DANIELA BARBOSA DA SILVA LOPES COELHO

COMORBIDADES CARDIOVASCULARES E METABÓLICAS DE PACIENTES COM ACROMEGALIA ACOMPANHADOS POR 10 ANOS

LINHA DE PESQUISA: NEUROENDOCRINOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEUROCIÊNCIAS

RECIFE
Setembro 2014

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e ciências do comportamento

DANIELA BARBOSA DA SILVA LOPES COELHO

COMORBIDADES CARDIOVASCULARES E METABÓLICAS DE PACIENTES COM ACROMEGALIA ACOMPANHADOS POR 10 ANOS

Dissertação aprovada pelo Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

ORIENTADOR: PROF. DR. LUCIO VILAR RABELO FILHO

RECIFE
Setembro 2014

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mõnica Uchôa, CRB4 1010

C672c Coelho, Daniela Barbosa da Silva Lopes.
Comorbidades cardiovasculares e metabólicas de pacientes com acromegalia acompanhados por 10 anos / Daniela Barbosa da Silva Lopes Coelho . – Recife: O autor, 2014.
57 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Lucio Vilar Rabelo Filho.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2014.
Inclui referências e anexos.

1. Acromegalia. 2. Doenças cardiovasculares. 3. Diabetes. I. Rabelo Filho, Lucio Vilar (Orientador). II. Título.

615.8 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2015-027)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO 157ª **DEFESA**

Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria
e Ciências do Comportamento

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA DANIELA BARBOSA DA SILVA LOPES COELHO

No dia 12 de setembro de 2014, às 09h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Murilo Duarte da Costa Lima, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria Universidade Federal de Pernambuco; Ruy Lyra da Silva Filho, Doutor Professor do Departamento de Endocrinologia da Universidade de Pernambuco e Lúcio Vilar Rabelo Filho, Doutor Professor do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Mestranda DANIELA BARBOSA DA SILVA LOPES COELHO sobre a sua Dissertação intitulada **"COMORBIDADES CARDIOVASCULARES E METABÓLICAS DE PACIENTES COM ACROMEGALIA ACOMPANHADOS POR 10 ANOS"**, orientada pelo Professor Dr. LUCIO VILAR RABELO FILHO. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima ----------

Prof. Dr. Ruy Lyra da Silva Filho ----------

Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho ----------

_____
Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima

_____
Prof. Dr. Ruy Lyra da Silva Filho

_____
Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho
Presidente da Banca Examinadora

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Silvio Romero Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Francisco Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Nicodemos Teles Pontes Filho

DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA

DIRETOR

Prof. José Francisco Albuquerque

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

COORDENADOR

Prof. Marcelo Moraes Valença

VICE-COORDENADORA

Profa. Sandra Lopes de Souza

CORPO DOCENTE

Profa. Ângela Amâncio dos Santos

Profa. Belmira Lara da S. A. da Costa

Prof. Everton Botelho Sougey

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Prof. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho

Prof. João Ricardo Mendes de Oliveira

Prof. Lucio Vilar Rabelo Filho

Prof. Luiz Ataide Junior

Prof. Marcelo Moraes Valença

Profa. Maria Lúcia de Bustamente Simas

Profa. Maria Lúcia Gurgel da Costa

Prof. Murilo Costa Lima

Prof. Otávio Gomes Lins

Prof. Othon Coelho Bastos Filho

Profa. Patrícia Maria Albuquerque de Farias

Profa. Pompéia Villachan Lyra

Prof. Raul Manhães de Castro

Profa. Sandra Lopes de Souza

Profa. Sílvia Regina de Arruda Moraes

À minha família, pelo apoio incondicional durante toda a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A minha filha Isabela, que me faz querer melhorar a cada dia, que veio alegrar e dar sentido à minha vida.

Ao meu marido, amigo, companheiro e grande incentivador, Felipe Marques, pelo apoio e amor incondicional.

Aos meus pais, Paulo Lopes Coelho e Taís Lopes Coelho, e ao meu irmão Bruno Lopes Coelho, que mesmo de longe incentivam e seguem os meus passos. São e serão sempre meu maior exemplo.

Aos meus amigos que contribuíram diretamente ou indiretamente para mais essa conquista.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Lucio Vilar Rabelo Filho, pela oportunidade, pela paciência e pelos ensinamentos.

Aos Professores que aceitaram o convite e participam deste momento: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença, Prof. Dr. Murilo Duarte Costa Lima, Prof. Dr. Ruy Lyra,

E, finalmente, agradeço a Deus, que me fez superar obstáculos, dificuldades e me dá sempre força para seguir em frente.

RESUMO

A acromegalia é uma doença crônica e insidiosa caracterizada pela secreção excessiva de hormônio do crescimento e somatomedina C. Sua detecção é feita seis a 10 anos após o surgimento dos primeiros sintomas, portanto é uma doença subdiagnosticada. A alta taxa de mortalidade desses pacientes, principalmente por doença cardiovascular em 60% dos casos, tem sido associada à doença não controlada, demonstrada pelos níveis elevados desses hormônios. Sendo assim, fatores de risco cardiovasculares tais como alteração do perfil glicídico e lipídico, diabetes e hipertensão devem ser amplamente abordados. Este estudo teve por objetivo caracterizar as alterações cardiovasculares e metabólicas atribuíveis à acromegalia antes e após tratamento cirúrgico e medicamentoso. Para tanto, procedeu-se a uma revisão integrativa sobre o tema, incluindo 29 artigos nacionais e internacionais, publicados entre 2007 e 2013 e disponíveis em texto integral nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, Scielo ou PubMed. Identificaram-se evidências que apontaram a necessidade de na prática clínica de atendimento a pacientes com acromegalia deve ser dedicada atenção aos distúrbios metabólicos e cardiovasculares, por serem fatores de risco para morte e por serem modificáveis pelo tratamento cirúrgico e medicamentoso. Buscou-se então comprovar essas evidências por meio de estudo em coorte, com seguimento por 10 anos, de 60 pacientes acromegálicos em atendimento no ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, entre 2000 e 2010. Foram avaliados os parâmetros metabólicos e cardiovasculares antes e decorridos 12 meses do início do tratamento registrados em prontuário. Constatou-se haver redução de todos os parâmetros avaliados, ao comparar as concentrações antes e após o tratamento e todas essas diferenças alcançaram diferença estatisticamente significante. Esse resultado permitiu concluir que o tratamento cirúrgico e medicamentoso da acromegalia, associado ao acompanhamento periódico do paciente acromegálico pode proporcionar redução da morbimortalidade da doença. Todavia é necessária alertar a população e treinar os profissionais de saúde para que o diagnóstico seja firmado mais precocemente, evitando o surgimento de complicações.

Palavras- Chaves: Acromegalia. Doenças cardiovasculares. Diabetes.

ABSTRACT

Acromegaly is a chronic and insidious disease characterized by excessive secretion of growth hormone and somatomedin C. Its detection is done six to 10 years after the onset of the first symptoms, so it is an underdiagnosed disease. The high mortality rate of these patients, due to cardiovascular disease in 60% of cases, has been associated with uncontrolled disease, demonstrated by elevated levels of these hormones. Therefore, cardiovascular risk factors such as alteration in glucose and lipid profile, diabetes and hypertension should be widely investigated. This study aimed to characterize the cardiovascular and metabolic changes secondary to acromegaly before and after surgical and medical treatment. By the way, we proceeded to an integrative review of the subject, including 29 national and international articles published between 2007 and 2013 available in full text in the databases of the Virtual Health Library, PubMed and SciELO. We identified evidences that pointed out that during clinical practice of care for patients with acromegaly and attention should be paid to metabolic and cardiovascular disorders once these are risk factors for death and can be modifiable by the surgical and medical treatment. Then, we tried to prove this evidence by a cohort, with a 10 years follow-up of 60 acromegalic patients at the Neuroendocrinology clinic in the Hospital das Clinicas, Federal University of Pernambuco, between 2000 and 2010. The metabolic and cardiovascular features were evaluated before and after 12 months from the beginning of the treatment, based on records in medical registry system. We found reduction in all the parameters evaluated, by comparing concentrations before and after treatment, and all these differences were statistically significant. This result showed that the surgical and medical treatment of acromegaly, associated with a periodic monitoring of acromegalic patient, can provide a reduction on morbidity and mortality of the disease. However it is necessary to alert the public and to train health professionals for the diagnosis at an early stage of the disease, avoiding the appearance of complications.

Keywords: Acromegaly. Cardiovascular disease. Diabetes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 – Distribuição de frequência das características ao diagnóstico de 60 pacientes acromegálicos – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – 2000-2010 35

Ilustração 2 – Distribuição das concentrações medianas de avaliações bioquímicas em relação ao período de tratamento – Recife, 2000-2010 36

Ilustração 3 – Distribuição de frequência das modificações de concentração de parâmetros bioquímicos comparando avaliações pré e pós-tratamento – Recife, 2000-2010 37

Ilustração 4 – Distribuição das estatísticas de concentrações de parâmetros bioquímicos segundo período de avaliação em relação ao tratamento – Recife, 2000-2010 38

Ilustração 5 – Distribuição de índice de massa corpórea e pressões arteriais segundo período de avaliação em relação ao tratamento – Recife, 2000-2010 38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CCS - Centro de Ciências da Saúde

CT - Colesterol total

CTEP - Proteína transportadora de ésteres de colesterol

dL - decilitro

DM - Diabetes mellitus

EPM – erro padrão da média

FRS - Escore de risco de Framingham

GH - Hormônio do crescimento

GHRH - Hormônio liberador do hormônio do crescimento

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HbA1c - hemoglobina glicada

HC – Hospital das Clínicas

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HDL–c - Colesterol da lipoproteína de alta densidade

HV - Hipertrofia ventricular

HVE - Hipertrofia ventricular esquerda

IC95% - intervalo de confiança em nível de 95%

IGF-1 - Fator de crescimento insulina-símile 1

IIQ_{Tukey} - Intervalo interquartílico de Tukey

IMC – Índice de Massa Corpórea

IRM – Imagem por ressonância magnética

kg/m² - quilograma por metro quadrado

Lpa - Lipoproteína a

LCAT - Lecitina-colesterol aciltransferase

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

LDL–c - Colesterol da lipoproteína de baixa densidade

LLP - Lipase lipoprotéica

LH - Lipase hepática

mg – miligrama

µg/L – micrograma por litro

mm Hg – milímetros de mercúrio

ng - nanograma

PBE - Prática baseada em evidências

PCR-us - proteína C reativa ultrassensível

RI - Resistência insulínica

RxT – Radioterapia

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

Tg – Triglicerídeos

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

UKN – limite superior normal da somatomedina C

VLDL - Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO 15

2 REFERENCIAL TEÓRICO 17

2.1 INTRODUÇÃO 17

2.2 MÉTODOS 19

2.3 RESULTADOS 19

2.4 DISCUSSÃO 20

2.5 CONCLUSÃO 23

3 PERGUNTA CONDUTORA 24

4 HIPÓTESES DO ESTUDO 25

5 OBJETIVOS 26

5.1 GERAL 26

5.2 ESPECÍFICOS 26

6 MÉTODOS 27

6.1 DESENHO DO ESTUDO 27

6.2 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO 27

6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 28

6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 28

6.5 VARIÁVEIS 29

6.6 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS 30

6.7 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS 30

6.8 ASPECTOS ÉTICOS 31

7 RESULTADOS 32

7.1 INTRODUÇÃO 32

7.2 MÉTODOS 33

7.3 RESULTADOS 34

7.4 DISCUSSÃO 38

7.5 CONCLUSÃO 46

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS 47

REFERÊNCIAS 48

ANEXO A – APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO 54

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO 56

ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA DO SERVIÇO DE ARQUIVO MÉDICO E ESTATÍSTICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO 57

1 APRESENTAÇÃO

A acromegalia é uma doença crônica, insidiosa, debilitante e desfigurante (MELMED, 2009) decorrente do excesso circulante de hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-I), também chamada somatomedina C.

É descrita como uma doença subdiagnosticada, cuja identificação ocorre seis a 10 anos após o início dos primeiros sintomas (MELMED, 2009). A doença acomete ambos os sexos, sendo mais comum entre os 30 e 50 anos de idade, entretanto pode surgir em qualquer idade (BEN-SHLOMO, MELMED, 2008).

