



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE MEDICINA

CAROLINE DE OLIVEIRA PEREIRA
LOUISE PAIVA FERRAZ

**A INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IGF-1 NO PERFIL LIPÍDICO E
GLICÊMICO DE ACROMEGÁLICOS EM UM CENTRO DE ESPECIALIDADES
MÉDICAS NO PARÁ**

BELÉM- PA

2021

CAROLINE DE OLIVEIRA PEREIRA

LOUISE PAIVA FERRAZ

**A INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IGF-1 NO PERFIL LIPÍDICO E
GLICÊMICO DE PACIENTES ACROMEGÁLICOS EM UM CENTRO DE
ESPECIALIDADES NO PARÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de medicina do Centro Universitário do Estado do Pará como requisito parcial para obtenção de grau em medicina.

Orientadora: Prof. Fabíola de Arruda Bastos.

Coorientadora: Prof. Dra. Milena Coelho Fernandes Caldato.

BELÉM-PA

2021

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
Biblioteca do CESUPA, Belém – PA

Pereira, Caroline de Oliveira.

A influência dos níveis séricos de IGF-1 no perfil lipídico e glicêmico de pacientes acromegálicos em um centro de especialidades no Pará / Caroline de Oliveira Pereira, Louise Paiva Ferraz; orientadora Fabíola de Arruda Bastos, coorientadora Milena Coelho Fernandes Caldato. – 2021.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Universitário do Estado do Pará, Medicina, Belém, 2021.

1. Acromegalia. 2. Dislipidemias. 3. Glicemia. 4. Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC). I. Ferraz, Louise Paiva. II. Bastos, Fabíola de Arruda, orient. III. Caldato, Milena Coelho Fernandes. IV. Título

CDD 23º ed. 616.22

CAROLINE DE OLIVEIRA PEREIRA
LOUISE PAIVA FERRAZ

**A INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IGF-1 NO PERFIL LIPÍDICO E
GLICÊMICO DE PACIENTES ACROMEGÁLICOS EM UM CENTRO DE
ESPECIALIDADES NO PARÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de medicina do Centro Universitário
do Estado do Pará como requisito parcial para
obtenção de grau em medicina.

Orientadora: Prof. Fabíola de Arruda Bastos.

Coorientadora: Prof. Dra. Milena Coelho
Fernandes Caldato.

Aprovado em: __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Prof. Fabíola de Arruda Bastos (CESUPA)
Orientadora

Prof. Dra. Milena Coelho Fernandes Caldato. (CESUPA)
Co- Orientadora

Avaliador interno

Avaliador interno

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por abençoar minha caminhada, por me dar forças nos momentos de dificuldade e por estar realizando um dos maiores sonhos da minha vida: ser médica. Obrigada, Pai, por absolutamente tudo, sem Ti eu nada seria.

Aos meus pais Zilomar e Tânia, que me inspiraram a entrar no curso de medicina, que sonharam com esse momento junto comigo e que são meus verdadeiros heróis pelo tanto que trabalharam e se sacrificaram para que eu pudesse me graduar. Serei eternamente grata por todo amor, apoio e ensinamentos que vocês me deram.

À minha irmã Gabriela, por ser tão companheira, paciente e amiga. Foi fundamental ter seu apoio de perto em mais essa etapa.

Ao meu namorado, Hugo, que sempre acreditou muito em mim e me estimula a alcançar meus objetivos. Obrigada pelo companheirismo e amor de sempre, e por todo apoio e compreensão durante essa caminhada.

Ao Bob, por ter sido meu porto seguro e companheiro durante 9 anos.

À família Oliveira, por estarem sempre ao meu lado, acreditando e torcendo por mim.

À Louise, obrigada não somente pelo companheirismo, paciência e dedicação durante a elaboração desse trabalho, mas principalmente pela amizade e cumplicidade desde o início do curso. Você é um presente de Deus na minha vida!

Às minhas amigas e amigos, pelo apoio, risadas e companheirismo. Com vocês tudo fica mais leve e, certamente, guardo as melhores memórias do ensino médio e da faculdade com vocês!

Às Professoras Fabíola e Milena, pelos ensinamentos e pela paciência durante a orientação desse trabalho. Sou muito grata de poder ter estagiado e aprendido com profissionais que admiro tanto.

Caroline Pereira

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por Sua infinita bondade e misericórdia ao me sustentar em todos os momentos da minha vida. Sem Ele nada disso seria possível.

Aos meus pais Jefferson e Cristina, por todo sacrifício que fizeram para que hoje eu chegasse até aqui e por toda dedicação na minha formação pessoal e profissional. Vocês são a minha base.

Ao meu marido, Gustavo, por todo seu amor, cuidado e compreensão durante essa jornada. Você me inspira todos os dias.

A minha dupla de trabalho, que se tornou uma dupla de vida, Carol, pela sua amizade e parceria desde a primeira tutoria até o dia de hoje. Nós conseguimos juntas.

Aos amigos que fiz durante esses anos, pelo companheirismo e apoio mútuo. Vocês deixaram essa caminhada mais leve.

As nossas orientadoras Milena e Fabíola pelos valorosos ensinamentos profissionais e pessoais ao longo da construção desse trabalho.

Louise Ferraz

RESUMO

Introdução: A acromegalia é uma doença insidiosa e rara, associada a uma alta taxa de mortalidade, que decorre da hiperprodução autônoma patológica do hormônio do crescimento (GH) e subsequente aumento dos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). A hipersecreção crônica desses hormônios causa diversas alterações metabólicas, dentre eles podemos destacar a lipólise, os processos ateroscleróticos, a hiperinsulinemia, a gliconeogênese e a resistência periférica à insulina. Essas alterações no metabolismo lipídico e glicêmico estão relacionadas a um risco aumentado de eventos cardiovasculares nos pacientes acromegálicos, sendo hoje a segunda causa mais comum de mortalidade desses pacientes. Em virtude disso, é necessário avaliar se o controle da doença corresponde, também, a um melhor controle metabólico desses pacientes, resultando em um menor risco cardiovascular e menor taxa de mortalidade.

Objetivos: Avaliar a influência dos níveis de IGF-1 no perfil lipídico e glicêmico de pacientes acromegálicos atendidos no Centro de Especialidades Médicas do Cesupa. **Metodologia:** Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal e descritivo, com base em análise exploratória dos prontuários do Serviço de Endocrinologia do Centro de Especialidades Médicas do Cesupa (CEMEC) no período de agosto de 2019 a junho de 2020. **Resultados:** Ao comparar a atividade da acromegalia na primeira e na última consulta, verificou-se que houve um aumento no controle da doença, de 22,2% para 71,1%. Quanto ao perfil glicêmico, a glicemia dos pacientes acromegálicos diabéticos foi estatisticamente superior aos dos não diabéticos, tanto na primeira avaliação (Média \pm DP: 135,8 \pm 59,4 vs 95,1 \pm 15,2; $P < 0,001$), quanto na última (Média \pm DP: 98,6 \pm 13,2 vs 84,0 \pm 11,1; $P < 0,001$). Ao observarmos os pacientes acromegálicos diabéticos, houve uma diminuição significativa dos níveis de IGF-1 (média \pm DP: 480,9 \pm 250,5 vs 189,5 \pm 91,5, $P < 0,001$) e de IGF-1 pelo LSN (média \pm DP: 1,8 \pm 1,0 vs 1,0 \pm 0,6, $P < 0,001$), ao se comparar as duas avaliações. Foi possível observar, comparando os parâmetros laboratoriais entre a primeira e última avaliação, que na acromegalia não controlada ao final (n=13), houve uma diminuição dos níveis de colesterol total (Média \pm DP: 179,3 \pm 30,0 vs 155,9 \pm 28,8; $P = 0,018$) e, aumento significativo do HDL (Média \pm DP: 46,8 \pm 14,3 vs 53,3 \pm 7,9; $P = 0,048$). Já para os pacientes com acromegalia controlada ao final (n=32), houve aumento significativo no nível de HDL (Média \pm DP: 46,3 \pm 26,0 vs 58,0 \pm 24,2; $P = 0,003$) e diminuição dos níveis de IGF-1, GH, colesterol total, LDL e TG. **Conclusão:** Esses resultados sugerem que a maioria dos acromegálicos em estudo tiveram o controle da doença a partir da redução dos níveis de IGF-1, evidenciando sucesso na conduta terapêutica destes. Concomitantemente, a maioria obteve, também, melhora nos níveis de glicose, hemoglobina glicada, colesterol total e HDL. Isso sugere que o controle da atividade da doença é uma das intervenções mais importantes para a redução do risco cardiovascular nesses pacientes.

Palavras-chave: 1. Acromegalia 2. IGF-1 3. Lípides 4. Glicemia 5. Risco cardiovascular

ABSTRACT

Introduction: Acromegaly is an insidious and rare disease, associated with a high mortality rate, which results from the pathological autonomous overproduction of growth hormone (GH) and the subsequent increase in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels. Chronic hypersecretion of these hormones causes several metabolic changes, among which we can highlight lipolysis, atherosclerotic processes, hyperinsulinemia, gluconeogenesis and peripheral insulin resistance. These changes in lipid and glycemic metabolism are related to an increased risk of cardiovascular events in acromegalic patients, being today the second most common cause of mortality in these patients. As a result, it is necessary to assess whether the control of the disease also corresponds to a better metabolic control of these patients, resulting in a lower cardiovascular risk and a lower mortality rate. **Objectives:** To evaluate the influence of IGF-1 levels on the lipid and glycemic profile of acromegalic patients treated at the Cesupa Medical Specialties Center. **Methodology:** This is an epidemiological, cross-sectional and descriptive study, based on an exploratory analysis of the medical records of the Endocrinology Service of the Cesupa Medical Specialties Center (CEMEC) from August 2019 to June 2020. **Results:** When comparing acromegaly activity in the first and last consultation, it was found that there was an increase in disease control, from 22.2% to 71.1%. As for the glycemic profile, the glycemia of diabetic acromegalic patients was statistically higher than that of non-diabetics, both in the first assessment (Mean \pm SD: 135.8 \pm 59.4 vs 95.1 \pm 15.2; P <0.001), and in the latter (Mean \pm SD: 98.6 \pm 13.2 vs 84.0 \pm 11.1; P <0.001). When observing diabetic acromegalic patients, there was a significant decrease in the levels of IGF-1 (mean \pm SD: 480.9 \pm 250.5 vs 189.5 \pm 91.5, P <0.001) and IGF-1 by LSN (mean \pm SD: 1.8 \pm 1.0 vs 1.0 \pm 0.6, P <0.001), when comparing the two assessments. It was possible to observe, comparing the laboratory parameters between the first and last evaluation, that in the uncontrolled acromegaly at the end (n = 13), there was a decrease in the total cholesterol levels (Mean \pm SD: 179.3 \pm 30.0 vs 155, 9 \pm 28.8; P = 0.018) and, significant increase in HDL (Mean \pm SD: 46.8 \pm 14.3 vs 53.3 \pm 7.9; P = 0.048). For patients with controlled acromegaly at the end (n = 32), there was a significant increase in the HDL level (Mean \pm SD: 46.3 \pm 26.0 vs 58.0 \pm 24.2; P = 0.003) and a decrease in levels of IGF-1, GH, total cholesterol, LDL and TG. **Conclusion:** These results suggest that most of the acromegalics under study had control of the disease by reducing the levels of IGF-1, evidencing success in their therapeutic conduct. Concomitantly, the majority also obtained improvement in the levels of glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol and HDL. This suggests that controlling disease activity is one of the most important interventions for reducing cardiovascular risk in these patients.

