, 2016.

PEREIRA DESPAIGNE, OLGA LIDIA; PALAY DESPAIGNE, MARICELA SILVIA; RODRIGUEZ CASCARET, ARGENIS. Acromegalia: diagnóstico e tratamento. *MEDISAN*, Santiago de Cuba, v.19, n.3. 403-416, 2015.

PRETE, A., CORSELLO, S. M., & SALVATORI, R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 8 (3), 33-48, 2017.

RIBEIRO, B.B.; ROCHA, M.A.B.; ALMEIDA, G.A.E.; ROCHA, R.T.B. RIBEIRO. Macroadenoma Hipofisário: alterações campimétricas visuais. *Rev. bras. oftalmol.* Rio de Janeiro. v. 73, n. 2, 120-122. Abril 2014.

RODRIGUES DE O.; DAVID. E.; SIQUEIRA E. C. Análise das características da Acromegalia. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 23, n. 2,. e12054, 2023.

YAMAMOTO, M.; TAKAHASHI, Y. Genetic and Epigenetic Pathogenesis of Acromegaly. *Cancers (Basel)*, v. 14, n. 16, p. 3861, 2022.

MASSING N, et al., Acromegalia: relato de caso. *Brasília Med*. volume 5, 1-8; 2022.

VIEIRA., et al., Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 55, n. 2, 91–105, 2013.



VILAR., et al., Acromegaly: clinical features at diagnosis. Pituitary, Hyperpituitarism. Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied Health, Seventh Edition.22-32. 2017.

TSAI, W. H. et al. Acromegaly with initial negative oral glucose tolerance test: a case report. J Med Case Reports, v. 17, p. 333, 2023.

Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. Eur Endocrinol;14(2):57-61.sep. 2018.