A acromegalia apresenta taxa de mortalidade aumentada em cerca de 1,2 a 3,5 vezes, em relação à da população não acometida, para mesma idade e sexo, a qual tem sido associada à doença não controlada, caracterizada por níveis aumentados de GH (maiores que 1 ng/mL) e IGF-1, segundo idade e sexo. Analogamente, as manifestações clínicas (cefaleia, alterações visuais) e complicações (hipopituitarismo, artropatia, cardiopatia) são secundárias a ação do GH e/ou do IGF-I nos tecidos e do efeito compressivo do tumor sobre as estruturas vizinhas. (BEN-SHLOMO, MELMED, 2008; GIUSTINA *et al.*, 2010).

A doença cardiovascular é apontada como causa de morte decorrente da acromegalia em 60% dos óbitos, o que a coloca em primeiro lugar (HOLDAWAY, BOLLAND, GAMBLE, 2008). Dessa forma, inúmeros fatores de risco cardiovasculares, tais como diabetes, hipertensão e alterações do perfil lipídico devem ser amplamente abordados, visando à redução da morbimortalidade decorrente da acromegalia. Dentre as alterações do perfil bioquímico estão: hipertrigliceridemia, redução da concentração do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) e aumento dos níveis do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol). O diagnóstico e o tratamento precoces são necessários a fim de evitar o surgimento de complicações bem como proporcionar redução da mortalidade por acromegalia (RESMINI *et al.*, 2009). Dada a ausência de manifestações clínicas evidentes ao início da doença, o diagnóstico se constitui em desafio. Contudo, nas fases avançadas, pode ser feito por exame clínico associado à dosagem de GH e IGF-1 (MELMED *et al.*, 2013) e confirmado por exame de imagem por ressonância magnética (IRM) de sela túrcica, evidenciando a lesão (VIEIRA NETO *et al.*, 2011). Mesmo

assim, em países em desenvolvimento, mesmo em estádios avançados da doença o diagnóstico pode ser dificultado pela indisponibilidade desses exames laboratoriais e mesmo da IRM, decorrente de desigualdades sociais, do que deriva a manutenção de altas taxas de mortalidade (BARRETO *et al.*, 2012; BRONSTEIN *et al.*, 2014).

Diante da dificuldade de firmar diagnóstico precoce de acromegalia e considerando que fatores de risco como diabetes, hipertensão e doença cardiovascular conferem pior prognóstico aos pacientes acometidos, é de suma importância a identificação desses fatores na abordagem inicial, como forma de reduzir a taxa de mortalidade e de morbidades e até mesmo reverter algumas complicações, principalmente as cardiovasculares, o que confere melhora da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes acometidos (COLAO *et al.*, 2004).

Para que esses benefícios possam ser oferecidos aos pacientes com acromegalia, é de fundamental importância a documentação das comorbidades cardiovasculares e metabólicas em longo prazo, uma vez que a sua manifestação também é tardia. Foi a partir daí, que derivou nosso interesse em estudar pacientes acromegálicos acompanhados por 10 anos em centro de referência para diagnóstico e tratamento dessa enfermidade. O questionamento que motivou esta pesquisa foi: pacientes acromegálicos apresentam mais complicações cardiovasculares e metabólicas, em função do diagnóstico tardio?

Para responder essa pergunta condutora, estabelecemos como objetivo principal caracterizar as alterações cardiovasculares e metabólicas atribuíveis à acromegalia, antes e após o tratamento cirúrgico e medicamentoso de pacientes acromegálicos atendidos em ambulatório referência em neuroendocrinologia.

Esta dissertação está composta por quatro capítulos, além desta Apresentação. No primeiro capítulo, buscou-se rever as evidências sobre a influência do diabetes *mellitus* e das complicações cardiovasculares no prognóstico da acromegalia, por meio de revisão integrativa.

Seguiu-se o segundo capítulo dedicado à descrição do Método empregado na construção do estudo retrospectivo, consubstanciado no terceiro capítulo, no qual foram descritos os resultados. Por fim, no quarto capítulo, buscou-se apresentar as conclusões do artigo original, bem como as considerações finais desta dissertação.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Para embasar a temática desta dissertação, neste referencial teórico buscamos trazer as evidências sobre as complicações cardiovasculares e metabólicas da acromegalia, com ênfase no diabetes *mellitus.*

2.1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença rara, crônica, desfigurante e insidiosa. (MELMED, 2009; MELMED *et al.*, 2013), caracterizada pelos níveis de GH e IGF-1 elevados. É uma doença rara, subdiagnosticada e o número exato de pacientes existentes em nosso país ainda é desconhecido, tal como ocorre nos demais países da América Latina (BRONSTEIN *et al.*, 2014). Dados da Europa e Estados Unidos estimam que a prevalência é de 60 casos por milhão (LUGO; PENA; CORDIDO, 2012), associada a um risco de mortalidade cerca de duas a quatro vezes maior do que o esperado para a população geral de mesmo sexo e idade (SABINO, 2009).

A doença acomete ambos os sexos e pode surgir em qualquer idade, porém é mais comum entre os 30 e 50 anos (BEN-SHLOMO; MELMED, 2008).

Segundo Vieira Neto *et al.* (2011), a acromegalia apresenta elevada morbidade, bem como redução da expectativa de vida. Por ter um caráter insidioso, e por ser pouco reconhecida, seu diagnóstico frequentemente é tardio, sua detecção é feita cerca de 6 a 10 anos após o surgimento dos primeiros sintomas (BEN-SHLOMO; MELMED, 2008), fazendo com que as complicações relacionadas ao excesso de GH/IGF-1 determinem a elevada morbimortalidade.

Vieira Neto *et al.* (2011) descrevem a acromegalia como uma doença de curso clínico insidioso, sendo suas manifestações clínicas associadas ao excesso do GH e/ ou do IGF-1, assim como do efeito de massa do adenoma sobre as estruturas nobres adjacentes à sela túrcica. Segundo estes autores, diante da constatação de que existe, na maioria dos casos, um diagnóstico muito tardio, muitos pacientes diagnosticados já apresentam a doença tipicamente evidente, apresentando os seguintes sinais: fácies acromegálica (protrusão da fronte, acentuação dos malares, aumento do nariz e lábios, acentuação dos sulcos nasolabiais e prognatismo), aumento de extremidades (dedos em

"salsicha", aumento do número do calçado), hiperidrose, artralgia, síndrome do túnel do carpo, apneia do sono (roncos noturnos e sonolência diurna), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e alterações do metabolismo glicídico (resistência insulínica, tolerância diminuída à glicose e diabetes *mellitus*), bem como insuficiência cardíaca e respiratória.

As manifestações clínicas de cada paciente dependem de níveis de GH e IGF-1, idade, tamanho do tumor, assim como do atraso no diagnóstico. A acromegalia é uma doença que, em longo prazo, tem caráter incapacitante e se relaciona com aumento da morbidade, bem como redução da expectativa de vida (LUGO; PENA; CORDIDO, 2012).

Sabino (2009) destaca que a principal causa da morte dos indivíduos acromegálicos são as complicações cardiovasculares, sendo isto comprovado em estudos, tal como o realizado por Giustina *et al.* (2010), no qual as complicações cardiovasculares responderam por 60% dos óbitos, portanto percentual maior que as causas respiratórias (35%) e neoplásicas (15%). Essa mortalidade excessiva pode ser revertida com a obtenção de níveis normais de IGF-1 e valores de GH < 1 ng/mL por meio de condutas terapêuticas adequadas.

Devido aos efeitos diretos hiperglicemiantes do GH, podem surgir intolerância aos carboidratos e diabetes *mellitus* na acromegalia. As alterações metabólicas responsáveis pelo aumento da prevalência de diabetes e da tolerância diminuída à glicose nos pacientes acromegálicos relacionam-se principalmente ao aumento da resistência insulínica em nível hepático e nos tecidos periféricos, bem como ao aumento da produção hepática de glicose (MØLLER; JØRGENSEN, 2009). A prevalência do diabetes na acromegalia varia de 19% a 56% nas diferentes séries (COLAO *et al.*, 2004).

Em estudo realizado por Colao *et al.* (2004), com 200 pacientes, ao diagnóstico, 13% tinham glicemia de jejum alterada, 25,5% tolerância diminuída à glicose e 15,5% DM. No estudo de Vilar *et al.* (2007), foi significativamente mais frequente a presença de glicemias de jejum alteradas ou diabetes em pacientes com acromegalia ativa, quando comparados com o grupo controle.

Berg *et al.* (2010) destacaram que a doença ainda é pouco conhecida, sendo poucos os estudos disponíveis na literatura, especialmente levando em conta seus riscos cardiovasculares. Rosário (2011) destaca que, recentemente, foram apresentadas as recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil.

Estas recomendações orientam quanto à necessidade do diagnóstico precoce, bem como a importância do tratamento e o manejo adequado das comorbidades propiciando uma melhor qualidade de vida a estes pacientes em questão.

Este artigo tem por objetivo proceder à revisão integrativa para buscar as evidências sobre as complicações cardiovasculares e metabólicas da acromegalia, com ênfase no diabetes *mellitus*.

2.2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que é um método a partir do qual se busca investigar a prática baseada em evidências (PBE). As práticas clínicas baseadas em evidências têm sido definidas como o uso consciencioso, explícito e criterioso das melhores evidências disponíveis na tomada de decisão. Neste sentido, a busca dos artigos para a presente revisão foi realizada baseando-se em artigos publicados nos últimos seis anos (2007-2013). Para a identificação dos descritores utilizaram-se o *Medical Subject Headings* (MeSH) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Nas bases de dados na língua portuguesa, utilizou-se a associação dos descritores: <acromegalia>, <doenças cardiovasculares> e <diabetes>, assim como seus correspondentes, para busca em bases eletrônicas de língua inglesa. A presente revisão incluiu artigos com resumos e corpo textual disponível para visualização, publicados em inglês e português. Artigos que não apresentavam tópicos relevantes ao objetivo da pesquisa foram excluídos.

2.3 RESULTADOS

A base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde apresentou 18 artigos. A base de dados do Scielo apresentou três resultados. Os artigos encontrados no PubMed totalizaram 27. Foram incluídos no artigo de revisão dois artigos de anos anteriores considerados relevantes ao tema em questão. Do total da busca, foram obtidos 48 artigos, dos quais 26 integraram esta revisão, por serem pertinentes e relevantes ao objetivo do presente artigo.

2.4 DISCUSSÃO

É bem documentada a influência negativa dos níveis elevados de GH e IGF1 na função e na estrutura cardíaca. Sabe-se ainda que obesidade, hipertensão, glicemia alterada e dislipidemia podem agravar a condição, contribuindo para um perfil de pacientes com alto risco cardiovascular (SIEVERS *et al.*, 2009).

A característica mais importante da chamada cardiopatia acromegálica é a hipertrofia cardíaca (COLAO, 2008). Pacientes acromegálicos com doença de longa duração têm maior prevalência de hipertensão e diabetes, bem como complicações cardíacas evidenciadas pelas arritmias e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (HOLDAWAY; BOLLAND; GAMBLE, 2008). Cerca de 20% dos acromegálicos jovens (com menos de 30 anos) e normotensos têm hipertensão ventricular (HV). Com a progressão da doença, pode ocorrer a evolução para a hipertrofia miocárdica concêntrica e insuficiência cardíaca diastólica (COLAO, 2011).

A história natural da cardiomiopatia acromegálica inclui uma primeira fase, caracterizada por um ventrículo esquerdo hipercinético, com aumento na contratilidade e no débito cardíaco. Uma segunda fase, na época do diagnóstico, apresenta hipertrofia concêntrica biventricular, anormalidades no enchimento diastólico no repouso e função cardíaca diminuída durante o exercício. Uma terceira fase ocorre quando a acromegalia não é efetivamente controlada ou quando o diagnóstico é feito muito tardiamente e se caracteriza por doença valvar e diminuição das funções sistólica e diastólica, com baixo débito cardíaco mesmo no repouso, levando à insuficiência cardíaca congestiva (COLAO *et al.*, 2004).

A HVE na acromegalia está mais frequentemente associada à disfunção diastólica e raramente a disfunção sistólica, mesmo nos pacientes jovens com doença de curta duração (COLAO *et al.*, 2007). Embora a hipertrofia de ventrículo esquerdo seja o achado clássico, o ventrículo direito pode estar igualmente envolvido (COLAO, 2008).