Keywords: 1. Acromegaly 2. IGF-1 3. Lipids 4. Glucose 5. Cardiovascular risk.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVO	13
2.1	Objetivo Geral	13
2.2	Objetivo Específico	13
3	MÉTODO	14
3.1	Aspectos Éticos	14
3.2	Tipo de estudo	14
3.3	População, amostra e amostragem	14
3.4	Critérios de inclusão e exclusão	14
3.5	Coleta de dados	14
3.6	Análise de resultados	15
3.7	Amostra	15
3.8	Coleta de dados	15
3.9	Variáveis Estudadas	15
3.10	Análise de dados	16
4	RESULTADOS	18
4.1	Caracterização e classificação dos pacientes	18
4.2	Comparação da atividade da doença no início e no final do estudo	19
5	DISCUSSÃO	26
6	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS	33
	APÊNDICES	38
	ANEXOS	40

1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença insidiosa e rara, associada a uma alta taxa de mortalidade. De acordo com recentes dados epidemiológicos, a prevalência estimada e a incidência anual de acromegalia é de 18 a 137 e 2 a 11 casos por milhão de pessoas-ano, respectivamente¹. No Brasil, os dados epidemiológicos ainda não são consistentes, no entanto, sabe-se estar sendo construído o primeiro Registro Epidemiológico Nacional de Acromegalia (RENA)². O pico de incidência da doença ocorre entre os 30 e 50 anos, afetando igualmente homens e mulheres.

A fisiopatologia da doença se dá pela hiperprodução autônoma crônica do hormônio do crescimento (GH), secretado pela hipófise anterior. O GH por sua vez estimula a síntese do Insulin-like growth factor-I (IGF-1) pelo fígado e por outros tecidos periféricos e, por meio desse fator de crescimento, consegue exercer seu efeito somatotrópico. O excesso da circulação de IGF-1 na acromegalia é o responsável pela maioria de suas manifestações clínicas³.

A causa mais comum da acromegalia - 98% dos casos – é o adenoma secretor de GH da glândula pituitária. Em torno de 2%, ocorre a hipersecreção do hormônio liberador de GH (GHRH) por tumores hipotalâmicos ou por focos ectópicos liberadores de GHRH, e muito raramente a doença se dá pela secreção ectópica de GH⁴.

O curso clínico da acromegalia é insidioso, levando a um atraso de cerca de uma década no reconhecimento dos sinais e dos sintomas, sendo o diagnóstico quase sempre realizado tardiamente, com a doença já instalada⁵.

A sintomatologia pode ocorrer tanto devido ao excesso do GH e do IGF-I quanto pelo efeito de massa do adenoma sobre as estruturas nobres adjacentes à sela túrcica. As manifestações clínicas decorrentes das alterações somáticas são caracterizadas por: crescimento acral, protrusão da fronte, acentuação dos malaras, aumento do nariz, orelhas e lábios, acentuação dos sulcos nasolabiais, macroglossia, diastema, prognatismo, aumento de extremidades e do número do calçado, espessamento da pele, hipertricose e hiperidrose, artralgia e síndrome do túnel do carpo.

Notam-se, também, alterações respiratórias, como a apneia do sono, e alterações cardiovasculares, como: a hipertensão arterial sistêmica, a dislipidemia, a hipertrofia dos ventrículos e as miocardiopatias, podendo resultar em insuficiência

cardíaca. Importantes disfunções metabólicas e endócrinas também podem estar presentes, com destaque para a resistência à insulina, o diabetes mellitus, o hipopituitarismo e a hiperprolactinemia. Entre os sintomas compressivos ocasionados pelo adenoma estão a cefaléia e o déficit visual⁶.

Após a suspeita no exame clínico, é necessário confirmar o diagnóstico com demonstração bioquímica de secreção autônoma e desregulada de GH, bem como níveis elevados de IGF-1. É importante ressaltar que a secreção de GH em indivíduos saudáveis é pulsátil e pode estar alterada na presença de outras patologias, como diabetes mellitus descompensado, doenças hepáticas e desnutrição⁷. Assim sendo, a dosagem isolada de GH tem pouca utilidade diagnóstica, entretanto, um valor abaixo de 0,4 ng/mL exclui o diagnóstico de acromegalia, especialmente se associado a um nível sérico de IGF-1 normal⁸.

O IGF-1, por sua vez, reflete a secreção integrada do GH e não apresenta flutuação circadiana nem secreção pulsátil, sendo assim um melhor marcador da doença⁹. Seus valores de referência também variam de acordo com a idade e com os métodos de dosagem utilizados, sendo necessário calcular sempre o limite superior de normalidade (LSN) de cada paciente para analisar corretamente os níveis de IGF-1. A recomendação do consenso de acromegalia de 2018 sugere que a normalização dos níveis de IGF-1 seja o objetivo principal, por ser o melhor reflexo do controle da doença³.

Nos pacientes em que o diagnóstico não pode ser afastado com as dosagens basais, está indicado o teste oral de tolerância à glicose (TOTG). O teste é feito com dosagens de GH antes e em 30, 60, 90 e 120 minutos após o paciente receber 75 g de glicose por via oral. Se o resultado for maior que 0,4ng/ml, o diagnóstico é confirmado, bem como níveis abaixo de 0,4 ng/ml em pelo menos uma das dosagens descarta o diagnóstico. No entanto, nos casos em que os níveis de GH basal e IGF-I estão extremamente elevados, o TOTG não é obrigatório^{4,10,11}.

Após a confirmação diagnóstica, os pacientes devem ser submetidos a exames de imagem para determinar a origem do excesso de GH. Como na maioria dos casos é um tumor hipofisário produtor de GH, todos os pacientes devem realizar a ressonância magnética (RM) de sela túrcica, e os pacientes com contraindicação a esse exame devem realizar tomografia computadorizada (TC) de sela túrcica. É fundamental identificar e caracterizar o adenoma hipofisário quanto ao seu tamanho (micro ou macroadenoma), aspecto (sólido, cístico ou heterogêneo), expansão (supra,

infra e parasselar) e relação com as estruturas adjacentes à sela túrcica (quiasma óptico e seios cavernosos). Esses dados são preditores de chance de cura ao tratamento cirúrgico e podem orientar a melhor opção terapêutica. Nos raros casos com diagnóstico clínico e laboratorial de acromegalia com RM ou TC de sela túrcica sem evidência de adenoma, tumores ectópicos produtores de GH ou de GHRH devem ser pesquisados. Para isso, o paciente deve ser submetido a TC de tórax e de abdômen^{3,6}

Pela elevada prevalência de diabetes mellitus nos pacientes com acromegalia, é importante analisar sempre a glicemia de jejum. A função adeno-hipofisária também deve ser avaliada por meio dos níveis séricos de: cortisol, TSH, T4 livre, prolactina, LH, FSH e testosterona total (em homens). Nas mulheres, a determinação dos ciclos menstruais é suficiente para avaliação gonadal^{8,9}.

Para avaliação de complicações, recomenda-se a realização, em todos os pacientes, de ecocardiografia, avaliação de distúrbios do sono e, devido ao aumento da incidência de neoplasia de cólon, a colonoscopia¹². A incidência de câncer de tireoide também parece ser maior nos pacientes com acromegalia do que na população em geral. Por isso, recomenda-se que os pacientes tenham a tireoide examinada a partir de exame clínico pela palpação e naqueles com nódulo palpável seja realizada ecografia de tireoide^{13,14}.

O tratamento da doença e o seu controle eficaz têm como objetivos: o controle de GH e de IGF-1, a preservação da função hipofisária e a redução da morbimortalidade. Dentre as opções terapêuticas tem-se a cirurgia, o tratamento medicamentoso e a radioterapia⁷.

Na maioria dos casos, o tratamento primário da acromegalia é cirúrgico, sendo o método de escolha em pacientes com microadenomas, macroadenomas não invasivos e com tumores que provocam sintomas compressivos¹⁵.

A terapia medicamentosa é recomendada quando a doença é persistente após a cirurgia ou quando não é possível realizá-la. Existem três classes de drogas disponíveis e aprovadas para o tratamento: os análogos da somatostatina, como o octreotida e o lanreotida; os agonistas dopaminérgicos como a cabergolina; e o antagonista do receptor de GH, o pegvisomanto¹⁵. O pegvisomanto, por sua vez, foi reavaliado recentemente pela CONITEC para sua incorporação no SUS, por parecer técnico científico (PTC), a qual apontou nível de evidência fraca a favor do

medicamento, bem como inconsistência de custo-efetividade na redução dos sinais e dos sintomas da doença⁶.

Os análogos de somatostatina, como lanreotide, são recomendados como tratamento de primeira linha para acromegalia após a cirurgia ou quando a cirurgia é contraindicada. Apesar desse medicamento também atuar melhorando o perfil lipídico e reduzindo o risco cardiovascular desses pacientes, ele foi relacionado com a piora da tolerância à glicose e ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 na acromegalia. Conseqüentemente, é recomendado o monitoramento da glicemia e da hemoglobina glicada (HbA1c) no seguimento desta doença^{7,10}. A radioterapia pode ser considerada terapia de segunda linha em pacientes que não atingiram controle da doença após o tratamento cirúrgico, ou terceira linha naqueles que não tiveram controle após tratamento cirúrgico e medicamentoso^{9,15}.

Sabe-se que a hipersecreção crônica de GH e IGF-1 causa diversas alterações metabólicas nos pacientes acromegálicos. Um dos efeitos do GH é a lipólise, que induz a hidrólise de triglicerídeos, ácidos graxos livres e de glicerol. O excesso de ácidos graxos livres circulantes gera alterações no perfil lipídico desses pacientes, que geralmente apresentam dislipidemia com padrão altamente aterogênico, caracterizada pela redução do HDL-colesterol, pela hipertrigliceridemia, pela elevação da lipoproteína-a (LP-a) e pelos achados de partículas de LDL pequenas e densas. Além disso, os pacientes acromegálicos estão propensos a desenvolver evidências de aterosclerose, como disfunção endotelial e espessamento da íntima média das carótidas, mesmo quando a doença tem menos de 5 anos de duração⁵.

Outra alteração importante que ocorre no metabolismo dos acromegálicos relacionado à hipersecreção de GH é a hiperinsulinemia. Os ácidos graxos livres circulantes competem pelos locais de ligação da glicose no músculo esquelético, inibindo a captação de glicose sérica e produzindo resistência à insulina. Além disso, o GH estimula a gliconeogênese e inibe a atividade da glicogênio-sintase muscular¹⁶.