Em um estudo, Colao (2001) identificou que, dentre pacientes com menos de 40 anos de idade e com acromegalia ativa por três a sete anos, 54% tinham evidências ecocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda, aumentando para 72%, nos pacientes entre 41 e 60 anos de idade e com maior duração de doença.

Fedrizzi e Czepielewski (2008) destacaram que a acromegalia acarreta uma série de distúrbios ao sistema cardiovascular, decorrentes da exposição crônica aos níveis elevados de GH e IGF-1. Tais distúrbios são os principais responsáveis pelo aumento da

mortalidade de acromegálicos. A miocardiopatia acromegálica se destaca como uma entre as várias formas de acometimento cardiovascular e se caracteriza inicialmente pelo estado hiperdinâmico, seguido de hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e disfunção diastólica por déficit de relaxamento, resultando em disfunção sistólica e, por vezes, insuficiência cardíaca franca. Da mesma forma, são também relevantes as arritmias, as valvulopatias, sobretudo mitral e aórtica, a cardiopatia isquêmica, a hipertensão e os distúrbios dos metabolismos glicêmico e lipídico. Em linhas gerais, a acromegalia cursa com diversas alterações metabólicas, especialmente dos metabolismos glicêmico e lipídico, as quais, isoladamente ou associadas, conferem perfil de risco cardiovascular elevado aos pacientes. Essas alterações podem ser revertidas, ao menos em parte, com o controle bioquímico da doença, embora ainda não haja dados suficientes para saber se isso se reflete em melhora da expectativa de vida dos pacientes em longo prazo.

Uma metanálise (HOLDAWAY; *et al.* 2008) avaliou em 18 estudos abordando a correlação dos níveis de GH/IGF-1 com a mortalidade e remissão da doença durante o seguimento de 4806 pacientes, após o tratamento. Foi demonstrado que todos os pacientes, mesmo tendo sido submetidos a alguma modalidade de tratamento, apresentaram maior risco de mortalidade. O único fator de risco cardiovascular identificado por uma análise multivariada, diretamente relacionado com a mortalidade nesses pacientes, foi hipertensão. Poucos estudos descrevem o impacto de outros fatores de risco cardiovascular clássicos, tais como diabetes, tabagismo e hipertensão, na mortalidade de pacientes acromegálicos. No entanto os pacientes que apresentaram valores de GH < 2.5 µg/L e IGF-1 normais tinham uma expectativa de vida semelhante à da população geral.

Berg *et al.* (2010) avaliaram os fatores de risco cardiovascular em pacientes com acromegalia ativa, por meio do cálculo do escore de risco de Framingham (FRS), em comparação com os controles pareados por sexo, de uma amostra da população em geral, e realizaram avaliação do efeito da normalização do IGF- I. por meio de estudo retrospectivo e comparativo em um centro universitário de referência. Participaram 133 pacientes com acromegalia (65 homens, com idades entre 45-74 anos), que foram pareados a 665 controles da população em geral. Os fatores de risco foram medidos no início do estudo e após 12 meses de tratamento com pegvisomanto (n=62). Os resultados indicaram que, dentre os pacientes com acromegalia, havia aumento da prevalência de hipertensão, história de diabetes *mellitus*, aumento da hemoglobina

glicada (HbA1c) e do colesterol total (CT), assim como diminuição significativa do HDL-colesterol. O escore de risco de Framingham foi significativamente maior em pacientes com acromegalia em comparação com os controles. Em seguida, aos 12 meses, a pressão arterial sistólica e a HbA1c, bem como o FRS reduziram-se significativamente e o IGF-1 foi normalizado em 62% dos pacientes. Nesses pacientes, a glicemia e a pressão arterial sistólica e diastólica se mostraram significativamente menores do que em pacientes parcialmente controlados. Assim, os autores concluíram que o controle da acromegalia levou à diminuição significativa do FRS, o que implica em uma redução do risco de doença cardíaca coronária. Tal fato foi mais significativo nos pacientes que normalizaram completamente os níveis de IGF–1. Isso demonstra que o controle da doença é importante na busca pela redução do risco cardiovascular nesses pacientes.

No estudo de Vilar *et al.* (2007), foram avaliados 62 pacientes acromegálicos (50 com acromegalia ativa e 12, com acromegalia controlada) e um grupo controle composto por 36 indivíduos saudáveis. Todos foram submetidos à dosagem do perfil lipídico, glicemia de jejum, insulina (para determinação do índice HOMA-IR), lipoproteína (a), proteína C reativa ultrassensível (PCR- us), homocisteína e parâmetros primariamente relacionados à trombogênese (fibrinogênio, antitrombina III, proteína C e proteína S), bem como GH e IGF-1. Comparados ao grupo controle, os pacientes com acromegalia ativa apresentaram valores significantemente mais elevados de glicemia de jejum (129,0 ± 53,7 mg/dL *vs.* 88,9 ± 9,3 mg/dL; p =0,048), colesterol total (205,0 ± 46,5 mg/dL. 179,5±29,4 mg/dL; p =0,010), colesterol LDL (127,1 ± 38,5 *vs.* 102,8 ± 27,0 mg/dL; p =0,004), colesterol VLDL (112,8 ± 22,2 mg/dL *vs.* 22,5 ± 8,0 mg/dL; p <0,001), triglicerídeos (223,4 ± 107,4 mg/dL *vs.* 110,9 ± 45,3 mg/dL; p <0,001), lipopoproteína (a) (85,1 ± 56,1 mg/dL *vs.* 27,6 ± 32,1 mg/dL; p =0,023), fibrinogênio (434,8 ± 117,6 mg/dL *vs.* 314,3 ± 65,8 mg/dL; p =0,008) e HOMA-IR (3,8 ± 2,6 *vs.* 1,6 ± 1,1; p =0,032). Estes achados demonstram que pacientes com acromegalia ativa apresentaram frequência de fatores de risco cardiovascular clássicos e não clássicos significativamente maior, reforçando a importância da normalização dos níveis de GH e IGF-1 na redução das complicações cardiovasculares da acromegalia.

Berg *et al.* (2010) avaliaram fatores de risco cardiovasculares e HVE em três diferentes grupos de pacientes: pacientes virgens de tratamento com doença ativa e pacientes submetidos a diferentes tipos de tratamento (cirúrgico e medicamentoso). Participaram do estudo 40 pacientes com acromegalia, pareados em relação à idade e

sexo a 200 controles da população geral. Os fatores de risco coronariano foram avaliados após 12 meses de seguimento, por meio de entrevistas e avaliações laboratoriais. Os autores concluíram que os pacientes com doença ativa, comparados ao grupo controle, apresentaram níveis de HbA1c ($p<0,0001$) mais elevados, bem como maior prevalência de HVE ($p=0,007$).

No estudo de Fieffe *et al.* (2011), 22,3% dos pacientes com acromegalia tinham dabetes *mellitus*. Elevação do índice de massa corpórea (IMC) e dos níveis pressóricos, bem como o avançar da idade apareceram como fatores preditivos de maior risco para DM, diferentemente dos valores de GH e IGF-1.

Maskey *et al.* (2012) destacaram que a presença de excesso de GH na acromegalia prejudica o metabolismo da glicose, mas a maioria dos pacientes não requer tratamento medicamentoso.

Simmons *et al.* (2012) constataram que, em indivíduos com acromegalia, o diabetes pode ocorrer, mas geralmente não se mostra tão grave e tão sintomático, podendo muitas vezes ser controlado com o emprego de dieta e agentes hipoglicemiantes orais. Os casos que envolvem a ocorrência de cetoacidose diabética são bastante raros e, nesses casos, devem-se identificar fatores precipitantes.

Adicionalmente, Lugo, Pena e Cordido (2012) sugerem que a taxa de mortalidade em doentes com acromegalia está correlacionada com o grau de controle do GH sendo significativamente menor em indivíduos com valores de abaixo de 1 ng/mL, bem como IGF-1 normal. Apesar disso, pacientes adequadamente tratados ainda mantêm risco relativo de mortalidade alto.

2.5 CONCLUSÃO

As evidências apresentadas nos artigos analisados são de que a acromegalia apresenta curso clínico insidioso e suas manifestações clínicas estão associadas ao excesso do GH e/ ou do IGF-1, os quais contribuem para a ocorrência de diabetes e de doenças cardiovasculares com maior frequência do que na população em geral.

Algumas variáveis como hipertensão, idade, duração da doença e dislipidemia foram relacionadas com o desfecho cardiovascular na acromegalia. Isso sugere que há outros fatores implicados na patogênese destes distúrbios, além do aumento do GH e do IGF-1. No entanto, o tratamento adequado, e o diagnóstico precoce são determinantes de melhor prognóstico.

3 PERGUNTA CONDUTORA

Pacientes acromegálicos em função do diagnóstico tardio apresentam mais complicações cardiovasculares e metabólicas?

4 HIPÓTESES DO ESTUDO

Pacientes acromegálicos atendidos em centro de referência, em função do diagnóstico apresentam comorbidades cardiovasculares e metabólicas em decorrência da doença.

O tratamento medicamentoso após a cirurgia pode contribuir para o controle da atividade da doença, bem como dos perfis lipídico e glicêmico do paciente acromegálico.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL

Caracterizar as alterações cardiovasculares e metabólicas atribuíveis à acromegalia antes e após o tratamento cirúrgico e medicamentoso dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório referência em Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) de 2000 a 2010.

5.2 ESPECÍFICOS

- Identificação das comorbidades cardiovasculares e metabólicas (lipídicas e glicêmicas) dos pacientes ao diagnóstico de acromegalia;
- Comparar os fatores de risco para doença cardiovascular antes e decorridos 12 meses de tratamento da acromegalia;
- Determinar as alterações metabólicas e de atividade da doença decorridos 12 meses de tratamento da acromegalia.

6 MÉTODOS

Nesta seção, estão explicitadas as etapas obedecidas para a construção do estudo cujos resultados integrarão o artigo original a ser publicado, como fruto desta dissertação.

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo longitudinal, retrospectivo, descritivo, quantitativo, com comparação de grupos, incluindo pacientes com acromegalia, atendidos no Ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco HC-UFPE, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010.

6.2 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

Foram avaliados os prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico de acromegalia, firmado no período de 2000 a 2010.

O estudo foi realizado no ambulatório de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), considerado pioneiro de referência para neuroendocrinologia do Norte e Nordeste do país.

São realizadas 20 consultas por semana no ambulatório de Neuroendocrinologia do HC-UFPE. Destas, cerca de 2 a 4 consultas semanalmente abordam pacientes acromegálicos em acompanhamento no serviço.

A equipe de atendimento no ambulatório de neuroendocrinologia é composta por um preceptor, quatro médicos residentes, dois a quatro acadêmicos de medicina e duas enfermeiras.

Por se tratar de serviço de referência para diagnóstico e tratamento de acromegalia, é mantido arquivo para controle dos pacientes acromegálicos atendidos. Esse controle possibilitou identificar todos os prontuários relativos aos atendimentos do período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010, totalizando 63 pacientes.

6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão adotados no estudo foram:

- Pacientes atendidos no serviço de endocrinologia (neuroendocrinologia) do Hospital das Clínicas no período de 2000 a 2010;
- Pacientes com idade de 18 anos ou mais;
- Pacientes com o diagnóstico clínico laboratorial de acromegalia confirmado ou com análise histopatológica e/ou imuno-histoquímica do tumor excisado.

Foram adotados os critérios de Cortina, para diagnóstico, que inclui suspeita clínica e dosagem sérica do GH e IGF-1. A suspeita clínica fundamenta-se na presença de fácies grosseira, crescimento de extremidades de membros superiores e inferiores e de mandíbula, assim como presença de macroglossia. Em exames laboratoriais, evidenciam-se concentração sérica de GH maior que 0.4 µg/L e de IGF-1 maior que os limites superiores normais para sexo e idade. O diagnóstico definitivo é firmado pela presença ao histopatológico de células densamente granuladas ou esparsamente granuladas, sendo o primeiro constituído por células monomórficas e acidófilas com distribuição de citoqueratina perinuclear e se coram bem pela eosina, já os esparsamente granulados são compostos de células cromófobas com polimorfismo nuclear e citológico e se coram bem pelo azul-de-metileno, e presença de receptores para a somatostatina à imuno-histoquímica da lesão.