A diminuição dos receptores insulínicos e redução de sua afinidade pela insulina, associada a redução da supressão hepática de glicose e prejuízo em seu transporte para tecidos periféricos, culminam em uma hipersecreção compensatória de insulina. Outros marcadores bioquímicos de alteração do metabolismo glicídico nos acromegálicos são os séricos de pró-insulina e o peptídeo C mais elevados, sendo o aumento dos níveis circulantes de pró-insulina considerado um reflexo da disfunção

da célula-beta pancreática¹⁷. Dessa forma, alterações no perfil glicêmico são frequentes, sendo a resistência à insulina (RI) e o diabetes mellitus (DM) comorbidades bem reconhecidas em pacientes com acromegalia, encontradas em até 50% dos casos no diagnóstico, principalmente em pacientes idosos¹⁸.

Essas alterações lipídicas e glicêmicas estão relacionadas a um pior prognóstico e a um risco cardiovascular aumentado nos pacientes acromegálicos, sendo, hoje, a segunda causa mais comum de mortalidade desses pacientes. Uma metanálise feita por Jacob Dal, em 2018, resultou nessa mudança de padrão de mortalidade, visto que antes os distúrbios cardiovasculares eram os principais, mas o câncer agora ocupa a primeira posição¹⁹.

Diante disso, o presente estudo busca avaliar a influência dos níveis de IGF-1 no perfil lipídico e glicêmico dos acromegálicos, com o objetivo de avaliar se o controle da doença corresponde, também, a um melhor controle metabólico desses pacientes, resultando em um menor risco cardiovascular, uma maior qualidade de vida e uma menor taxa de mortalidade desses pacientes.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Identificar a influência dos níveis séricos de IGF-1 no perfil lipídico e glicêmico dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, comparando dados da primeira consulta com a última consulta.

2.1 Objetivos Específicos

a) Avaliar a influência dos níveis de IGF-1 no colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídeos dos pacientes acromegálicos.

b) Avaliar a influência dos níveis de IGF-1 na glicemia de jejum dos pacientes acromegálicos, comparando os diabéticos e não diabéticos.

c) Avaliar a influência dos níveis de IGF-1 nos níveis de hemoglobina glicada dos pacientes acromegálicos diabéticos.

d) Comparar os pacientes com doença controlada e não controlada e analisar se o controle da doença corresponde a melhora do perfil lipídico e glicêmico dos acromegálicos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário do Pará (CESUPA) em 23 de setembro de 2019, parecer nº 3.593.980, CAAE 64581817.9.0000.5169 (ANEXO A).

A única fonte de coleta de dados foi a análise de prontuários, não ocorrendo contato direto entre pesquisadores e pacientes e, por isso, não houve necessidade da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os pesquisadores assinaram o Termo de Compromisso de Utilização de dados (TCUD) (APÊNDICE A), comprometendo-se em manter sigilo das informações coletadas e responsabilizando-se em usá-las, unicamente, para os fins a qual essa pesquisa se propôs.

3.2 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo do epidemiológico, transversal e descritivo, com base em análise exploratória dos prontuários.

3.3 Tempo e Local de Estudo

O estudo foi realizado no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC) do Centro Universitário do Pará (CESUPA), em Belém do Pará, no período de agosto de 2019 a junho de 2020.

3.4 População e Amostra do Estudo

A população estudada foi de pacientes com diagnóstico clínico e bioquímico de acromegalia, acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do Serviço de Endocrinologia do CEMEC, desde o início de seu diagnóstico até a data da última consulta no momento da coleta. A amostra foi composta por todos os pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão.

3.5 Critérios de Inclusão

Foram incluídos neste estudo os pacientes devidamente matriculados no serviço de endocrinologia do CEMEC do CESUPA, atendidos no ambulatório de

Hipófise e Adrenal, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, acompanhados desde o início do serviço, em janeiro de 2013, até junho de 2020.

Os pacientes acromegálicos incluídos nesta pesquisa preencheram os seguintes critérios diagnósticos:

- a) Dosagem sérica de GH basal (randômico) > 0,4 Mg/L e/ou IGF-1 elevado para a idade
- b) Nadir do GH > 0,4Mg/L após TOTG com dosagem de GH a cada 30 minutos durante 2 horas

3.6 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que, apesar do diagnóstico de acromegalia, não possuíam informações clínicas e laboratoriais suficientes no prontuário, seja por dados incompletos ou ilegíveis. Também foram excluídos os pacientes que vieram a óbito.

3.7 Amostra

Foram avaliados 64 prontuários de pacientes acromegálicos, seguindo os critérios de inclusão e exclusão citados anteriormente. Após essa avaliação, foram excluídos 19 pacientes da pesquisa e foram inclusos 45 pacientes, sendo 28 do sexo feminino e 17 do sexo masculino.

3.8 Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir de prontuários dos pacientes acromegálicos atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, por meio de um formulário próprio (APÊNDICE B), após aprovação do CEP. A coleta ocorreu no período de agosto de 2019 a junho de 2020. Após o término desta, todos os dados registrados foram transferidos para uma planilha do software Microsoft Excel.

3.9 Variáveis Estudadas

As variáveis pesquisadas foram: Quanto à identificação: Sexo; idade; quanto ao Tipo de tumor: Macroadenoma (se >1cm) ou Microadenoma (se < 1cm). Quanto à terapêutica: medicamentosa, cirúrgica ou por radioterapia, além da medicação em uso. Quanto às comorbidades apresentadas pelos pacientes: presença de

Hipertensão Arterial Sistêmica; diabetes Melitus; dislipidemia e obesidade, presentes desde a primeira consulta.

Os Exames Laboratoriais: foram divididos em três categorias: Quanto ao seguimento da acromegalia, analisou-se o GH basal, o IGF-1 total e o cálculo do Limite Superior de Normalidade (LSN) de IGF-1;

Os níveis séricos de IGF-1 foram utilizados para a obtenção do LSN de IGF-1, que é calculado por meio da razão entre o IGF-1 do paciente daquele momento analisado e o valor máximo de referência de normalidade para a idade dele. Assim, tal variável contribuiu para a avaliação do controle da acromegalia, sendo considerado como critério para controle da doença quando o LSN se encontra $< 1,2$ ng/ml, e doença não controlada se valores superiores a esse.

Por fim, quanto ao perfil lipídico, analisou-se: Colesterol Total, HDL, LDL, Triglicerídeos; e quanto ao perfil glicêmico: Glicemia de Jejum (Grupo diabético e grupo não diabético); hemoglobina glicada-HbA1c (grupo diabético).

3.10 Análise de dados

A investigação dos elementos foi dividida entre os pacientes acromegálicos controlados (quando o valor de IGF-1 pelo cálculo do LSN for $< 1,2$ ng/ml) e acromegálicos não controlados ou em atividade da doença (se o LSN for $> 1,2$ ng/ml).

Todos os exames laboratoriais foram analisados em dois momentos distintos, sendo o primeiro valor de cada exame correspondente à primeira consulta no ambulatório; e o segundo valor, à última consulta registrada no prontuário do paciente durante o período que se propõe a pesquisa.

Os valores referenciais utilizados para o perfil lipídico foram os estabelecidos pela Diretriz Brasileira de Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia²⁰ (ANEXO B), assim como os valores para alvos terapêuticos, que são determinados de acordo com o risco cardiovascular individual e com o estado alimentar (coleta com jejum e coleta sem jejum).

Para avaliar o perfil glicêmico, foram usados os critérios diagnósticos de diabetes estabelecidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2019-2020²¹ (ANEXO C). As metas de controle laboratorial também foram estabelecidas por esta Diretriz²¹ (ANEXO D).

Os dados coletados foram organizados no programa Microsoft Excel 2010. Os gráficos e tabelas foram construídos com as ferramentas disponíveis nos *softwares*

Microsoft Word, Excel e Bioestat 5.5. Todos os testes foram executados com o auxílio do *software* BioEstat 5.5. As variáveis quantitativas foram descritas por mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão; e as variáveis qualitativas, por frequência e percentagem. Para verificar se houve discordância significativa nas classificações quanto à atividade da acromegalia, na última em relação à primeira consulta, foi utilizado o teste de McNemar. Para comparar variáveis numéricas independentes entre grupos, foi utilizado o teste t de Student ou o equivalente não-paramétrico, teste de Mann-Whitney. Para comparar variáveis numéricas dependentes (pareadas), foi utilizado o teste t de Student para dados pareados ou o teste T de Wilcoxon, para dados não-paramétricos, conforme o caso. As diferenças para uma amostra, quando a variável era qualitativa, foram testadas pelo teste do qui-quadrado de aderência. Os resultados com $p \leq 0,05$ (bilateral) foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização e classificação dos pacientes

Em relação ao perfil epidemiológico dos pacientes, verifica-se na Tabela 1 que a maioria é do sexo feminino (62,2%), com idade entre 30 e 50 anos (44,4%) e possuem macroadenoma (84,4%).

Tabela 1 – Características demográficas e tipo de tumor dos pacientes acromegálicos acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, de janeiro de 2013 a junho de 2020, Belém – Pará.

Variável	Frequência	Porcentagem*	p-valor ¹
Sexo			0,101
Feminino	28	62,2	
Masculino	17	37,8	
Faixa etária (anos)			0,416
< 30	3	6,7	
30 a 39	10	22,2	
40 a 49	10	22,2	
50 a 59	7	15,6	
60 a 69	9	20,0	
> = 70	6	13,3	
Tipo de tumor			<0,001
Macroadenoma [†]	38	84,4	
Microadenoma	7	15,6	

*: As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=45). 1: Qui-quadrado de aderência. †: valores maiores que o esperado. Os p-valores significativos são exibidos em negrito

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA

A tabela 2 mostra que 44 (97,8%) pacientes do estudo realizaram o tratamento da acromegalia e apenas 1 (2,2%) paciente não realizou, sendo que o tipo de tratamento mais prevalente foi o cirúrgico associado ao medicamentoso (33,3%).

Tabela 1 – Tratamento dos pacientes acromegálicos acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, de janeiro de 2013 a junho de 2020, Belém – Pará. (Continua)

Variável	Frequência	Porcentagem*	p-valor ¹
Realizou Tratamento			<0,001
Sim [†]	44	97,8	
Não	1	2,2	
Quais Tratamentos			<0,001

Tabela 2 – Tratamento dos pacientes acromegálicos acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, de janeiro de 2013 a junho de 2020, Belém– Pará. (conclusão)

Variável	Frequência	Percentagem*	p-valor ¹
Somente Cirúrgico [†]	15	33,3	
Somente Medicamentoso	11	24,4	
Medicamentoso + Cirúrgico [†]	15	33,3	
Medicamentoso + Radioterapia	1	2,2	
Medicamentoso + Cirúrgico + Radioterapia	2	4,4	

*: As percentagens são relativas ao total de pacientes (n=45). ¹: Qui-quadrado de aderência. †: valores maiores que o esperado. Os p-valores significativos são exibidos em negrito.

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA

Em relação às comorbidades, nota-se que a mais prevalente no estudo foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (71,9%), presente desde a primeira consulta, conforme a Tabela 3.

Tabela 3 – Comorbidades dos pacientes acromegálicos acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, de janeiro de 2013 a junho de 2020, Belém – Pará.

Variável	Frequência	Percentagem*	p-valor ¹
Comorbidades			0,005
Presença desde 1ª consulta [†]	32	71,1	
Ausência	13	28,9	
Quais Comorbidades			0,593
HAS	23	71,9	
Dislipidemia	22	68,8	
Diabetes	20	62,5	
Obesidade	15	46,9	

*: As percentagens são relativas ao total de pacientes (n=45), exceto para tipos de comorbidade (n=32). ¹: Qui-quadrado de aderência. †: valores maiores que o esperado. Os p-valores significativos são exibidos em negrito.

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA

4.2 Comparação da atividade da doença no início e no final do estudo

Ao avaliar se houve discordância significativa nas classificações dos pacientes quanto à acromegalia, na primeira e na última consulta (Tabela 4) observou-se que 24 pacientes (mais da metade) estavam em atividade da doença na primeira consulta e passaram à doença controlada na última consulta, enquanto apenas dois estavam no grupo controlado no início e passaram ao grupo em atividade no final, sendo essa diferença estatisticamente significativa.

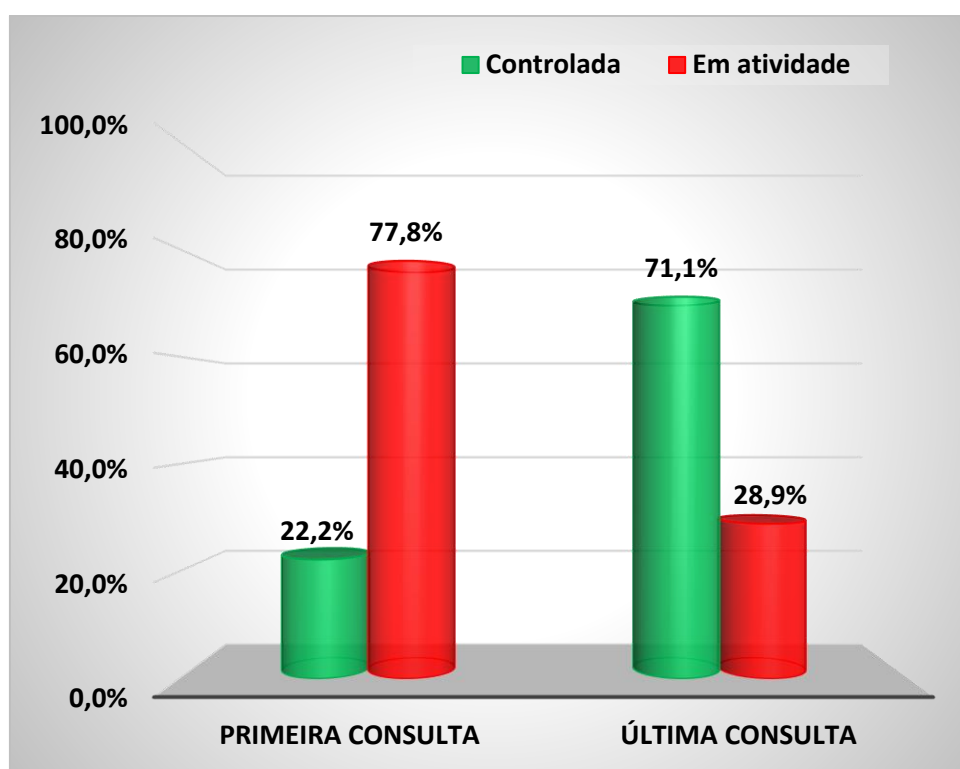
Tabela 4 – Comparação da atividade da acromegalia entre a primeira e a última avaliação dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, de janeiro de 2013 a junho de 2020, Belém – Pará.

Variável	Acromegalia Última Consulta		p-valor <0,001 ¹
	Em atividade (n=13)	Controlada (n=32)	
Acromegalia Primeira Consulta			
Em atividade (n=35)	11 (24,4)	24 (53,3)	
Controlada (n=10)	2 (4,4)	8 (17,8)	

As percentagens são relativas ao total de pacientes (n=45). ¹: Teste de McNemar.

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA

Gráfico 1 - Comparação da atividade da acromegalia na primeira e na última avaliação



Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA

Quanto ao perfil glicêmico, quando comparados os diabéticos aos não diabéticos, foi observado que houve redução dos níveis de glicemia a partir da concomitante redução dos níveis de LSN, em ambos os grupos (Tabela 5 e gráfico 2). Observou-se também que os dois grupos diferiram significativamente apenas quanto à glicemia, de forma que a glicemia dos diabéticos foi estatisticamente superior aos dos não diabéticos, tanto no início do estudo quanto no final (Tabela 5).

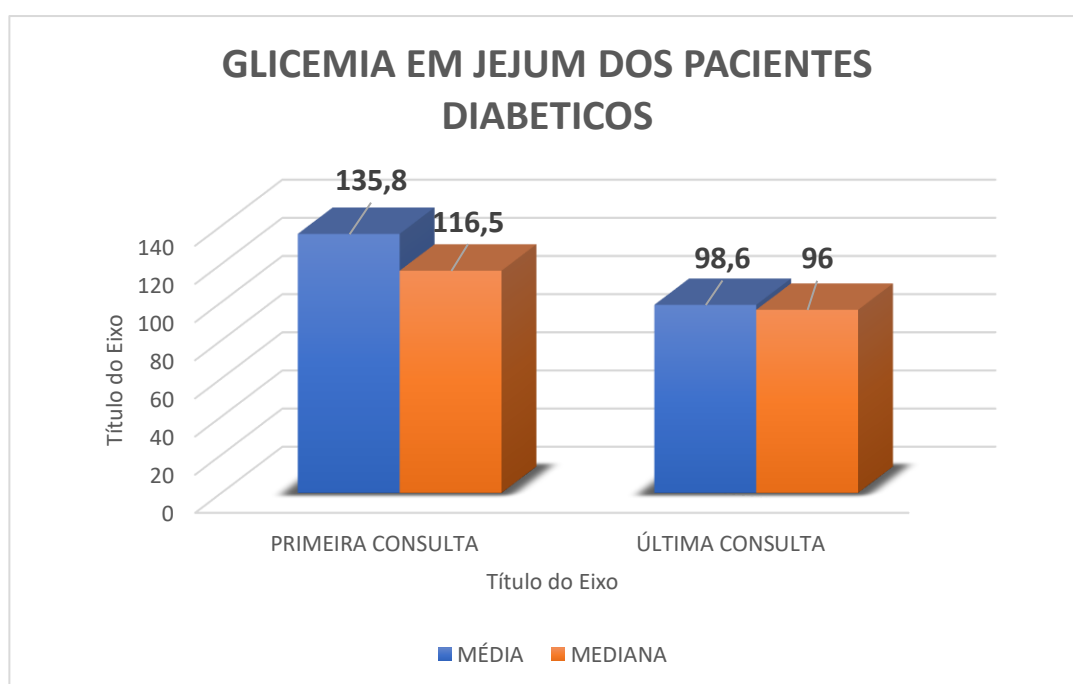
Tabela 5 – Comparação dos níveis de IGF-1 e glicemia entre diabéticos e não diabéticos, dos pacientes acromegálicos acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, de janeiro de 2013 a junho de 2020, Belém – Pará.

Variável	Diabéticos (n=20)		Não Diabéticos (n=25)		p-valor ¹
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
Primeira Avaliação					
IGF-1 (ng/mL)	480,9 ± 250,5	397,5	543,7 ± 290,3	511,0	0,441
IGF-1 (LSN) (ng/mL)	1,8 ± 1,0	1,5	2,5 ± 2,5	2,0	0,299
Glicemia Jejum (mg/dL)	135,8 ± 59,4	116,5	95,1 ± 15,2	94,0	<0,001
Última Avaliação					
IGF-1(ng/mL)	189,5 ± 91,5	203,5	231,4 ± 118,2	220,0	0,187
IGF-1 (LSN) (ng/mL)	1,0 ± 0,6	1,0	1,1 ± 0,8	0,9	0,545
Glicemia Jejum (mg/dL)	98,6 ± 13,2	96,0	84,0 ± 11,1	81,0	<0,001

DP: Desvio Padrão. ¹: Para IGF-1 foi utilizado o teste t de Student, para glicemia e LSN foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Os p-valores significativos são exibidos em negrito.

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA

Gráfico 2 - Valores de glicemia de jejum de pacientes acromegálicos diabéticos, comparando a primeira consulta com a última consulta.



Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA

Quando comparado os níveis de IGF-1, IGF-1 (LSN) e os níveis de HBA1-C dos pacientes acromegálicos com diagnóstico de diabetes melitos, entre os dois

momentos, observou-se uma diminuição significativa nos parâmetros laboratoriais dos níveis de IGF-1 e IGF-1 (LSN). Contudo, não houve diferença estatística significativa entre os valores de HBA1-C, ainda que a mediana da última consulta fosse numericamente inferior ao da primeira consulta. (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação de parâmetros laboratoriais na primeira e última avaliações de todos os pacientes com dados válidos, acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, de janeiro de 2013 a junho de 2020, Belém – Pará.

Variável	Mínimo	Máximo	Média ± DP	Mediana	p-valor
IGF-1* (n=20)					
Primeira consulta	135	912	480,9 ± 250,5	397,5	<0,001¹
Última consulta	37	460	189,5 ± 91,5	203,5	
IGF-1 (LSN)* (n=20)					
Primeira consulta	0,6	4,0	1,8 ± 1,0	1,5	<0,001¹
Última consulta	0,2	2,8	1,0 ± 0,6	1,0	
HBA1-C* (n=20)					
Primeira consulta	4,2	12,1	6,7 ± 1,6	6,5	0,035 ¹
Última consulta	4,2	7,9	6,1 ± 1,0	6,0	

DP: Desvio Padrão. ¹: Teste T de Wilcoxon para dados pareados. Os p-valores significativos são exibidos em negrito. * O valor de unidade é para IGF-1 (LSN) é em ng/mL; e para HBA1C é em %.

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA

Quando comparados os pacientes com doença ativa e os pacientes com doença controlada, observou-se que, tanto no início quanto no final do estudo, os pacientes com doença ativa possuem níveis significativamente maiores de IGF-1, GH, Colesterol Total, Triglicerídeos, Glicemia de Jejum e HBA1C. Em contrapartida, os níveis de HDL são menores nos pacientes com atividade da doença e maiores nos pacientes com doença controlada, tanto na primeira, quanto na última avaliação. (Tabela 7).

Tabela 7 – Comparação de parâmetros laboratoriais de acordo com a atividade da acromegalia em pacientes acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, de janeiro de 2013 a junho de 2020, Belém – Pará.