Presença dos registros das variáveis de estudo no prontuário do paciente relativa à consulta antecedendo o início do tratamento (grupo pré-tratamento) e decorridos 12 meses do início do tratamento (grupo em tratamento).

6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram:

- Presença de outro diagnóstico, cujas alterações clínicas e laboratoriais possam constituir como fatores de confundimento durante o período de tratamento;
- Pacientes que foram a óbito por outras causas distintas da acromegalia;
- Inconsistência do registro de qualquer das variáveis do estudo no prontuário.

Dentre os 63 pacientes cadastrados no ambulatório, não foram incluídos dados de três pacientes, por não comparecimento para acompanhamento, após diagnóstico, do

que resultou inclusão dos dados de 60 pacientes.

6.5 VARIÁVEIS

No Quadro 1, estão expressas as variáveis consideradas no estudo e suas categorizações.

Quadro 1 – Caracterização das variáveis de estudo segundo nível de mensuração e categorização

Variável	Nível de mensuração	Categorização
Idade	Quantitativa contínua	20-39; 40-59; 60 ou mais
Sexo	Qualitativa nominal	Masculino, feminino
Ecocardiograma	Qualitativa ordinal	Normal Alterado: presença de hipertrofia ventricular esquerda isolada ou associada a alterações valvares
Índice de massa corpórea	Quantitativa contínua	Baixo peso: IMC ≤ 18,5 kg/m² Normal: IMC 18,6 kg/m² - 24,9 kg/m² Sobrepeso: IMC 25,0 kg/m² - 29,9 kg/m² Obesidade: IMC ≥ 30 kg/m²
Diâmetro tumoral	Quantitativa contínua	Avaliação do maior diâmetro tumoral, procedida ao exame anatomopatológico, expresso em centímetros
Glicemia em jejum	Quantitativa contínua	Anormal: ≥ 100 mg/dL
Diabetes *mellitus**	Quantitativa contínua	Diabético: glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL em duas ocasiões ou ≥140 mg/dL após teste de sobrecarga com 75 mg de dextrose anidra ou ≥ 200 mg/dL, na presença de sintomas
Hipertensão arterial*	Qualitativa nominal	Ausente Presente (quando pressão arterial sistólica **≥** 140 mm Hg ou pressão diastólica **≥** 90 mm Hg)
Colesterol total	Quantitativa contínua	Normal: CT < 200 mg/dL Alterado: CT ≥ 200 mg/dL
Fração LDL	Quantitativa contínua	Normal: LDL-c 100 mg/dL – 129 mg/dL Alterado: LDL-c ≥ 130 mg/dL
Fração HDL	Quantitativa contínua	Normal: HDL-c ≥ 40 mg/dL Alterado: HDL-c < 40 mg/dL
Triglicerídeos	Quantitativa contínua	Normal: Tg < 150 mg/dL Alterado: Tg ≥ 150 mg/dL
Dislipidemia†	Qualitativa nominal	Ausente – Tg, LDL e HDL normais Hipercolesterolemia isolada – LDLc ≥ 160 mg/dL Hipertrigliceridemia isolada – Tg ≥ 150 mg/dL Hiperlipidemia mista – Tg ≥ 150 mg/dL e LDLc ≥ 160 mg/dL Hiperlipidemia com HDL baixo – HDL < 40 mg/dL (homens) ou LDL < 50 mg/dL (mulheres)
Hormônio do crescimento‡	Quantitativa contínua	Exclusão de acromegalia: GH < 0,4 ng/mL
IGF-1‡	Quantitativa contínua	Exclusão de acromegalia: valores normais segundo idade e sexo Provável acromegalia: valores maiores que os normais para idade e sexo
Variação da somatomedina C	Quantitativa contínua	expressa em proporção do limite superior normal (ULN) ‡ variável segundo idade e sexo

Nota: * Critérios conforme *American Diabetes Association* (2012)
† Critérios de dislipidemia conforme Sposito *et al.* (2007)
‡ - Critérios diagnósticos conforme Melmed *et al.* (2013)

O índice de massa corporal (IMC) ou Índice de Quetelet foi calculado pela divisão do peso corpóreo, expresso em quilogramas, pelo quadrado da estatura, expressa em metros.

A variável IGF-1 ULN correspondeu à variação da somatomedina C expressa pela razão entre a concentração de IGF-1 do paciente e o limite superior de normalidade (ULN) para idade e sexo.

6.6 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

A partir da análise do cadastro de pacientes com diagnóstico definitivo de acromegalia, elaborado pelos membros do ambulatório de Neuroendocrinologia do local do estudo, foram identificados os números de registro dos pacientes.

No Serviço de Arquivo e Estatística do Hospital das Clínicas, foram localizados os prontuários desses pacientes, para que fossem aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Identificados os casos que obedeciam aos critérios de inclusão e não os de exclusão, os dados das variáveis de estudo foram transcritas para um protocolo construído pela pesquisadora, para este estudo.

6.7 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram organizados em planilha com o programa Excell® (Windows, Microsoft®), empregando-se digitação em duplicata pra redução dos erros de digitação. Procedeu-se à crítica de inconsistência de informações, as quais foram solucionadas pela consulta ao prontuário.

A análise de dados foi realizada com o programa estatístico *Social Package for Social Sciences* (SPSS®) na versão 20.0. As variáveis em escala nominal e ordinal foram expressas como distribuição de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas discretas ou contínuas foram expressas como média, erro-padrão da média, limites mínimo e máximo, assim como mediana e intervalo de confiança semi-interquartílico de Tukey.

Na comparação dos parâmetros metabólicos aferidos no pré-tratamento e em tratamento, empregou-se teste de Wilcoxon pareado, avaliando a rejeição da hipótese nula de igualdade entre os grupos em nível de significância de 0,05.

Os resultados foram expressos em tabelas e gráficos, obedecendo às diretrizes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

6.8 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPE sob o número CAAE nº. 07462112.5.0000.5208 (Anexo A).

Por se tratar de pesquisa retrospectiva, não foi necessária a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, a qual foi substituída pela carta de anuência do setor de endocrinologia da UFPE (Anexo B). Foram e serão obedecidos os preceitos contidos na Resolução 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, baseada na Declaração de Helsinque de 2008, quanto ao sigilo de identificação dos pacientes nesta e em qualquer publicação que venha a ser feita com esses dados.

7 RESULTADOS

Os resultados desta dissertação comporão um artigo sob título *Comorbidades cardiovasculares e metabólicas de pacientes com acromegalia acompanhados por 10 anos*, a ser publicado em periódico internacional.

7.1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença rara, crônica, desfigurante e insidiosa (MELMED, 2009; MELMED *et al.*, 2013), caracterizada pelos níveis elevados de hormônio do crescimento (*growth hormone* – GH) e fator de crescimento insulina símile 1 (*insulin-like growth factor type I* – IGF-I). É uma doença subdiagnosticada e o número exato desses pacientes em nosso país ainda é desconhecido. Dados americanos e europeus estimam uma prevalência de aproximadamente 60 casos por milhão de habitantes (LUGO, 2011). A doença pode surgir em qualquer idade, sendo mais comumente identificada entre 30-50 anos, sem haver predileção por gênero (VIEIRA NETO *et al.*, 2011; BEM-SHLOMO, 2008).

A doença se associa a um risco de mortalidade cerca de 2-4 vezes maior quando comparada à população de mesmo sexo e idade (VIEIRA NETO *et al.*, 2011, SABINO, 2009). Segundo Vieira Neto *et al.* (2011), a acromegalia apresenta elevada morbidade, bem como redução da expectativa de vida.

Por ter um caráter insidioso e diagnóstico tardio, é comum sua detecção cerca de seis a 10 anos após o surgimento dos primeiros sintomas (BEN-SHLOMO, 2008; MELMED, 2009) fazendo com que as complicações relacionadas ao excesso de GH/IGF-1 determinem elevada morbimortalidade. Vários pacientes apresentam, ao diagnóstico, comorbidades cardiovasculares, respiratórias e osteoarticulares (VIEIRA NETO *et al.*, 2011).

As complicações cardiovasculares são a principal causa de mortalidade na acromegalia[7]. É descrita a influência negativa dos níveis elevados de GH e IGF-1 na função e na estrutura cardíaca. Inúmeros fatores de risco tais como: obesidade, hipertensão, glicemia alterada e dislipidemia podem contribuir para piora da função cardíaca e consequentemente para um perfil de pacientes com elevado risco cardiovascular (COLAO *et al.*, 2001).

A doença não controlada relaciona-se a uma maior mortalidade, assim a redução dos níveis de GH < 1 ng/mL bem como a normalização do IGF-1 podem ocasionar estabilização do quadro e em alguns casos reversão das complicações decorrentes da acromegalia (HOLDAWAY *et al.*, 2001).

Desta forma, é de extrema relevância o diagnóstico precoce bem como a instituição de um tratamento seguro e eficaz visando minimizar a morbidade e reduzir a taxa de mortalidade relacionada à acromegalia bem como melhorar a qualidade de vida destes pacientes (VIEIRA NETO *et al.*, 2011).

Este artigo tem por objetivo caracterizar as alterações cardiovasculares e metabólicas atribuíveis à acromegalia antes e após o tratamento cirúrgico e medicamentoso de pacientes atendidos em ambulatório referência em Neuroendocrinologia e acompanhados por 10 anos.

7.2 MÉTODOS

Procedeu-se a estudo de coorte, com seguimento por 10 anos, misto (prospectivo e retrospectivo), observacional, de 60 pacientes acromegálicos submetidos a tratamento medicamentoso e cirúrgico,

Foram analisadas as variáveis relativas a: sexo, faixa etária e achados à ecocardiografia, para descrição da amostra. Dentre as variáveis empregadas na análise do desfecho do tratamento, comparado aos parâmetros do inicio da doença, considerado o momento do diagnóstico, empregaram-se diâmetro tumoral, índice de massa corpórea, hipertensão arterial, variações bioquímicas de colesterol, triglicerídeos, frações HDL e LDL, bem como concentração de IGF-1, de GH e variação da somatomedina C expressa em proporção do limite superior normal (ULN).

A análise estatística consistiu em distribuição de frequências das variáveis em escala nominal e ordinal. Para as variáveis em escala de razões ou intervalar, foram calculados: média, erro-padrão da média, intervalo interquartílico determinado pelo método de amplitude de Tukey com os limites correspondentes a primeiro e terceiro quartis, mediana, assim como limites mínimo e máximo.

Para comparação entre as avaliações laboratoriais realizadas no período pré-tratamento àquelas do período pós-tratamento, empregou-se o teste de Wilcoxon para amostra pareada, adotando nível de significância igual a 0,05 para rejeição da hipótese

nula de igualdade entre essas concentrações. Os resultados foram expressos em tabelas e gráficos, obedecendo às diretrizes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

7.3 RESULTADOS

Os pacientes acromegálicos caracterizavam-se pelo predomínio do sexo feminino (34; 56,7%). Ao diagnóstico, os pacientes estavam na faixa etária de 22 a 82 anos de idade, cuja média igualou-se a 47,2 ± 14,0 anos, sendo mais frequente acometimento entre 40 e 59 anos (Ilustração 1).

O índice de massa corpórea variou entre 21,1 kg/m² e 48,5 kg/m², cuja média igualou-se a 28,7 ± 0,7 kg/m² (IC95% 27,3 - 30,0). Os pacientes se apresentavam mais frequentemente com sobrepeso (23; 37,3%) ou obesos em diversos graus (19; 31,7%) (Ilustração 1).

Ao diagnóstico, 56,9% dos pacientes tiveram diagnóstico de diabetes *mellitus* e 49,2%, de hipertensão arterial. A pressão arterial sistólica variou entre 100 mmHg e 180 mmHg e a diastólica, entre 50 mmHg e 120 mmHg.

Dentre 42 pacientes para os quais havia registro de resultado de ecocardiografia, 20 (47,6%) não apresentavam alterações morfofuncionais cardíacas. As alterações ecocardiográficas foram: hipertrofia ventricular esquerda em 21 (50,0%) pacientes, dos quais 2 (9,5%) associavam-na com insuficiência em duas ou três válvulas cardíacas e 1 (4,8%) paciente a associava a insuficiência cardíaca congestiva (Ilustração 1).

Quanto aos distúrbios metabólicos, identificaram-se 24 (39,3%) pacientes diabéticos e 89,1% com dislipidemia, predominando o tipo de hipertrigliceridemia isolada (41,8%) (Ilustração 1).

Ilustração 1 – Distribuição de frequência das características ao diagnóstico de 60 pacientes acromegálicos – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – 2000-2010

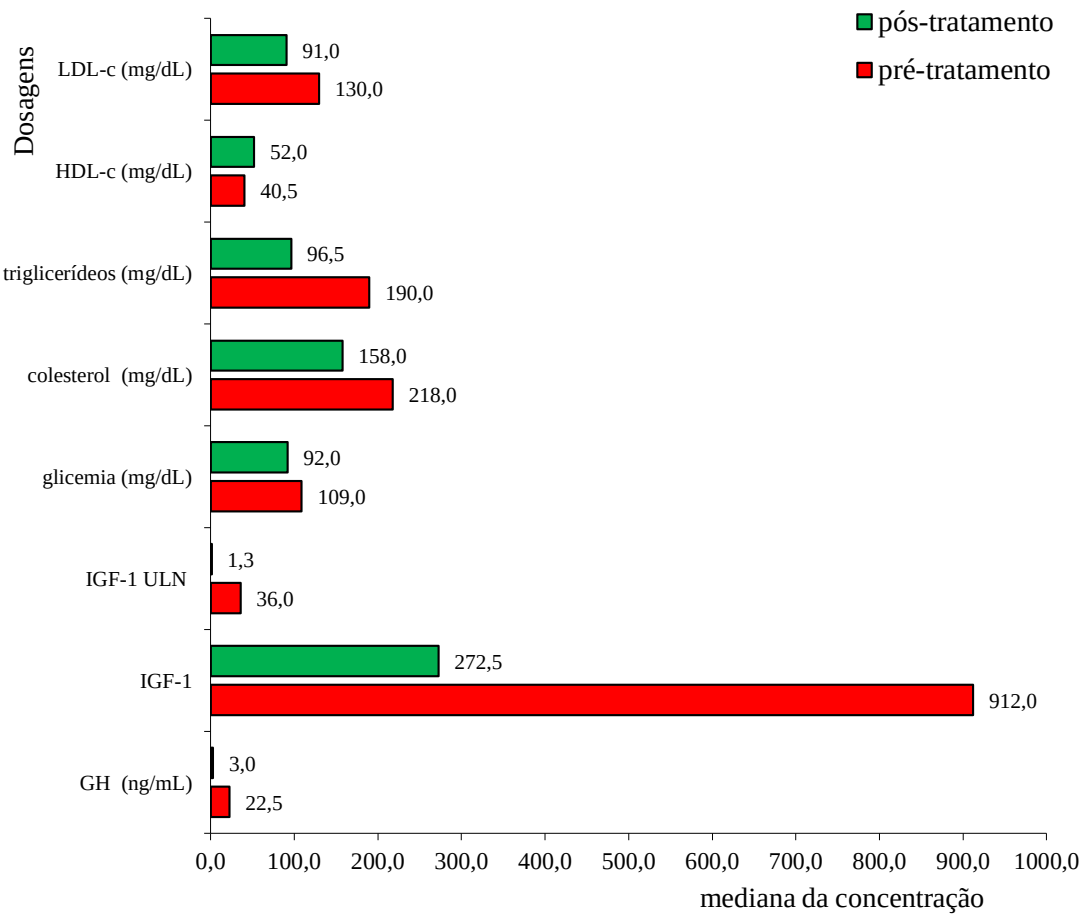
Características ao diagnóstico	Frequência	Percentual
Sexo		
Feminino	34	56,7
Masculino	26	43,3
Faixa etária (anos)		
20 – 39	18	30,0
40 - 59	30	50,0
60 ou mais	12	20,0
Índice de massa corpórea (kg/m²)*		
normal	18	30,0
sobrepeso	23	37,3
obesidade Grau I	13	21,7
obesidade Grau II	4	6,7
obesidade Grau III	2	3,3
Hipertensão arterial		
ausente	31	50,8
presente	30	49,2
Achados à ecocardiografia†		
sem alteração	20	47,6
Insuficiência valvar mitral e tricúspide	1	2,4
Hipertrofia ventricular esquerda	21	50,0
Isolada	18	85,7
com insuficiências valvares	2	9,5
com insuficiência cardíaca congestiva	1	4,8
Diabetes	24	39,3
Dislipidemia		
Ausente	6	10,9
Hipercolesterolemia isolada	1	1,9
Hipertrigliceridemia isolada	23	41,8
Hiperlipidemia mista	18	32,7
Dislipidemia com HDL baixo	7	12,7

Notas: Houve omissão de registro em prontuário de: * - IMC de 1 (1,6%) paciente
† - Achados à ecocardiografia de 42 (70,0%) pacientes

Quanto ao maior diâmetro tumoral antecedendo o tratamento cirúrgico ou medicamentoso, variava entre 0,9 cm e 15,0 cm, do que resultava média igual a 2,4 ± 0,3 cm (IC95% 1,8 – 3,0). Após o tratamento, dentre 34 pacientes para os quais havia registro do tamanho tumoral, identificou-se ausência de lesão em 20 (58,8%) pacientes, sela vazia em 3 (8,8%) e presença de tumor residual em 11 (32,4%) pacientes.

Na Ilustração 2, estão expressas as medianas das concentrações de parâmetros laboratoriais anteriores e posteriores ao tratamento cirúrgico ou medicamentoso, possibilitando constatar redução significativa em todos os parâmetros, assim como aumento significativo na concentração da fração HDL do colesterol.

Ilustração 2 – Distribuição das concentrações medianas de avaliações bioquímicas em relação ao período de tratamento – Recife, 2000-2010

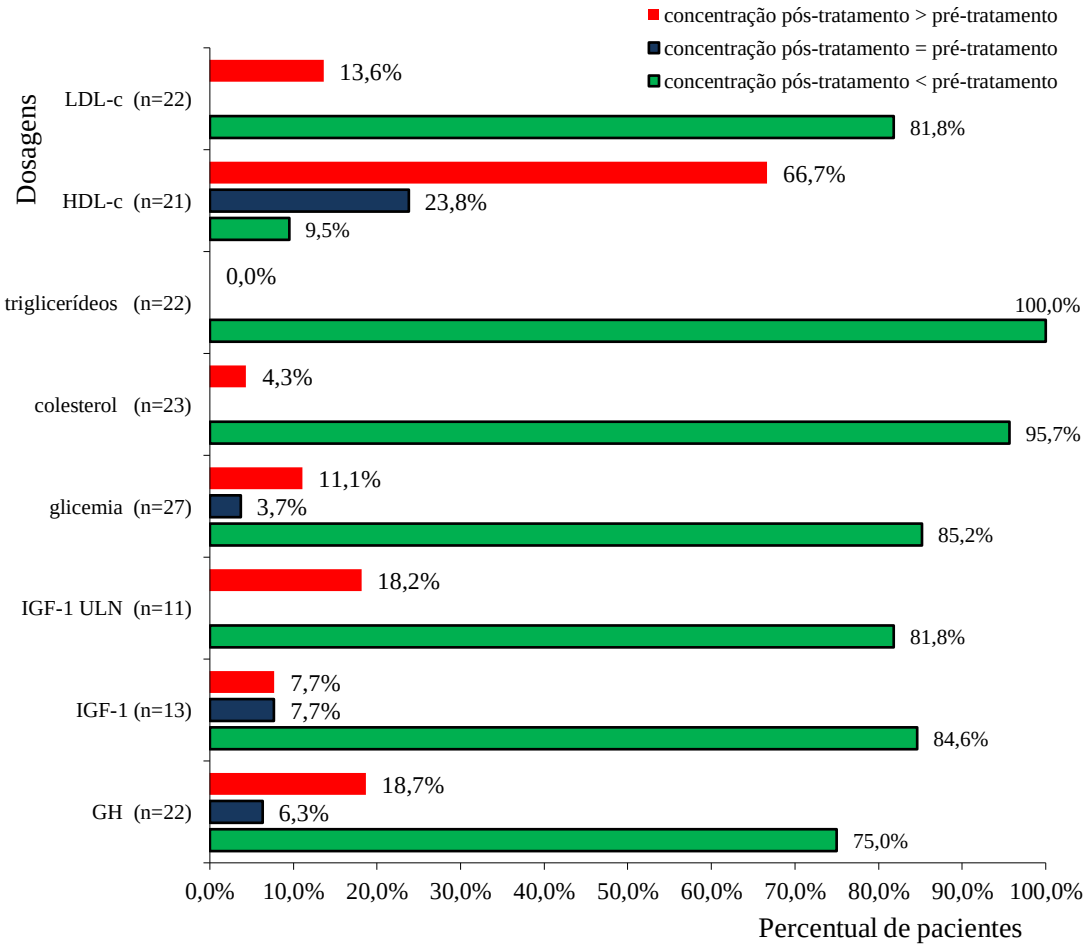


Na Ilustração 3, observa-se a distribuição da frequência de pacientes quanto à comparação das concentrações dos parâmetros bioquímicos entre a determinação antecedendo o tratamento e após sua realização. Identificou-se que em todas as dosagens foi mais frequente haver diminuição das concentrações após o tratamento. No entanto, no pós-tratamento, houve aumento de concentração de IGF-1 em 7,7% dos pacientes, de glicemia para 11,1% deles, de colesterol total em 4,3% e da fração LDL do colesterol, em 13,6%.

A concentração da fração HDL do colesterol aumentou após o tratamento em 14 (66,7%) pacientes, não se alterou para 5 (23,8%) pacientes e sofreu redução em 2 (9,5%).

Quanto às concentrações de GH, constatou-se redução de concentrações para 13 (75,0%) pacientes, manutenção dos valores anteriores ao tratamento para 1 (6,3%) paciente e aumento da concentração após o tratamento em 3 (18,7%) pacientes.

Ilustração 3 – Distribuição de frequência das modificações de concentração de parâmetros bioquímicos comparando avaliações pré e pós-tratamento – Recife, 2000-2010



Na Ilustração 4, estão expressas as concentrações médias, erros-padrão da média, intervalos interquartílicos de Tukey, mediana, limites mínimo e máximo e valor de p para o teste de Wilcoxon pareado por paciente. Identificou-se que todos os parâmetros bioquímicos, exceto fração HDL (lipoproteína de alta densidade) do colesterol, sofreram redução significante pós-tratamento. A fração HDL do colesterol sofreu aumento significante após o tratamento.

Ilustração 4 – Distribuição das estatísticas de concentrações de parâmetros bioquímicos segundo período de avaliação em relação ao tratamento – Recife, 2000-2010

Variáveis	Avaliação	N	Média	EPM	IIQ_{Tukey}	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor de p*
GH	pré	61	27,7	5,4	16,1 – 39,3	22,5	2,0	87,0	
	pós	22	8,8	3,1	2,0 – 15,5	3,0	0,1	43,6	**0,006**
IGF-1	pré	49	910,1	44,0	734,0 - 1033,0	912,0	451,0	1920,0	
	pós	22	312,6	51,5	114,0 - 435,0	272,5	52,0	920,0	**0,006**
IGF-1 ULN	pré	47	4,4	1,1	2,7 - 4,2	3,6	1,3	53,0	
	pós	22	1,3	0,2	0,5 - 1,7	1,2	0,2	3,4	**0,029**
Glicemia	pré	59	126,6	6,0	95,0 - 1550,	109,0	63,0	260,0	
	pós	27	99,9	6,0	85,5 - 102,0	92,0	66,0	228,0	**<0,001**
Colesterol total	pré	57	215,3	6,0	190,0 - 242,0	218,0	131,0	362,0	
	pós	23	160,2	5,9	133,5 - 176,5	158,0	119,0	233,0	**<0,001**
Fração HDL	pré	56	43,0	1,3	37,5 - 48,0	40,5	26,0	74,0	
	pós	21	53,7	1,6	48,0 - 60,0	52,0	40,0	70,0	**0,008**
Fração LDL	pré	53	127,8	4,6	107,0 - 140,0	130,0	49,0	224,0	
	pós	22	90,0	4,7	73,0 - 105,0	91,0	59,0	129,0	**0,001**
Triglicerídeos	pré	59	235,1	21,0	144,0 - 279,0	190,0	60,0	969,0	
	pós	22	147,3	21,3	88,0 - 171,0	96,5	60,0	486,0	**<0,001**

Legenda: EPM = erro-padrão da média IIQ_{Tukey} = intervalo interquartílico de Tukey
* - valor de p pelo teste de Wilcoxon pareado

Para possibilitar a avaliação do risco cardiovascular desses pacientes, foram comparados o IMC e as pressões arteriais sistólica e diastólica antes e após o tratamento cirúrgico e medicamentoso, conforme apresentado na Ilustração 5. Identificou-se redução significante exclusivamente da pressão arterial sistólica. Todavia é relevante observar a redução do IMC cujo valor de p igualou-se a 0,067, portanto no intervalo de 0,05 a 0,10, apontando para a possibilidade de diferença desse parâmetro após o tratamento.