(continua)

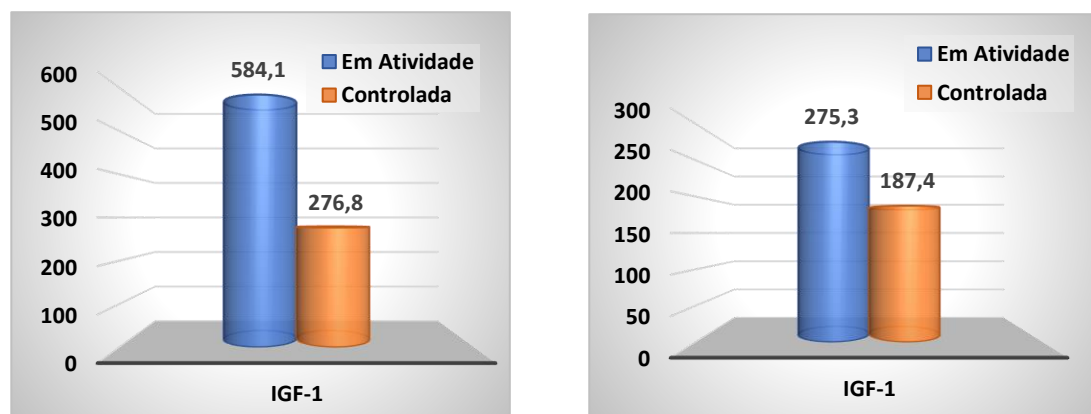
Variável	Em Atividade		Controlada		p-valor
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
Primeira Avaliação	n=35		n=10		

Tabela 7 – Comparação de parâmetros laboratoriais de acordo com a atividade da acromegalia em pacientes acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, de janeiro de 2013 a junho de 2020, Belém – Pará.
(Conclusão)

Variável	Em Atividade	Controlada	p-valor	Variável	p-valor
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
IGF-1 (ng/mL)	584,1 ± 262,6	639,0	276,8 ± 141,3	226,5	<0,001 ¹
IGF-1 (LSN) (ng/mL)	2,6 ± 2,1	2,2	0,9 ± 0,2	0,9	<0,001 ²
GH (ng/mL)	7,3 ± 9,2	4,5	2,0 ± 1,7	1,5	0,012 ²
CT (mg/dL)	193,3 ± 22,0	185,5	187,9 ± 30,9	188,0	0,806 ²
LDL (mg/dL)	121,6 ± 30,6	120,0	121,7 ± 24,8	110,0	0,806 ²
HDL (mg/dL)	40,9 ± 7,8	42,5	48,1 ± 25,7	44,0	0,469 ²
TGL (mg/dL)	205,4 ± 105,7	192,0	149,3 ± 65,9	139,0	0,096 ²
GJ (mg/dL)	122,1 ± 70,6	96,5	110,6 ± 36,4	102,0	0,692 ²
HBA1C ³ (%)	6,8 ± 1,9	6,5	6,6 ± 0,9	6,5	0,683 ¹
Última Avaliação	n=13		n=32		
IGF-1 (ng/mL)	275,3 ± 140,9	253,0	187,4 ± 81,1	204,5	0,055 ²
IGF-1 (LSN) (ng/mL)	1,9 ± 0,7	1,6	0,7 ± 0,3	0,7	<0,001 ²
GH (ng/mL)	2,5 ± 3,9	1,4	2,1 ± 3,9	1,1	0,573 ²
CT (mg/dL)	170,7 ± 41,1	159,0	155,9 ± 28,8	161,0	0,475 ²
LDL (mg/dL)	108,7 ± 33,9	101,0	96,1 ± 34,7	101,0	0,279 ¹
HDL (mg/dL)	53,3 ± 7,9	54,0	58,0 ± 24,2	51,0	0,841 ²
TGL (mg/dL)	134,6 ± 61,8	114,0	127,5 ± 49,5	120,0	0,950 ²
GJ (mg/dL)	90,9 ± 13,7	88,5	89,5 ± 15,4	87,0	0,788 ¹
HBA1C ³ (%)	6,1 ± 1,1	5,6	6,1 ± 1,0	6,1	0,934 ¹

DP: Desvio Padrão. : CT: colesterol total; TGL: triglicerídeos; GJ: glicemia de jejum; HBA1C: hemoglobina glicada
¹: Teste t de Student. ²: Teste de Mann-Whitney. ³. Os p-valores significativos são exibidos em negrito.
 Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA

Gráfico 3 - Valores de IGF-1 na Primeira Consulta e na última consulta comparando os valores da doença controlada (LSN<1,2) e não controlada (LSN>1,2)



Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA

Os pacientes com acromegalia controlada, ao serem comparados os dados de perfil lipídico e perfil glicêmico da primeira e da última consulta, tiveram um aumento dos níveis de HDL e redução dos valores de Colesterol Total, LDL, Triglicerídeos e Glicemia de Jejum representados na Tabela 8.

Tabela 8 – Comparação de parâmetros laboratoriais na primeira e última avaliações dos pacientes com acromegalia controlada ao final do estudo, acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, de janeiro de 2013 a junho de 2020, Belém – Pará.

Variável	Acromegalia Controlada (n=32)				p-valor
	Mínimo	Máximo	Média ± DP	Mediana	
IGF-1 (ng/mL)					
Primeira consulta	135	1156	479,1 ± 254,8	397,5	<0,001¹
Última consulta	41	380	187,4 ± 81,1	204,5	
IGF-1 (LSN) (ng/mL)					
Primeira consulta	0,5	1,1	0,8 ± 0,3	0,8	<0,001¹
Última consulta	0,2	1,1	0,7 ± 0,3	0,7	
GH (ng/mL)					
Primeira consulta	0,2	34,6	5,4 ± 7,7	3,4	<0,001¹
Última consulta	0	22	2,1 ± 3,9	1,1	
CT (mg/dL)					
Primeira consulta	129	267	193,0 ± 28,1	188,5	0,004¹
Última consulta	117	286	170,7 ± 41,1	159	
LDL (mg/dL)					
Primeira consulta	66	189	126,8 ± 31,4	122	0,002²
Última consulta	56,8	196	108,7 ± 33,9	101	
HDL (mg/dL)					
Primeira consulta	20	181	46,3 ± 26,0	42	0,003¹
Última consulta	31	153	58,0 ± 24,2	51	
TGL (mg/dL)					
Primeira consulta	59	436	167,2 ± 76,5	156,5	<0,001¹
Última consulta	44	261	127,5 ± 49,5	120	
GJ (mg/dL)					
Primeira consulta	70	314	117,5 ± 52,4	104	<0,001¹
Última consulta	74	126	90,9 ± 13,7	88,5	

DP: Desvio Padrão. CT: colesterol total; TGL: triglicerídeos; GJ: glicemia de jejum. ¹: Teste T de Wilcoxon para dados pareados. ²: Teste t de Student para dados pareados. Os p-valores significativos são exibidos em negrito. Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA

De forma muito interessante, os pacientes com acromegalia não controlada apresentaram resultados semelhantes, ao serem comparados dados de perfil lipídico e perfil glicêmico da primeira e última consulta, com redução dos níveis de colesterol total, LDL, triglicerídeos e glicemia de jejum, e um aumento do HDL, como mostra na Tabela 9.

Tabela 9 – Comparação de parâmetros laboratoriais na primeira e última avaliações dos pacientes com acromegalia não controlada (em atividade) ao final do estudo, atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, de janeiro de 2013 a junho de 2020, Belém – Pará.

Variável	Acromegalia Não Controlada (n=13)				p-valor
	Mínimo	Máximo	Média ± DP	Mediana	
IGF-1 (ng/mL)					
Primeira consulta	200	1108	606,2 ± 302,3	650	0,001¹
Última consulta	37	518	275,3 ± 140,9	253	
IGF-1 (LSN) (ng/mL)					
Primeira consulta	1,2	13,7	3,4 ± 3,3	2,4	0,048¹
Última consulta	1,3	3,0	1,9 ± 0,7	1,6	
GH (ng/mL)					
Primeira consulta	0,1	30,7	8,1 ± 10,1	4,5	0,011¹
Última consulta	0,1	14,7	2,5 ± 3,9	1,4	
CT (mg/dL)					
Primeira consulta	131	229	179,3 ± 30,0	182	0,018²
Última consulta	101	195	155,9 ± 28,8	161	
LDL (mg/dL)					
Primeira consulta	83	136	108,8 ± 18,0	110	0,115 ²
Última consulta	24	161	96,1 ± 34,7	101	
HDL (mg/dL)					
Primeira consulta	28	81	46,8 ± 14,3	46	0,048²
Última consulta	39	67	53,3 ± 7,9	54	
TGL (mg/dL)					
Primeira consulta	61	348	148,4 ± 85,6	123	0,612 ²
Última consulta	74	286	134,6 ± 61,8	114	
GJ (mg/dL)					
Primeira consulta	81	136	102,5 ± 17,5	100	0,056 ²
Última consulta	68	126	89,5 ± 15,4	87	

DP: Desvio Padrão. : CT: colesterol total; TGL: triglicerídeos; GJ: glicemia de jeju ¹: Teste T de Wilcoxon para dados pareados. ²: Teste t de Student para dados pareados. Os p-valores significativos são exibidos em negrito. Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA

5 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que os pacientes com diagnóstico clínico e bioquímico de acromegalia acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do Serviço de Endocrinologia do CEMEC eram, em sua maioria, mulheres (n:28; 62,2%), se comparado com os homens (n:17; 37,8%). As faixas etárias com maior prevalência foram as de 30 a 39 anos (n:10 ; 22,2%) e de 40 a 49 anos (n:10 ; 22,2%), seguido da de 60 a 69 anos (n:9 ; 20,0%), da de 50 a 59 anos (n:7 ; 15,6%) e da de ≥ 70 anos (n:6 ; 13,3%), não diferenciando a idade por sexo.

O estudo de Park e colaboradores²² mostrou que mulheres com acromegalia tendem a ter idade mais avançada do que homens com acromegalia ($45,2 \pm 11,4$ vs $39,9 \pm 10,3$ anos, $P < 0,001$). Os autores afirmam que mulheres na pré-menopausa e homens com idade < 50 anos têm um estado de doença mais bioquimicamente hiperativo e adenomas mais agressivos, se comparados a mulheres na pós-menopausa e homens com idade ≥ 50 anos.

Quanto aos tamanhos dos tumores, a literatura relata que a principal causa da acromegalia são os tumores hipofisários do tipo macroadenoma, que são os com 1cm ou mais de tamanho⁶. No presente estudo, foi observado que o macroadenoma se destacou, se comparado com o microadenoma (n: 38, 84,4% vs n: 7, 15,6%; $P < 0,001$), com diferenças estatisticamente significativa, assemelhando-se com a literatura apresentada.

Percebeu-se, neste estudo, que um total de 44 (97,8%, $P < 0,001$) dos pacientes atendidos realizaram tratamentos, destacando-se o cirúrgico (n:15; 33,3%) e o medicamentoso juntamente com o cirúrgico (n:15; 33,3%), seguido do tratamento apenas medicamentoso (n:11; 24,4%). Os tratamentos menos utilizados foram o medicamentoso juntamente com cirúrgico e radioterapia (n:2; 4,4%) e medicamentoso e radioterapia (n:1; 2,2%).