Ilustração 5 – Distribuição de índice de massa corpórea e pressões arteriais segundo período de avaliação em relação ao tratamento – Recife, 2000-2010

Variáveis	Avaliação	N	Média	EPM	IIQ_{Tukey}	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor de p*
IMC	pré	60	28,77	4,81	24,3 – 33,0	30,25	21,10	35,60	
	pós	19	28,14	5,26	23,5 – 33,0	28,70	19,30	35,20	0,067
Pressão arterial sistólica	pré	60	133,89	24,04	120,0 – 150,0	130,0	100,0	180,0	
	pós	20	121,11	114,75	120,0 – 130,0	120,0	100,0	150,0	**0,018**
Pressão arterial diastólica	pré	60	82,22	12,15	80,0 – 90,0	80,0	50,0	100,0	
	pós	20	78,33	74,81	70,0 – 80,0	80,0	70,0	90,0	0,114

Legenda: EPM = erro-padrão da média IIQ_{Tukey} = intervalo interquartílico de Tukey
* - valor de p pelo teste de Wilcoxon pareado

7.4 DISCUSSÃO

Dentre as complicações da acromegalia, as cardiovasculares são consideradas as mais relevantes devido a sua associação a fatores de risco como hipertensão, diabetes,

resistência insulínica, dislipidemia e obesidade que contribuem para o aumento da morbimortalidade cardiovascular na acromegalia (VIEIRA NETO *et al.*, 2011, SABINO, 2009, LOMBARDI *et al.*, 2006, CHANSON *et al.*, 2006),

No presente estudo, foram identificadas alterações desses fatores de risco em resposta ao tratamento instituído, apontando para a consequente redução de mortalidade por eventos cardiovasculares secundários à acromegalia. Essas alterações puderam ser atribuídas à significante redução das concentrações de GH e IGF-1, considerados parâmetros marcadores de diagnóstico e controle terapêutico.

Altos níveis de GH e IGF-1 promovem alterações no sistema cardiovascular devido à presença de receptores desses hormônios no coração, concorrendo para sua ação por inúmeras vias: direta, endócrina, autócrina, parácrina e indireta. Os níveis elevados desses hormônios circulantes relacionam-se diretamente com o aumento do risco cardiovascular (RAJASOORYA *et al.*, 1994).

Em decorrência da exposição crônica ao excesso de GH e IGF-1 ocorrem alterações na função e na estrutura cardíaca (TAMBURANO *et al.*, 2002). Fedrizzi e Czepielewski (2008) destacam que, em pacientes acromegálicos, comorbidades como arritmias, hipertensão e doenças valvulares estão presentes em até 60% dos casos.

A evolução da cardiomiopatia acromegálica caracteriza-se inicialmente por um ventrículo esquerdo hipercinético com aumento na contratilidade e do débito cardíaco; Posteriormente pode ser observado um quadro de hipertrofia ventricular (HV), anormalidades no enchimento diastólico no repouso e função cardíaca diminuída durante o exercício e, finalmente, um quadro mais grave caracterizado por doença valvar e diminuição das funções sistólica e diastólica com baixo débito cardíaco no repouso, podendo evoluir com quadro de insuficiência cardíaca congestivah (HOLDAWAY *et al.*, 2004).

Os percentuais de pacientes com HVE variam nos diversos estudos. Em autópsia, foi observada HV bilateral em até 90% dos pacientes com doença de longa duração (média de 8,5 anos) e em cerca de 20% dos pacientes com doença de curta duração (média de 4,5 anos). Desta forma, pode-se caracterizar a HV como um evento precoce (MINNITI *et al.*, 1998)

A prevalência de HVE aumenta com a idade e na doença de longa duração (COLAO *et al.*, 2001; COLAO *et al.*, 2000). Essa pode ser a causa da frequência de HVE relatada na literatura. Essa alteração é considerada uma complicação comum e, portanto, um achado precocemente identificado nestes pacientes.

Desta forma, podermos afirmar que os achados ecocardiográficos dos pacientes analisados, relativos à hipertrofia ventricular esquerda associada ou não a alterações valvulares, corroboraram diagnóstico tardio e doença de longa evolução.

O retardo diagnóstico pode ser explicado por ser a acromegalia uma doença insidiosa. As alterações funcionais e estruturais cardíacas são tempo de doença-dependentes assim como as características sintomatológicas da acromegalia. A busca por atendimento médico devido à presença de deformidade de face e de extremidades e por alterações cardiovasculares se dá tardiamente, o que impossibilita identificação precisa do tempo de doença (VIEIRA NETO *et al.*, 2011)

Com base nas evidências, é pertinente admitir que o controle dos níveis de GH e IGF-1, obtidos na presente pesquisa, pode resultar em uma melhora global da função cardíaca e contribuir para maior tempo de vida dos pacientes, reforçando a necessidade de abordagem precoce e acompanhamento constante destes fatores em longo prazo para redução da taxa de mortalidade nestes pacientes (FEDRIZZI *et al.*, 2008).

Além das alterações cardiovasculares promovidas pela persistência de altas concentrações de GH e IGF-1, há modificações metabólicas, detectáveis por exames complementares.

O hormônio do crescimento, associado ao IGF-1 que atua como seu regulador negativo de síntese e secreção[1], possui importante papel na fisiologia do metabolismo glicêmico e lipídico[17]. Os níveis circulantes elevados de GH parecem estar relacionados a uma redução na expressão dos receptores de insulina, bem como a uma diminuição da afinidade da insulina nos receptores em nível hepático e do músculo esquelético em modelos animais (FIEFFE *et al.*, 2011, BALBIS *et al.*, 1996).. Na acromegalia, foi descrito mecanismo semelhante (COLAO *et al.*, 2004; BALDELI R *et al.*, 2013).

O estágio inicial do desenvolvimento do diabetes na acromegalia é a resistência insulínica, caracterizada por uma secreção pancreática aumentada da insulina basal e uma resposta adequada à sobrecarga de glicose neste estágio. Com a progressão da doença, a resposta da insulina à glicose é reduzida e caracteriza-se a tolerância reduzida à glicose. Esta fase é reversível quando o tratamento é instituído de maneira adequada. Um estágio mais avançado, em geral irreversível mesmo em vigência de tratamento, é caracterizado pela ausência da elevação da insulina após a sobrecarga de glicose levando não apenas a uma hiperglicemia de jejum, mas também a uma hiperglicemia pós-prandial (SONKSEN *et al.*, 1967)

No entanto, também foi descrito um defeito envolvendo o sítio pós-receptor da insulina. No estudo de Muggeo *et al.* (1979) foi evidenciada ligação anormal da insulina ao receptor dos monócitos em decorrência do excesso de GH circulante, reforçando a hipótese de um defeito predominantemente pós-receptor. Estes defeitos causam redução da supressão da produção hepática de glicose e prejuízo em seu transporte para tecidos periféricos. O excesso de ácidos graxos circulantes, decorrente da ação lipolítica do GH, também está diretamente relacionado à resistência insulínica. O aumento dos níveis de glicose e ácidos graxos livres serve como estímulo à secreção de insulina, causando hiperinsulinemia.

Vilar *et al.* (2007) relataram maior prevalência de DM e glicemias de jejum alteradas em pacientes com a doença em atividade, quando comparados com o grupo controle. Rajasoorya *et al.* (1994) identificaram que, ao diagnóstico, 35% a 50% dos pacientes tinham tolerância diminuída à glicose e 9% a 23% eram diabéticos. Vários outros estudos também descreveram a presença de DM (COLAO *et al.*, 2004; HAINER *et al.*, 1985; KREZE *et al.*, 2001), e tolerância diminuída à glicose (HAINER *et al.*, 1985, KREZE *et al.*, 2001), nos pacientes acromegálicos com doença ativa. Fieffe *et al.* (2011) determinam prevalência de diabetes em pacientes com acromegalia igual a 22,3%. Ku e Monge (2005) relatam que cerca 50% a 60% dos pacientes acromegálicos desenvolvem quadros de hipertensão e DM, e, portanto, apresentam maior incidência de eventos cardiovasculares.

O percentual de 56,9% de pacientes com DM ao diagnóstico, no presente estudo, corroborou as evidências. Esta maior prevalência de diabetes pode ser atribuída ao elevado número de pacientes com doença ativa ao diagnóstico, ou seja, com altas concentrações de GH e IGF-1, mas também à dificuldade de acesso a serviços especializados em Endocrinologia. Dessa forma, o tratamento instituído, ao promover redução de GH e de IGF-1, também diminuiu significantemente as concentrações de glicemia em 85,2% dos pacientes e de lipídeos em percentual variando de 81,8% (para LDL-c) a 100,0% (para triglicerídeos).

Nossos achados foram maiores que os valores relatados na literatura consultada e puderam ser atribuídos a extirpação completa ou intensa do adenoma, associada ao tratamento medicamentoso. Adicionalmente se deve considerar que, na grande maioria das vezes, pacientes com acromegalia que desenvolvem diabetes podem ser controlados com drogas orais associadas a mudanças do estilo de vida e geralmente o diabetes não se apresenta tão grave e sintomático como observado em outras situações.

No entanto constataram-se casos em que não houve redução dos níveis de GH (25%), de IGF-1 (15,4%), do que decorreu ausência de redução de glicemia (14,8%), colesterol (4,3%) e fração LDL-c (13,6%). Diversas são as hipóteses para explicar a manutenção de concentração alta de GH em nossa amostra. Alguns pacientes tiveram tratamento cirúrgico associado ao uso de pegvisomanto, cuja ação é o bloqueio de receptores periféricos do GH, promovendo aumento dos níveis circulantes do hormônio, e também a inibição da secreção de insulina (VAN DER LELY, 2001). Pode-se aventar ainda a manutenção de concentrações altas de GH em decorrência de ressecção incompleta do adenoma (PEACEY *et at*., 2001), ou mesmo à falha de tratamento medicamentoso, seja por descontinuidade de fornecimento pelo governo federal ou pela falta de aderência por alguns pacientes.

Dentre os fatores de risco para doença cardiovascular na acromegalia, a hipertensão arterial é considerada um dos mais importantes, o que ficou definitivamente estabelecido após o trabalho de Holdaway *et al.* (2004). Apesar de não ser a única responsável pelo aparecimento da disfunção ventricular e da insuficiência cardíaca, a coexistência de hipertensão arterial agrava os efeitos da miocardiopatia acromegálica propiciando piora da função cardíaca e aumento da mortalidade (COLAO *et al.*, 2004; LOPEZ-VELASCO *et al.*, 1997).

Em estudo realizado por Colao *et al.* (2001), foi observado que a hipertensão aumentou significativamente o impacto da hipertrofia cardíaca, documentado em 51% dos casos, o que contribui para um pior prognóstico da função cardíaca. Esse comprometimento é ainda mais acentuado na presença de diabetes. Na coorte de 130 pacientes com acromegalia avaliados com ecocardiograma ao diagnóstico, foi observado que pacientes hipertensos com alteração da glicemia apresentaram maior prevalência de HVE, bem como maior disfunção sistólica e diastólica quando comparados a pacientes que não apresentavam estes fatores de risco associados (COLAO *et al.*, 2002; LOPEZ-VELASCO *et al.*, 1997).

Berg *et al.* (2010) avaliam os fatores de risco cardiovascular pelo escore de risco de Framingham (FRS) em 133 pacientes com acromegalia ativa e idades entre 45-74 anos, pareados a 665 controles da população, no início do estudo e após 12 meses de tratamento medicamentoso. Constatam alta prevalência de hipertensão sistólica e diastólica antes do tratamento, além de alterações metabólicas, com FRS significativamente maior em pacientes com acromegalia em comparação com os controles. Decorridos 12 meses de tratamento, identificam redução significante da

pressão arterial sistólica e diastólica, normalização do IGF-1 em 62% dos pacientes, bem como diminuição do FRS, comparados a pacientes com doença ativa. Concluem que o controle da doença é fundamental na busca pela redução do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular bem como de seus fatores de risco.

A etiologia da hipertensão na acromegalia é multifatorial, entretanto alguns fatores têm relevância na gênese desta complicação. Receptores de GH e de IGF-1 estão presentes nos rins. Assim, o aumento da concentração de IGF-1 media a ação do GH nos receptores renais, do que deriva maior ativação dos canais de sódio no túbulo contorneado distal, contribuindo para retenção hídrica. Adicionalmente, o excesso de GH e de IGF-1 pode acarretar redução nos níveis do peptídeo natriurético atrial. A diminuição do peptídeo natriurético atrial promove retenção de sódio e água levando ao aumento do volume circulante bem como à redução na produção do óxido nítrico, prejudicando o mecanismo de vasodilatação. A expansão do volume extracelular pode inibir o sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentando a resistência vascular. Os níveis de GH e IGF-1 podem agir como estímulo à angiogênese, culminando com crescimento das células musculares lisas vasculares, o que também contribui para aumento da resistência vascular, juntamente com a disfunção endotelial, promovida pela resistência insulínica, que interfere na vasodilatação (BONDANELLI *et al.*, 2001).

A prevalência de hipertensão na acromegalia varia de 18% a 60% segundo as características metodológicas dos estudos clínicos, relativas ao ponto de corte para definição de hipertensão, à técnica empregada para aferição desse parâmetro, assim como aos fatores de risco associados à hipertensão, os quais raramente são considerados nos estudos (BONDANELLI *et al.*, 2001).

Pelo fato de termos empregado os critérios padrão para classificação da pressão arterial sistólica e diastólica, o percentual de 49,2% de nossos pacientes com hipertensão corroborou os resultados de outros estudos, como Vitale *et al.* (2005), no qual a prevalência de hipertensão acometeu 46% dos pacientes acromegálicos,

A ausência de significância na modificação do IMC após o tratamento dos pacientes é um tópico pouco comentado na literatura consultada. Todavia pode ser atribuída ao aumento da massa gorda e aumento da massa magra, devido ao efeito lipolítico do GH, de tal forma que a alteração pode estar despida de significado clínico para avaliação de pacientes acromegálicos após tratamento. O tecido adiposo subcutâneo é reduzido, mas o tecido adiposo visceral secreta um grande número de citocinas que podem causar disfunção de adipócitos e contribuir para a resistência

insulínica no fígado e nos músculos esqueléticos (AMATO; GIORDANO, 2014). Por esse motivo, o IMC tem sido muito criticado como preditor de risco cardiovascular, havendo, na atualidade, tendência de valorização do índice de adiposidade visceral, calculado a partir da circunferência abdominal, IMC e concentração de Tg e HDL, o qual se associa independentemente com os níveis de GH e de atividade da doença (AMATO; GIORDANO, 2014).

Dentre as alterações comumente diagnosticadas em pacientes acromegálicos está a alteração do perfil lipídico, que tem sido relatada em diversos estudos, embora os mecanismos envolvidos ainda não tenham sido completamente elucidados (BONDANELLI *et al.*, 1999). Admite-se a hipótese que as alterações de IGF-1 e de GH, ao promoverem resistência insulínica, alteram o metabolismo hepático de lipídeos (BONDANELLI *et al.* 2001). Adicionalmente, a própria resistência insulínica contribui para promover dano endotelial, favorecendo a aterosclerose, uma doença inflamatória crônica, de origem multifatorial, que decorre de resposta à agressão endotelial, acometendo, sobretudo a camada íntima de artérias de médio e grande calibre (SPOSITO *et al.*, 2007). O risco de desenvolver aterosclerose entre os pacientes acromegálicos é cerca de 50% (COLAO *et al.*, 1999).

A incidência de hipercolestelolemia na acromegalia é controversa. Níveis elevados de triglicerídeos e lipoproteína (a) (DAMJANOVIC *et al.*, 2002), têm sido relatados na literatura. Em algumas séries têm sido descritos valores de HDL-colesterol elevado (DAUGHADAY, 1992), normal (BHANSALI *et al.*, 2003), ou diminuído (FREDA, 2003). Também tem sido descrito na acromegalia aumento do número de partículas de LDL pequenas e densas, as quais são mais aterogênicas, estando diretamente relacionadas a um maior risco de doença cardiovascular tanto em diabéticos quanto em não diabéticos (TAN *et al.*, 1997).

É descrito que a hiperinsulinemia e a redução da lipase hepática estão diretamente relacionadas com o aumento das partículas de LDL pequenas e densas na acromegalia (TAN *et al.*, 1997). Níveis elevados de LDL-colesterol (LDL-c) foram identificados nos pacientes acromegálicos antes do tratamento, sendo que a maioria dos pacientes evoluiu com queda dos níveis de LDL-c após tratamento, concordando com o estudo italiano multicêntrico no qual foi descrito o efeito do tratamento dos pacientes acromegálicos submetidos ao octreotide. Foi observado que houve uma redução significativa de 9% dos níveis do colesterol total, 18% do LDL-c, e uma discreta

elevação sem significância estatística nos níveis de HDL-c de 4% após o tratamento (AROSIO *et al.*, 2000).

O aumento dos triglicerídeos na acromegalia tem sido relacionado a uma diminuição da atividade da lipase lipoprotéica (LLP) e da lipase hepática (LH) levando à redução do metabolismo dos triglicerídeos e, consequentemente, a sua elevação sérica. Além disso, a resistência insulínica (RI) resulta em lipólise aumentada, disponibilizando ácidos graxos livres na circulação. No fígado, os mesmos são convertidos em acetil CoA e cetonas ou sofrem processo de esterificação gerando novas moléculas de triglicerídeos (FIGUEIRÊDO *et al.*, 2009).

Demonstrou-se queda dos níveis de triglicerídeo após o tratamento da acromegalia corroborando com os achados do estudo de Vilar *et al.* (2007). No estudo de Vilar *et al.* (2007), níveis mais elevados VLDL colesterol, triglicerídeos, Lp (a), foram encontrados em pacientes com acromegalia ativa ou controlada quando comparados com o grupo controle. Cerca de 80% dos pacientes com doença ativa tinham LDL-c maior que 100 mg/dL, 55% tinham hipertrigliceridemia e 66% níveis elevados de Lp(a) em contraste com o grupo de acromegálicos com a doença controlada que apresentaram hipertrigliceridemia em 33% dos casos, LDL-c maior que 100 mg/dL em 83% e apenas 30% tinham níveis elevados de Lp(a).

O presente estudo evidencia níveis mais baixos de HDL-c antes do tratamento nos pacientes com acromegalia em atividade, concordando com os resultados apresentados por Colao *et al.*(2001). Alguns estudos demonstram que níveis reduzidos de lecitina-colesterol acil-transferase (LCAT) e proteína transportadora de ésteres de colesterol (CTEP), são considerados fatores responsáveis pelo baixo nível de HDL na acromegalia (COLAO *et al.*, 2004).

Corroborando com o que foi destacado por Melmed *et al.* (2009), é eminentemente necessário que todas as comorbidades sejam ativamente diagnosticadas e tratadas, independentemente do esquema terapêutico adotado, visando ao controle ou até mesmo à reversão do quadro propiciando melhora da qualidade de vida deste paciente.

Chanson e Salenave (2008) relatam que quando o controle da doença é alcançado através da terapia cirúrgica e ou medicamentosa, a expectativa de vida torna-se similar à da população nesses indivíduos.

Melmed *et al.* (2009) ressaltaram que as comorbidades na acromegalia têm um impacto importante na qualidade de vida e mortalidade relacionada à doença. O sucesso

do tratamento de GH/IGF-I poderá controlar essas comorbidades em diferentes graus, mas algumas ainda podem persistir, mesmo após o controle bioquímico. Desta forma, todas as comorbidades devem ser ativamente diagnosticadas e tratadas concomitantemente ao esquema terapêutico para acromegalia. No entanto, mesmo em pacientes curados ou com a doença bem controlada, algumas sequelas como deformidades, distúrbios metabólicos, disfunção cardiovascular e alteração da qualidade de vida, muitas vezes permanecem (MILLER *et al.*, 2011).

7.5 CONCLUSÃO

A acromegalia é uma doença considerada rara e as comorbidades a ela associadas representam um risco de morte elevado caso não sejam adequadamente abordadas e tratadas. Em razão do fato de existir um grande atraso no diagnóstico, muitos pacientes já apresentam a doença tipicamente evidente e comorbidades instaladas[4]. Em longo prazo a progressão da doença poderá ocasionar um impacto importante na qualidade de vida e mortalidade relacionada à doença (MELMED, 2009).

Sendo assim, é premente a necessidade de que todas as comorbidades sejam ativamente diagnosticadas e tratadas o mais breve possível. Sabe-se que a intervenção mais importante na redução do risco cardiovascular nesses pacientes é o controle da atividade da doença (FIGUEIREDO *et al.*, 2009).

O sucesso do tratamento de GH / IGF-1 irá controlar essas comorbidades em diferentes graus, podendo regredir ou persistir, mesmo após ter sido alcançado o controle bioquímico[1]. No caso em que há a persistência das comorbidades mesmo após o controle bioquímico, cada caso deve ser estudado em separado e detalhadamente para interferir sobre a progressão das comorbidades (MELMED, 2009; FEDRIZZI *et al.*, 2008).

O tratamento efetivo da hipertensão arterial, seguimento em longo prazo da função cardíaca, bem como a monitorização da dislipidemia e das alterações da glicemia são estratégias relativamente simples e que podem contribuir para reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo demonstramos que ao diagnóstico da acromegalia encontramos diversas comorbidades metabólicas e cardiovasculares já instaladas. Isto se deve ao diagnóstico tardio bem como pela falta do tratamento adequado neste período em que a doença ainda não foi devidamente identificada.

Demonstramos ainda que pacientes acromegálicos ao diagnóstico apresentam um risco cardiovascular elevado caracterizado pelas alterações metabólicas e ecocardiográficas presentes. Após o tratamento da doença observamos uma melhora considerável de todos os parâmetros metabólicos na maioria dos pacientes avaliados, corroborando com os achados presentes na literatura. A ausência de melhora em alguns parâmetros em alguns pacientes ocorre em decorrência do atraso do diagnóstico e do início do tratamento. Sendo assim, o tratamento precoce e efetivo é capaz de reverter ou melhorar consideravelmente os parâmetros cardiometabólicos destes pacientes, reduzindo a mortalidade, melhorando a expectativa de vida e contribuindo para uma melhor qualidade de vida desta população.

REFERÊNCIAS

AMATO, M. C., GIORDANO, C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. **International Journal of Endocrinonology**, v. 2014, n. 730827, p. 1-7, 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2012. **Diabetes Care**, v. 35, Sup. 1, p. S77-S63, January, 2012.

AROSIO, M. *et al.* LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group. **Atherosclerosis**, v. 151, n. 2, p. 551-7, 2000.

BALBIS, A,.; BARTKE, A.; TURYN, D. Overexpression of bovine growth hormone in transgenic mice is associated with changes in hepatic insulin receptors and in their kinase activity. **Life Science**, v. 29, n. 16, p. 1363–71, 1996.

BALDELLI, R. *et al.* Glucose homeostasis in acromegaly : pathogenesis and effects of treatment. **Reviews in Endocrinology and Metbolism**, v. 1, n. 1, p.46–53. 2013.

BARRETO, S. M. *et al.* Epidemiology in Latin America and the Caribbean: current situation and challenges. **International Journal of Epidemiology**, v. 41, n. 2, p. 557–71, 2012.

BEN-SHLOMO, A.; MELMED, S. Acromegaly. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 37, n. 1, p. 101–22, 2008.

BERG, C. *et al.* Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 8, p. 3648–56, 2010.

BHANSALI, A. *et al.* Acromegaly with fibrous dysplasia: McCune-Albright Syndrome - clinical studies in 3 cases and brief review of literature. **Endocrinology Journal**, v. 50, n. 6, p. 793-9, 2003.

BONDANELLI, M.; AMBROSIO, M.R.; DEGLI UBERTI, E.C. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. **Pituitary**, v. 4, n. 4, p. 239-49, 2001.