No estudo de Cuevas-Ramos e colaboradores²³, 81,71% dos pacientes foram submetidos a pelo menos uma cirurgia para adenoma produtor de GH ressecável. Desses, oitenta por cento (80%) dos pacientes foram operados uma vez, dezessete por cento (17%) duas vezes e três por cento (3%) três ou mais vezes. Cerca de 73% dos pacientes receberam medicamentos para controlar a atividade da acromegalia, como o Octreotide, Lanreotide e Pegvisomanto.

Em relação as comorbidades, este estudo evidenciou que a maioria dos pacientes apresentou comorbidades desde a primeira consulta (n: 32; 71,1% vs n: 13; 28,9%; $P = 0,005$), como HAS (71,9%), dislipidemia (68,8%), diabetes (62,5%) e obesidade (46,9%). Isso apresenta influência direta tanto no metabolismo dos carboidratos e da glicose como no metabolismo lipídico desses pacientes, devendo ser analisado como fatores adicionais agravantes em conjunto com as alterações metabólicas causadas pela doença em si. Rochette e colaboradores²⁵ evidenciaram que pacientes com hipertensão (55%) eram significativamente mais velhos (média, $53,5 \pm 12,4$ vs $41,2 \pm 13$ anos; $P < 0,001$), e 23% apresentavam hipertrofia ventricular esquerda.

Giustina e colaboradores²⁴ publicaram recentemente que a tolerância à glicose diminuída e o diabetes mellitus (DM) são as comorbidades metabólicas mais frequentes nos acromegálicos e estão presentes em 30% a 50% dos pacientes desde o diagnóstico, e espera-se que essa taxa aumente ainda mais à medida que prevalência do DM continue a aumentar na população geral. Já neste trabalho, foi observado que a hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais frequente desde a primeira consulta.

No presente estudo, ao comparar a atividade da acromegalia na primeira e na última consulta, foi possível verificar que houve um aumento no controle da doença, de 22,2% para 71,1%. De fato, a literatura relata que a combinação da cirurgia com um tratamento clínico adequado permite o controle da hipersecreção do hormônio do crescimento em 80% dos casos. No entanto, foi demonstrado em um estudo francês que, mesmo com um seguimento prolongado após a remissão da doença, algumas comorbidades e complicações persistem, enfatizando a necessidade de um acompanhamento específico e regular desses pacientes com perfil de alto risco cardiovascular²⁵.

Em relação ao perfil glicêmico, este estudo mostrou que a glicemia dos pacientes acromegálicos diabéticos foi estatisticamente superior aos dos não diabéticos, tanto na primeira avaliação (Média \pm DP: $135,8 \pm 59,4$ vs $95,1 \pm 15,2$; $P < 0,001$), quanto na última (Média \pm DP: $98,6 \pm 13,2$ vs $84,0 \pm 11,1$; $P < 0,001$), como mostrado no Gráfico 2.

Dreval e colaboradores²⁶ evidenciaram uma alta prevalência de diabetes mellitus (>50%) nos pacientes acromegálicos, mesmo os que já estavam em tratamento. Os indivíduos com diabetes eram mais velhos e mais obesos, com maior

proporção de mulheres. A duração da acromegalia até a remissão foi mais longa no grupo de diabetes, com níveis maiores de IGF1, se comparado aos indivíduos com tolerância normal a glicose.

Os dados deste trabalho se assemelham com os informados por Rochette e colaboradores²⁵, em que o distúrbio da glicemia foi a única comorbidade com maior prevalência em pacientes controlados do que na população em geral. Os autores evidenciaram a taxa de distúrbios da glicose mais alta em pacientes controlados com tratamentos medicamentoso do que em pacientes curados por cirurgia (41,2% vs 20,5%, $P= 0,23$). Logo, torna-se necessário manter o acompanhamento em longo prazo da glicemia desses pacientes, mesmo quando utilizam a medicação de forma regular.

Ao observarmos os pacientes acromegálicos diabéticos quanto à hemoglobina glicada, houve uma diminuição significativa dos níveis de IGF-1 (média± DP: $480,9 \pm 250,5$ vs $189,5 \pm 91,5$, $P < 0,001$) e de IGF-1 pelo LSN (média± DP: $1,8 \pm 1,0$ vs $1,0 \pm 0,6$, $P < 0,001$), ao se comparar as duas avaliações. Apesar da diferença estatística dos valores de HbA1c não ter sido significativa (média± DP: $6,7 \pm 1,6$ vs $6,1 \pm 1,0$, $P < 0,035$), a mediana da última consulta foi numericamente inferior ao da primeira consulta (mediana: 6,5 vs 6,0, $P < 0,035$), a qual também se encontra dentro da meta de controle metabólico para a hemoglobina glicada, segundo a maioria das sociedades científicas²¹.

No entanto, é possível a existência de viés de informação nesses resultados, pois nos prontuários dos pacientes não foi identificado o método realizado no exame da hemoglobina glicada, e sabe-se que é importante considerar a técnica laboratorial utilizada na realização do exame, além de que os valores de referência podem variar conforme os métodos laboratoriais. O ideal é que o laboratório utilize os métodos certificados pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), que garantem a comparabilidade com o empregado no DCCT, como o método HPLC (cromatografia líquida de alta performance), cujo valor de referência para normalidade é menor que 5,7%, para diagnóstico de diabetes mellitus igual ou maior que 6,5%, e para avaliar o controle da diabetes, em geral para adultos usa-se valores menores que 7%. É a fração A1c que se mostra relacionada com risco cardiovascular²¹.

Resultados semelhantes ao desta pesquisa foram observados no estudo de Caron e colaboradores²⁷ sobre o impacto do lanreotide na glicose e em outros parâmetros metabólicos na acromegalia, que demonstraram que no grupo com

diabetes (n=24) a HbA1C apresentou diminuição clinicamente relevante durante o tratamento e controle da acromegalia, com mudança média de -1.44% na linha de base [95% CI -2.52, -0.36] (n=14). Foi demonstrado, ainda, que na maioria dos pacientes os níveis de glicose e lipídios não foram prejudicados pelo uso de lanreotide, e houve uma influência positiva no perfil lipídico, enquanto apenas uma porção relativamente pequena mostrou alguma piora na homeostase da glicose²⁷.

Nesse contexto, é válido ressaltar que os níveis de glicemia devem ser analisados em conjunto com o tipo de medicação utilizada para controle da doença, pois, em discordância com o estudo citado acima, existem evidências de que os análogos da somatostatina, como o lanreotide, podem diminuir a tolerância a glicose e estão associados a incidência de diabetes melitos tipos 2 nesses pacientes⁷.

Outros estudos mostram, no entanto, que independentemente do tipo de tratamento (cirúrgico ou medicamentoso), o controle dos níveis de IGF-1 pode reverter ou reduzir significativamente as anormalidades metabólicas relacionadas à glicose, como resistência a insulina e diabetes mellitus, nos pacientes acromegálicos^{28,29}.

Quanto à dislipidemia, sua prevalência na acromegalia é geralmente semelhante à da população em geral, em que a lipoproteína LDL pode estar elevada, enquanto o colesterol HDL pode ser menor. O diagnóstico, o tratamento e o manejo devem seguir as diretrizes para a população geral, com objetivos e regimes de tratamento responsáveis pela presença de outras comorbidades metabólicas, como diabetes mellitus e hipertensão²⁴.

Neste estudo foi possível observar, por meio das Tabelas 8 e 9, que nos parâmetros laboratoriais entre a primeira e última avaliação da acromegalia controlada ao final (n=32), houve aumento significativo no nível de HDL (Média \pm DP: 46,3 \pm 26,0 vs 58,0 \pm 24,2; $P=0,003$) e diminuição significativa dos níveis de IGF-1, LSN, GH, colesterol total, LDL, triglicérides e glicemia de jejum. Já para os pacientes com acromegalia não controlada ao final (n=13), de forma muito interessante, também houve uma diminuição dos níveis de IGF-1 (Média \pm DP: 606,2 \pm 302,3 vs 275,3 \pm 140,9; $P=0,001$), GH (Média \pm DP: 8,1 \pm 10,1 vs 2,5 \pm 3,9; $P=0,011$), colesterol total (Média \pm DP: 179,3 \pm 30,0 vs 155,9 \pm 28,8; $P=0,018$) e aumento significativo do HDL (Média \pm DP: 46,8 \pm 14,3 vs 53,3 \pm 7,9; $P=0,048$).

No estudo de P. Figueiredo e colaboradores³⁰, foi demonstrado resultado semelhante, no qual os pacientes acromegálicos em atividade da doença apresentaram níveis mais elevados de glicemia de jejum e de triglicérides que aqueles

com doença controlada. Os valores de IGF-I correlacionaram-se inversamente com níveis de HDL-c ($r = -0,57$, $p = 0,04$) e diretamente com os níveis de triglicerídeos ($r = 0,62$, $p = 0,01$) e de glicemia de jejum ($r = 0,66$, $p = 0,008$). No entanto, contrastando o presente estudo, os valores de LDL não foram influenciados pela atividade da doença, provavelmente porque a alteração mais comum descrita na literatura ocorre nas partículas de LDL pequenas e mais densas, e não no LDL total.^{24,30,31.}

No estudo citado foi observado, ainda, que quando comparados os acromegálicos eugonádicos com os acromegálicos hipogonádicos, observou-se que esses últimos apresentaram níveis séricos mais baixos de HDL-c e mais elevados de triglicérides, LDL-c e glicemia de jejum em relação aos primeiros, sendo que os níveis de colesterol também tenderam a ser mais elevados nos hipogonádicos. Isso ressalta que as funções gonadais desses pacientes também influenciam diretamente em seu metabolismo, devendo também ser investigada de maneira regular para um melhor parâmetro comparativo.

A concentração aumentada de HDL e a redução de LDL e triglicerídeos estão positivamente correlacionados com a redução do risco de doenças cardiovasculares, incluindo doença das válvulas cardíacas, hipertensão, arritmia cardíaca e doença arterial coronariana. Com isso, essa mudança no perfil lipídico entre a primeira e a última avaliação deste estudo é benéfica para os acromegálicos, os quais têm prevalência elevada de tais comorbidades cardiovasculares³¹. Apesar da recente mudança para o câncer como a principal causa de mortalidade na acromegalia, a doença cardiovascular ainda é uma importante causa de mortalidade entre estes pacientes²⁴.

Sabe-se que o excesso crônico de secreção de GH e IGF-1 afeta, ainda, a morfologia e o desempenho cardíaco³². A cirurgia ou tratamento médico com análogo de somatostatina é eficaz na redução da hipertrofia ventricular esquerda (VE), com melhora da função cardíaca. O tratamento com pegvisomanto também demonstrou reduzir a hipertrofia do VE e melhorar o desempenho diastólico e sistólico³³. Esses estudos destacam a importância do controle da doença como prevenção, também, de eventos cardiovasculares a longo prazo, como a cardiomegalia, a insuficiência cardíaca e as arritmias.

M. Yonenaga e colaboradores³⁴ também relatam que o controle cirúrgico e clínico bem sucedido da doença melhora os perfis lipídicos alterados e reduz o processo de aterogênese. A utilização de análogos da somatostatina parecem ter

efeitos benéficos no metabolismo lipídico, com diminuições significativas no colesterol total, LDL e TGL, e aumento do HDL associado à terapia com octreotida^{35,36}.