BRONSTEIN, M. D. *et al.* A practical approach to acromegaly management in Latin America. **Pituitary**, v. 17 Suppl 1, p. S30–5, 2014.

CHANSON, P.; SALENAVE, S. Acromegaly. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 3, n. 17, p. 1-17, 2008.

COLAO, A, *et al.* Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. **The Journal of Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 7, p. 3097–104, 2002.

COLAO, A. Are patients with acromegaly at high risk for dysrhythmias? **Clinical Endocrinology (Oxf)**, v. 55, n. 3, p. 305–6, 2001.

COLAO, A. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly. Results of a 10 years survey. **European Journal of Endocrinology**, v. 165, n. 11, p. 713-21, 2011.

COLAO, A. *et al.* Growth hormone and the heart. **Clinical Endocrinology** (Oxf), v. 54, n. 2, p. 137-154, 2001.

COLAO, A. *et al.* Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiography study. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 5, p. 1518–23, 1999.

COLAO, A. *et al.* Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. **Endocrine Reviews**, v. 25, n. 1, p. 102–152, 2004.

COLAO, A. *et al.* Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. **The Journal of Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 1, p. 193-9, 2000.

COLAO, A. *et al.* The manifesto A.L.I.C.E. (Acromegaly primary medical treatment Learning and improvement with continuous medical education) study group one year later: what to keep and what to amend? **Journal of Endocrinology Investigation**, v. 30, n, 11, p. 693–9, 2007.

COLAO, A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. **Clinical Endocrinology**, v. 69, n. 3, p. 347–58, 2008.

CORREA, L.L. *et al.* Avaliação do metabolismo da glicose em pacientes acromegálicos antes e após tratamento com octreotide LAR. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia**, v. 52, n. 1, p. 55-64, 2008.

COSTENARO, F. *et al.* Diabetes melito e a acromegalia: interações entre hormônios de crescimento e insulina. **Revista HCPA**, v. 30, n. 4, p. 321-6, 2010.

DAMJANOVIC, S.S. et al: High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. **American Journal of Medicine**, v. 112, n. 8, p. 610-6, 2002.

DAUGHADAY, W.H. Pituitary gigantism. **Endocrinology & Metabolism Clinic North America**, v. 21, n. 3, p. 633-47, 1992.

DELAFONTAINE, P**.** Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system. **Cardiovascular Research**, v. 30, n. 6, p. 825-34,1995.

FEDRIZZI, D.; CZEPIELEWSKI, M.A. Distúrbios cardiovasculares na acromegalia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 9, p. 1416-29, 2008.

FIEFFE, S. *et al.* Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. **European Journal of Endocrinology**, v. 164, n. 6, p. 877–84, 2011.

FIGUEIREDO, P. R. L. *et al.* Influência dos níveis séricos de IGF-I e de testosterona sobre o perfil lipídico e glicêmico em homens acromegálicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 8, p. 1026-32, 2009.

FREDA, P.U. How effective are current therapies for acromegaly? **Growth Hormone & IGF Research**, v. 13, Sup A, p. 144-51, 2003.

GIUSTINA, A *et al.* A consensus on criteria for cure of acromegaly. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3141–8, 2010.

HAINER, V. *et al.* Elevation of high density lipoprotein in acromegalics after lisuride treatment. **Hormone and Metabolism Research**, v. 17, n. 4, p. 220-1, 1985.

HOLDAWAY, I. M.; BOLLAND, M. J.; GAMBLE, G. D. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. **European Journal of Endocrinology**, v. 159, n. 2, p. 89–95, 2008.

HOLDAWAY, I.M, *et al.* Factors influencing mortality in acromegaly. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 2, p. 667-74, 2004.

KREZE, A.; KREZE-SPIROVA, E.; MIKULECKY, M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n. 11, p. 1429-33, 2001.

KU, C.H.C.; MONGE, D.A. Las manifestaciones orales de acromegalia. **Odontos**, v. 7, p. 45-8, 2005.

LOMBARDI, G. *et al.* Acromegaly and the cardiovascular system. **Neuroendocrinology**, v. 83, n. 3-4, p. 211-7, 2006.

LÓPEZ-VELASCO, R. *et al.* Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 82, n. 4, p. 1047-53, 1997.

LUGO, G.; PENA, L.; CORDIDO, F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. **International Journal of Endocrinology**, doi:10.1155/2012/540398, p. 1–10, 2012.

MASKEY, R. *et al.* A young female case of acromegaly. **Sunsari Technical College Journal**, v. 1, n. 1, p. 57–60, 2012.

MELMED, S, *et al.* Diagnóstico e tratamento da acromegalia. In: Vilar L *et al.* (editores). **Endocrinologia Clínica** (4a Ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2009. p. 61-86

MELMED, S. Acromegaly pathogenesis and treatment. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 11, p. 3189–202, 2009.

MELMED, S. *et al.* A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. **Pituitary**, v. 16, n. 3, p. 294-302, 2013.

MELMED, S. *et al.* A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. **Pituitary**, v. 16, n. 3, p. 294–302, 2013.

MILLER, R. E.; MILLER, E. G.; TRAINER, P. Early diagnosis of acromegaly: computers vs clinicians. **Clinical Endocrinology**, v. 75, n. 2, p. 226-31, 2011.

MINNITI, G. *et al.* Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. **Clinical Endocrinology** (Oxf), v. 49, n. 1, p. 101-6, 1998.

MØLLER, N.; JØRGENSEN, J. O. L. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. **Endocrine Reviews**, v. 30, n. 2, p. 152–77, 2009.

MUGGEO, M. *et al.* The insulin resistance of acromegaly: evidence for two alterations in the insulin receptor on circulating monocytes. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 48, n. 1, p. 17-25, 1979.

OSCARSSON, J, *et al.* Serum lipoproteins in acromegaly before and 6–15 months after transesphenoidal adenomectomy. **Clinical Endocrinology** (Oxf), v. 41, n. 5, p. 603-8, 1999.

PEACEY, S.R. *et al.* The relationship between 24-hour growth hormone secretion and insulin-like growth factor I in patients with successfully treated acromegaly: impact of surgery or radiotherapy. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,** v. 86, n. 1, p. 259-66, 2001.

RAJASOORYA, C. *et al.* Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. **Clinical Endocrinology** (Oxf), v. 41, n. 1, p. 89-102, 1994.

RESMINI, E. *et al.* Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. **Acta Diabetologica**, v. 46, n. 2, p. 85–95, 2009.

ROSÁRIO, P. W. Diagnóstico laboratorial da acromegalia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 55, n. 9, p. 723–4, 2011.

SABINO, S.M. **Frequência dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos com doença controlada e descontrolada**. Dissertação (Mestrado), Pós

graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; 2009. 104 p.

SIEVERS C. *et al.* Prevalence of mental disorders in acromegaly: a crosssectional study in 81 acromegalic patients. **Clinical Endocrinology**, v. 71, n. 5, p. 691–701, 2009.

SIMMONS, L. R. *et al.* Diabetic ketoacidosis as a presenting feature of acromegaly: when excess hormone meets hormone deficiency. **Clinical Diabetes**, v. 30, n. 4, p. 170–172, 2012.

SONKSEN, P.H. *et al.* Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease in response to treatment. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 27, n. 10, p. 1418-30, 1967.

SPOSITO, A.C. et al . IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 88, supl. 1, p. 1-19, 2007.

TAN, K.C.B. *et al.* LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin like growth factor-1. **Atherosclerosis**, v. 129, n. 1, p. 59-65, 1997.

VAN DER LELY, A.J. *et al.* Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. **Lancet**, v. 358, n. 9295, p. 1754-9, 2001.

VIEIRA NETO, L. *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 e Metabologia**, v. 55, n. 2, p. 91–105, 2011.

VILAR, L. *et al.* Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. **Endocrinology Practice**, v. 13, n. 4, p. 363-72, 2007.

VITALE, G, *et al.* Cardiovascular complications in acromegaly:methods of assessment. **Pituitary,** v. 4, n. 4, p. 251-7, 2001.

VITALE, G. *et al.* Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. **Clinical Endocrinology** (Oxf), v. 63, n. 4, p. 470-6, 2005.

ANEXO A – APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo sobre as co-morbidades e o tratamento de pacientes com acromegalia atendidos no hospital das clínicas da UFPE

Pesquisador: DANIELA BARBOSA DA SILVA LOPES COELHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 07462112.5.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 141.284

Data da Relatoria: 13/11/2012

Apresentação do Projeto:

Trata o presente de protocolo de pesquisa que se propõe a investigar a acromegalia, que é uma doença crônica decorrente da produção excessiva do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento similar à insulina I (IGF-I). É uma pesquisa cuja finalidade é a de obtenção do título de mestre do Programa de Pós- Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa tem por objetivo primário avaliar as formas de tratamento de pacientes com acromegalia atendida no Ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e sua eficácia e, por objetivos específicos: 1) determinar as comorbidades e sua frequência nestes pacientes; 2) avaliar a proporção entre o sexo feminino e masculino e a relação com a idade dos pacientes com diagnóstico de acromegalia e, 3)Comparar a frequência de normalização do IGF-I e GH em função do tipo de tratamento estabelecido.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se trata de estudo com dados secundários (banco de dados referente aos prontuários dos pacientes acromegálicos em acompanhamento no Ambulatório de Neuroendocrinologia do HC/UFPE), a pesquisa não acarretará riscos.

Como benefício terá o reconhecimento e avaliação da melhor forma de tratamento para a

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-

abordagem da doença em questão visando à redução da morbimortalidade da mesma.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo longitudinal, retrospectivo e descritivo de pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Neuroendocrinologia do HC-UFPE, em que serão avaliados todos os prontuários médicos de pacientes com o diagnóstico de acromegalia atendidos no ambulatório do hospital selecionado, no período de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2012.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram anexados a plataforma.

Recomendações:

Rever ortografia.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora responsável retirou do orçamento a compra de Kit para dosagem de GH e GF1, uma vez que se trata de pesquisa em banco de dados, esclarecendo deste modo a pendência identificada por ocasião da primeira avaliação do protocolo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, por meio de oficio impresso, após a entrega do relatório final ao Comitê de Ética em Pesquisa/UFPE.

RECIFE, 08 de Novembro de 2012

Assinador por:
GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciência da Saúde

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE): Recife– PE

Carta de Anuência

Venho através desta, declarar a anuência do uso das dependências do serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco para a realização do projeto de pesquisa intitulado "**ESTUDO SOBRE AS CO-MORBIDADES E O TRATAMENTO DE PACIENTES COM ACROMEGALIA ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE** " coordenado pelo professor Lucio Vilar.

Atenciosamente,

p/Chefe do setor de endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE

Recife, 29 de agosto de 2012

De acordo,

Prof. Dr. Lucio Vilar
Endocrinologia
CREMEPE 5611

Dr. Amaro Gusmão Guedes
CREMEPE 8489
CPF 136.395.444-04

ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA DO SERVIÇO DE ARQUIVO MÉDICO E ESTATÍSTICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Hospital das Clínicas
UFPE

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
Av. Profº Moraes Rego, s/nº - Cidade Universitária – Recife / PE CEP: 50.670-420
CNPJ: 24.134.488/0002-99 – Fone: (81) 2126.3577 Fax: (81) 2126.3580

CARTA DE ANUÊNCIA

Recife, 4 de setembro de 2012.

Declaro que tenho conhecimento do projeto de pesquisa intitulado ESTUDO SOBRE AS CO-MORBIDADES E O TRATAMENTO DE PACIENTES COM ACROMEGALIA ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE , desenvolvido pelo(s) pesquisador(es) Daniela Barbosa da Silva Lopes Coelho, sob a orientação do Prof. Dr. Lucio Vilar, do curso/setor de Endocrinologia e metabologia. Fui informada pelo responsável pelo estudo sobre as características e objetivos da pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas no SAME – HC/UFPE.

A referida pesquisa somente será realizada após a autorização da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do HC/UFPE, pelo período de execução previsto no referido projeto, tendo o(s) pesquisador(es) se comprometido com a confidencialidade dos dados.

Carla Maranhão Ribeiro
Assistente em Administração
SIAPE 1784878
HC - UFPE

CARLA EMANUELE M. M. G. RIBEIRO BATISTA
SAME – HC/UFPE
SIAPE 178487-8