Em concordância com este trabalho, estudos para determinar o efeito do controle da doença no metabolismo lipídico, considerando pacientes com doença controlada e não controlada, obtiveram resultados significativamente mais baixos de triglicerídeos e de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) ($P < 0,001$) e concentrações de colesterol HDL significativamente maiores ($P < 0,001$), para doença controlada³⁷.

Um estudo europeu³⁸ evidenciou que os diferentes tratamentos utilizados para o controlar os níveis de IGF-1 estão associados a algumas alterações sobre fatores de risco cardiovascular e a parâmetros metabólicos dos acromegálicos. O pegvisomanto aumentou significativamente o LDL-c e o colesterol total; enquanto os análogos de somatostatina aumentaram o HDL e não tiveram efeito nos níveis de LDL-c³⁸. Nesse contexto, a análise de perfil lipídico desses pacientes também deve ser feita com base no tipo de terapia medicamentosa em uso, visto que existe influência direta no metabolismo do colesterol³⁹.

Diante disso, observa-se nesta pesquisa que o controle da acromegalia a partir da redução dos níveis de IGF-1, em qualquer que seja a modalidade de tratamento, culmina em melhora significativa na glicemia e no perfil lipídico. Isso contribui com a redução do risco cardiovascular dos acromegálicos e, conseqüentemente, redução da mortalidade por fatores associados à síndrome metabólica, como doença coronariana, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico.

Durante a elaboração deste trabalho foram encontradas algumas dificuldades, como o fato de haver poucas literaturas abordando a relação de perfil metabólico e acromegalia. Além disso, durante a coleta de dados, observou-se uma falta de dados suficientes nos prontuários para uma pesquisa mais ampla, como a circunferência abdominal, altura e IMC, para realização de um estudo envolvendo síndrome metabólica e acromegalia. Isso pode estar relacionado à grande rotatividade de acadêmicos e médicos residentes, inclusive de serviços externos, que dificulta à equidade dos registros clínicos. Outro ponto importante observado foi o espaçamento de tempo grande de requisição de exames de perfil lipídico, bem como preenchimento incompleto desse perfil na ficha específica de acromegalia disponível no ambulatório.

6 CONCLUSÃO

Ao final desse estudo, conclui-se que os pacientes acromegálicos em acompanhamento no ambulatório de hipófise e adrenal do CEMEC, desde a primeira consulta até junho de 2020, obtiveram, em sua maioria, o controle da doença a partir da redução dos níveis séricos de IGF-1, evidenciando sucesso na conduta terapêutica destes. Concomitantemente, a maioria obteve, também, melhoras significativas no perfil glicêmico, principalmente o grupo diabético. Também foi observado melhora nos valores de colesterol total, HDL e triglicérides, atingindo o objetivo final desse trabalho. Foi interessante observar que, mesmo nos 13 pacientes que não obtiveram controle laboratorial da acromegalia na última avaliação, foi notado melhora principalmente nos níveis de HDL e de colesterol total, o que contribui para a redução do risco cardiovascular desse grupo e sugere bom seguimento clínico no ambulatório. Além disso, observou-se que a maioria dos pacientes, no início do estudo, já tinham níveis adequados de HDL, porém na última avaliação os valores melhoraram, principalmente com o controle da acromegalia. Esses resultados sugerem que o controle da atividade da doença é uma das intervenções mais importantes para a redução do risco cardiovascular nesses pacientes.

Assim, é importante salientar que, por estarem mais expostos a diversos tipos de alterações metabólicas do que a população geral, esses pacientes devem ser acompanhados periodicamente de forma ainda mais minuciosa quanto ao seu perfil lipídico, ao seu perfil glicêmico, ao controle de comorbidades e às orientações nutricionais direcionadas. Para tanto, sugere-se o preenchimento dos prontuários de forma mais atenciosa e completa pelos alunos, visto que o ambulatório conta com fichas específicas da doença. Além disso, é de grande importância a promoção de estudos que investiguem os hábitos de vida desses pacientes, que devem ser orientados quanto às suas alterações metabólicas e incentivados a uma alimentação balanceada em conjunto com a prática regular de atividade física.

Isso contribuirá não só com uma melhor qualidade de vida, mas também um melhor prognóstico da doença e prevenção de possíveis complicações cardiovasculares, com diminuição da morbimortalidade dos pacientes acromegálicos.

REFERÊNCIAS

1. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. outubro de 2017 [citado 23 de março de 2021];24(10):505–18. Disponível em: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/24/10/ERC-17-0253.xml>
2. Soares LF, Outuki G, Miksza DR, Crespigio J, Mattos AM da S, Mazzuco TL. Registro epidemiológico e avaliação clínico-laboratorial dos pacientes acromegálicos atendidos em um centro de referência regional. *Biosaúde* [Internet]. 2017 [citado 29 de março de 2021];19(1):12–25. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/view/29228/22937>
3. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. setembro de 2018 [citado 29 de março de 2021];14(9):552–61. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41574-018-0058-5>
4. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly – Diagnosis and Clinical Management. *QJM* [Internet]. 12 de fevereiro de 2016 [citado 23 de março de 2021];hcw004. Disponível em: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcw004>
5. Vilar L, organizador. . *Endocrinologia Clínica*. 6 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Conselho Nacional de Incorporações de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia [Internet]. Ministério da Saúde; 2019 [citado 29 de março de 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Acromegalia.pdf
7. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. novembro de 2014 [citado 29 de março de 2021];99(11):3933–51. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-2700>
8. Barkan A, Bronstein MD, Bruno OD, Cob A, Espinosa-de-los-Monteros AL, Gadelha MR, et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary* [Internet]. junho de 2010 [citado 29 de março de 2021];13(2):168–75. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-009-0206-y>
9. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA de, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. março de 2011 [citado 23 de março de 2021];55(2):91–105. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-

27302011000200001&lng=pt&tlng=pt

10. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de julho de 2010 [citado 29 de março de 2021];95(7):3141–8. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/7/3141/2596232>
11. Rosário PW. Diagnóstico laboratorial da acromegalia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. dezembro de 2011 [citado 29 de março de 2021];55(9):723–4. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000900010&lng=pt&tlng=pt
12. Khaled L, Dias LP. Avaliação da prevalência dos pólipos colônicos em acromegálicos. [Belém]: Centro Universitário do Pará; 2018.
13. dos Santos MCC, Nascimento GC, Nascimento AGC, Carvalho VC, Lopes MHC, Montenegro R, et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case–control study. *Pituitary* [Internet]. março de 2013 [citado 29 de março de 2021];16(1):109–14. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-012-0383-y>
14. Uchoa HB de MP, Lima GAB, Corrêa LL, Vidal APS, Cavallieri SA, Vaisman M, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. dezembro de 2013 [citado 29 de março de 2021];57(9):685–90. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000900003&lng=en&tlng=en
15. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, et al. Surgical Interventions and Medical Treatments in Treatment-Naïve Patients With Acromegaly: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. novembro de 2014 [citado 29 de março de 2021];99(11):4003–14. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-2900>
16. Bak JF, Moller N, Schmitz O. Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de maio de 1991 [citado 29 de março de 2021];260(5):E736–42. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.1991.260.5.E736>
17. Correa LL, Taboada GF, Van Haute FR, Casini AF, Balarini GA, Vieira Neto L, et al. Avaliação do metabolismo da glicose em pacientes acromegálicos antes e após tratamento com octreotide LAR. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. fevereiro de 2008 [citado 29 de março de 2021];52(1):55–64. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000100009&lng=pt&tlng=pt
18. Jallad RS, Bronstein MD. Acromegaly in the elderly patient. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 10 de janeiro de 2020 [citado 29 de março de 2021];63(6):638–45. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972019000900638&lng=en&nrm=iso

19. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* [Internet]. julho de 2018 [citado 29 de março de 2021];179(1):59–71. Disponível em: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/179/1/EJE-18-0255.xml>
20. sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. agosto de 2017;109(2). Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf
21. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019- 2020 [Internet]. Sociedade Brasileira de Diabetes; 2020 [citado 29 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>
22. Park SH, Ku CR, Moon JH, Kim EH, Kim SH, Lee EJ. Age- and Sex-Specific Differences as Predictors of Surgical Remission Among Patients With Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de março de 2018 [citado 29 de março de 2021];103(3):909–16. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/103/3/909/4764024>
23. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, et al. A Structural and Functional Acromegaly Classification. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. janeiro de 2015 [citado 29 de março de 2021];100(1):122–31. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-2468>
24. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de abril de 2020 [citado 29 de março de 2021];105(4):e937–46. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/4/e937/5586717>
25. Rochette C, Graillon T, Albarel F, Morange I, Dufour H, Brue T, et al. Increased Risk of Persistent Glucose Disorders After Control of Acromegaly. *J Endocr Soc* [Internet]. 1º de dezembro de 2017 [citado 29 de março de 2021];1(12):1531–9. Disponível em: <http://academic.oup.com/jes/article/1/12/1531/4657102>
26. Dreval AV, Trigolosova IV, Misnikova IV, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect* [Internet]. junho de 2014 [citado 29 de março de 2021];3(2):93–8. Disponível em: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/3/2/93.xml>
27. Caron PJ, Petersenn S, Houchard A, Sert C, Bevan JS, the PRIMARYS Study Group. Glucose and lipid levels with lanreotide autogel 120 mg in treatment-naïve patients with acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Clin Endocrinol (Oxf)*

[Internet]. abril de 2017 [citado 29 de março de 2021];86(4):541–51. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen.13285>

28. Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltsas D, et al. Medical Treatment of Acromegaly: Comorbidities and Their Reversibility by Somatostatin Analogs. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2006 [citado 29 de março de 2021];83(3–4):249–57. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/95535>

29. Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M, 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. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de agosto de 2010 [citado 29 de março de 2021];95(8):3648–56. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/8/3648/2596547>

30. Figueiredo PRL, Martins MRA, Montenegro RM, Albano MF, Montenegro Jr. RM. Influência dos níveis séricos de IGF-I e de testosterona sobre o perfil lipídico e glicêmico em homens acromegálicos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. novembro de 2009 [citado 29 de março de 2021];53(8):1026–32. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000800018&lng=pt&tlng=pt

31. Franczak A, Kolačkov K, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Bolanowski M. Association between FTO gene polymorphisms and HDL cholesterol concentration may cause higher risk of cardiovascular disease in patients with acromegaly. *Pituitary* [Internet]. fevereiro de 2018 [citado 29 de março de 2021];21(1):10–5. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-017-0840-8>

32. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ. Cardiovascular Disease in Acromegaly. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* [Internet]. abril de 2017 [citado 29 de março de 2021];13(2):64–7. Disponível em: <http://journal.houstonmethodist.org/doi/10.14797/mdcj-13-2-64>

33. Colao A. Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. *Pituitary* [Internet]. março de 2012 [citado 29 de março de 2021];15(1):50–8. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-011-0318-z>

34. Yonenaga M, Fujio S, Habu M, Arimura H, Hiwatari T, Tanaka S, et al. Postoperative Changes in Metabolic Parameters of Patients with Surgically Controlled Acromegaly: Assessment of New Stringent Cure Criteria. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2018 [citado 29 de março de 2021];58(4):147–55. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/58/4/58_oa.2017-0215/_article

35. Arosio M, Sartore G, Rossi CM, Casati G, Faglia G, Manzato E. LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. *Atherosclerosis* [Internet]. agosto de 2000 [citado 29 de março de 2021];151(2):551–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915099004268>

36. Delaroudis SP, Efstathiadou ZA, Koukoulis GN, Kita MD, Farmakiotis D, Dara OG, et al. Amelioration of cardiovascular risk factors with partial biochemical control of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. agosto de 2008 [citado 29 de março de 2021];69(2):279–84. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.2008.03181.x>
37. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of Classic and Nonclassic Cardiovascular Risk Factors in Patients with Acromegaly. *Endocr Pract* [Internet]. julho de 2007 [citado 29 de março de 2021];13(4):363–72. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1530891X20418531>
38. Briet C, Ilie MD, Kuhn E, Maione L, Brailly-Tabard S, Salenave S, et al. Changes in metabolic parameters and cardiovascular risk factors after therapeutic control of acromegaly vary with the treatment modality. Data from the Bicêtre cohort, and review of the literature. *Endocrine* [Internet]. fevereiro de 2019 [citado 29 de março de 2021];63(2):348–60. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-018-1797-8>
39. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CMG, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary* [Internet]. agosto de 2016 [citado 29 de março de 2021];19(4):448–57. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-016-0725-2>

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)

Os pesquisadores o projeto de pesquisa intitulado: **“A Influência dos Níveis Séricos de IGF-1 no Perfil Lipídico e Glicêmico de Pacientes Acromegálicos em um Centro de Especialidades no Pará”**, bem como o diretor técnico da referida instituição de saúde, Dra Erica Gomes do Nascimento Cavalcante, comprometem-se a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários da base de dados do Centro de Especialidades Médicas do CESUPA. Concordam, e assumem a responsabilidade, de que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução da presente pesquisa. Comprometem-se ainda de a fazer divulgação das informações coletadas somente de forma anônima e com finalidade científica, respeitando todos os participantes da pesquisa e garantindo os direitos destes.

Nome dos Pesquisadores e do Diretor da instituição de saúde	Assinatura
<u>Fabiola de Arruda Bastos</u> Pesquisador	
<u>Milena Coelho Fernandes Caldato</u> Pesquisador	
<u>Caroline de Oliveira Pereira</u> Pesquisador	
<u>Louise Paiva Ferraz</u> Pesquisador	
<u>Erica Gomes do Nascimento Cavalcante</u> Diretor Técnico- CEMEC	

_____ de _____ de _____

Belém – PA

2019

APÊNDICE B

Protocolo da pesquisa

1. Número do prontuário:

2. Sexo:

3. Idade:

4. Tamanho do tumor: () Macroadenoma () Microadenoma () Não registrado

5. Comorbidades:

() DM () HAS () Dislipidemia () Obesidade

6. Tratamentos realizados:

Medicamentoso:	Agonistas dopaminérgicos:	Cabergolina () Quinagolida () Bromocriptina ()
	Análogos da somatostatina:	Octreotida () Octreotida LAR () Lanreotide SR () Lanreotide autogel () Pasireotide ()
	Antagonista do receptor de GH:	Pegvisomanto ()
	Fármacos com outras indicações prévias:	Temozolomida () Clomifeno ()
Cirúrgico:	Cirurgia transesfenoidal () Cirurgia transcraniana ()	
Radioterapia:	Radioterapia convencional ()	

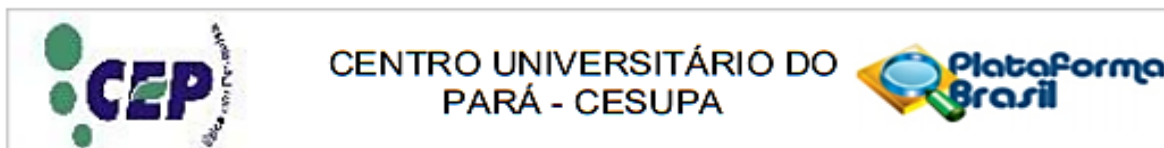
7. Exames laboratoriais:

PRIMEIRA AVALIAÇÃO	AVALIAÇÃO FINAL
*SEGUIMENTO DA ACROMEGALIA IGF-1: Valor ____ Não Referido () GH: Valor ____ Não Referido () – VR: _____ LSN: Valor ____ Não Referido () *Perfil Glicêmico GJ: Valor ____ Não Referido () HbA1c (diabéticos): Valor ____ Não Referido () *Perfil Lipídico: CT: Valor ____ Não Referido () HDL: Valor ____ Não Referido () LDL: Valor ____ Não Referido () TG: Valor ____ Não Referido ()	*SEGUIMENTO DA ACROMEGALIA IGF-1: Valor ____ Não Referido () GH: Valor ____ Não Referido () – VR: _____ LSN: Valor ____ Não Referido () *Perfil Glicêmico GJ: Valor ____ Não Referido () HbA1c (diabéticos): Valor ____ Não Referido () *Perfil Lipídico: CT: Valor ____ Não Referido () HDL: Valor ____ Não Referido () LDL: Valor ____ Não Referido () TG: Valor ____ Não Referido ()

ANEXOS

ANEXO A

Parecer de aprovação do comitê de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Perfil clínico e terapêutico dos pacientes com acromegalia acompanhados no Centro de Especialidades Médicas do Cesupa - CEMEC

Pesquisador: Fabíola de Arruda Bastos

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 64581817.9.0000.5169

Instituição Proponente: Centro Universitário do Pará - CESUPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.593.980

Apresentação do Projeto:

Emenda submetida.

Definir o perfil epidemiológico dos pacientes com acromegalia em acompanhamento no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC em relação ao sexo, idade, principais alterações clínicas, presença de comorbidades, tamanho do tumor e secreção hormonal.

Elencar os principais sinais e sintomas manifestados pelos pacientes antes e depois do diagnóstico de acromegalia.

Identificar a terapêutica instituída aos pacientes com acromegalia, analisando a evolução dos mesmos.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os aspectos clínicos e terapêuticos dos pacientes com acromegalia acompanhados no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), visando a criação de um banco de dados que colabore para o melhor acompanhamento epidemiológico e terapêutico dos pacientes em questão.

Definir o perfil epidemiológico dos pacientes com acromegalia em acompanhamento no Ambulatório

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

CEP: 66.060-232

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 3.593.980

de Hipófise e Adrenal do CEMEC em relação ao sexo, idade, principais alterações clínicas, presença de comorbidades, tamanho do tumor e secreção hormonal.

Elencar os principais sinais e sintomas manifestados pelos pacientes antes e depois do diagnóstico de acromegalia.

Identificar a terapêutica instituída aos pacientes com acromegalia, analisando a evolução dos mesmos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

OS autores apresentam a avaliação dos riscos e benefícios

O estudo, de caráter observacional e retrospectivo, não trará risco de exposição dos pesquisados a nenhuma substância e ou conduta experimental, ou qualquer outro procedimento invasivo que ameace o bem-estar destes. Sendo assim, o maior risco é a quebra de sigilo das informações. A fim de minimizar tal risco, os pesquisadores se comprometem em codificar o nome dos pacientes, dificultando, dessa forma, o acesso de outros as informações pesquisadas, além de utilizar os dados coletados unicamente para os fins já propostos, estando passíveis de serem responsabilizados criminalmente caso haja falha no sigilo das informações.

Os benefícios aos pesquisados se baseiam na criação de um banco de dados que facilitará o acesso as informações dos mesmos, ao auxiliar os profissionais de saúde no manejo dos casos, visando o bem-estar clínico através do controle da doença. Além disso, a produção de conhecimento sobre o perfil clínico e terapêutico dos indivíduos estudados proporcionará ao poder público a criação de políticas que assegurem os direitos e garantam mais acessibilidade ao tratamento de indivíduos com acromegalia, beneficiando os pesquisados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda OK.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

UF: PA

Município: BELEM

CEP: 66.060-232

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 3.593.980

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_135074_0_E3.pdf	10/09/2019 08:28:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ACROMEGALIA.docx	04/04/2017 18:35:48	Arielle Karine Barra de Santa Maria	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	04/04/2017 18:35:09	Arielle Karine Barra de Santa Maria	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Aceite_coorientador.jpg	03/04/2017 10:57:34	Ana Caroline da Silva Costa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Aceite_orientador.jpg	03/04/2017 10:57:20	Ana Caroline da Silva Costa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_consentimento_para_utilizacao_de_dados.jpg	24/03/2017 16:39:44	Arielle Karine Barra de Santa Maria	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	17/10/2016 13:38:02	Ana Caroline da Silva Costa	Aceito
Folha de Rosto	Plataforma_Brasil_Scaner.pdf	16/10/2016 14:31:53	Arielle Karine Barra de Santa Maria	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Protocolo_de_coleta_de_dados.pdf	13/10/2016 11:36:36	Ana Caroline da Silva Costa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 23 de Setembro de 2019

Assinado por:
PATRICK ABDALA FONSECA GOMES
 (Coordenador(a))

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

CEP: 66.060-232

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br

ANEXO B

Valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico, conforme avaliação de risco cardiovascular, para adultos com mais de 20 anos

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum	Categoria referencial
Colesterol total	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175	Desejável
Categoria de risco			
	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
LDL-c	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
Não HDL-c	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017.

ANEXO C

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O DIABETES

Critérios	Comentários
A1C $\geq 6,5\%$ = ou =	O teste deve ser realizado por meio de método rastreável ao método do DCCT e devidamente certificado pelo <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> NGSP (http://www.ngsp.org/certified.asp).
glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL = ou =	O período de jejum deve ser definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 horas. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes.
glicemia 2 h após sobrecarga com 75 g de glicose: ≥ 200 mg/dL = ou =	Em teste oral de tolerância à glicose. Esse teste deverá ser conduzido com a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glicose anidra dissolvida em água em todos os indivíduos com glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL.
glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL	Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, ou em crise hiperglicêmica.
<p>Importante: a positividade de qualquer um dos parâmetros diagnósticos descritos confirma o diagnóstico de diabetes. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes, exceto no TTG e na hiperglicemia comprovada.</p>	

Fonte: Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (ALGORITMO SBD 2019) - Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2.

ANEXO D**METAS DE CONTROLE METABÓLICO GLICÊMICO DE ACORDO COM
SOCIEDADES CIENTÍFICAS**

Sociedade	Glicemia pré-prandial (mg/dL)	Glicemia pós-prandial (mg/dL)	HbA1c (%)
ADA	80 a 130	< 180	< 7,0
IDF	< 115	< 160	< 7,0
AACE	< 110	< 140	< 6,5
SBD	< 100	< 160	< 7,0

ADA: Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*); IDF: Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*); AACE: Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (*American Association of Clinical Endocrinologists*); SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; HbA1c: hemoglobina glicada.

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2019-2020.