



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

BEATRIZ ABDELNOR HANNA PIQUEIRA DINIZ  
JOYCE CANGUSSU DE ABREU

**PREVALÊNCIA DE CÂNCER EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS ATENDIDOS  
NO CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA**

BELÉM- PA

2020

BEATRIZ ABDELNOR HANNA PIQUEIRA DINIZ  
JOYCE CANGUSSU DE ABREU

**PREVALÊNCIA DE CÂNCER EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS ATENDIDOS  
NO CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA**

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: Professora. Dra. Milena  
Fernandes Caldato.

Coorientadora: Professora Fabíola de Arruda  
Bastos

BELÉM-PA

2020

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

---

Diniz, Beatriz Abdelnor Hanna Piqueira.

Prevalência de câncer em pacientes acromegálicos atendidos no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA / Beatriz Abdelnor Hnna Piqueira Diniz, Joyce Cangussu de Abreu; orientadora Milena Fernandes Caldato, coorientadora Fabíola de Arruda Bastos. – 2020.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Universitário do Estado do Pará, Medicina, Belém, 2020.

2. Acromegalia. 2. Câncer – Prevalência. 3. Epidemiologia. I. Abreu, Jouce Cangussu de. II. Caldato, Milena Fernandes, orient. III. Bastos, Fabíola de Arruda. IV. Título.

CDD 23º ed. 616.4

---

## **AGRADECIMENTOS**

Em meio as turbulências de um ano atípico, agradeço a Deus pela saúde e dom da vida, e por me permitir viver esse sonho diariamente. Exercer a Medicina é uma arte, e exige dedicação, responsabilidade e resiliência diários. Não poderia ser mais realizada por estar no lugar certo.

Aos meus pais, Antônio e Claudia, minhas fontes inesgotáveis de fé e força, agradeço pelo apoio, doação em todos os momentos, pelo zelo e amor incondicional. Por abdicarem de muitos sonhos para viver os meus. Estejam certos de que tudo o que sou hoje, devo a vocês. Meu amor é incalculável.

À minha querida irmã Bianca, agradeço pela calma que me proporcionou nos momentos de dificuldade com o conforto do seu abraço, e pela vibração nos momentos de vitória. Me inspiro em você.

À toda a minha família, obrigada pela torcida em cada etapa. Em especial aos meus avós Georgette, Abdalla e Antônio (*in memoriam*) e Constância, pelas orações, proteção e carinho.

À minha amável dupla, Joyce, não poderia ser mais grata pela sintonia que desenvolvemos durante esses anos, pela dedicação e competência durante o desenvolvimento deste projeto. Me orgulho e não poderia esperar menos de você.

Aos meus queridos amigos, dentro e fora da faculdade, agradeço pelo companheirismo, pelos momentos de leveza e por permanecerem mesmo quando a rotina se estreita. Me sinto feliz pelas memórias incríveis construídas ao lado de vocês. Em especial, gostaria de agradecer a minha grande amiga Aline, por completar o nosso trio durante esses 5 anos.

Agradeço imensamente as minhas orientadoras, Professora Dra Milena Fernandes Caldato e Professora Fabiola Arruda. Primeiramente, à oportunidade de aprendizado desde o estágio até a realização do projeto. As admiro por serem modelos de excelência no que fazem, pela busca do conhecimento e aperfeiçoamento que transmitem diariamente aos seus pacientes e, acima de tudo, por enxergarem o ser humano. Levarei para a vida tudo o que aprendi graças a vocês.

*“Dificuldades preparam pessoas comuns para destinos extraordinários” (CS. Lewis).*

**Beatriz Abdelnor Hanna Piqueira Diniz**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus, por me permitir trilhar o caminho que sempre sonhei, por me dar forças para ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo dessa jornada.

Agradeço imensamente à minha família, que é o bem mais precioso que Deus poderia me dar. Aos meus pais, Zeferino e Cremilda, que nunca mediram esforços para me proporcionar um ensino de qualidade, pelo incentivo aos estudos e pelo apoio incondicional. Saibam que vocês são meus exemplos de dedicação e superação. Aos meus irmãos, Jéssica e Pedro Henrique, que independentemente da distância, torcem por mim e se fazem presentes sempre que preciso. Nada disso seria possível se eu não os tivesse na minha vida, por isso são os grandes responsáveis por essa conquista. Tudo que faço é por vocês e para vocês.

Ao meu namorado, Matheus, por estar sempre ao meu lado, por me ajudar incondicionalmente em todos os momentos que mais preciso. Devo a você também essa conquista.

A minha parceira de trabalho de conclusão de curso, Beatriz, que se tornou uma irmã depois de tudo que compartilhamos durante esses 6 anos. Tenho muito orgulho da pessoa que você é e da profissional maravilhosa que está se tornando. Impossível falar da Beatriz e não falar da Aline, o trio inseparável. Obrigada amiga/irmã por todo apoio. Vocês são os presentes mais lindos que a faculdade me deu, levarei para a vida.

Agradeço, também, aos amigos que estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e por torcerem sempre por mim. Em especial, Edêmia e Adriane, obrigada pelo apoio e incentivo de sempre.

De maneira especial agradeço as minhas orientadoras, Professora Dra. Milena Caldato e Professora Fabiola Arruda, que apesar da intensa rotina, aceitaram nos orientar. Obrigada por toda dedicação em transmitir suas experiências e conhecimentos durante o curso e trabalho de conclusão. O dom de lecionar é único e vocês fazem com excelência.

**Joyce Cangussu de Abreu**

## RESUMO

**Introdução:** A acromegalia é uma endocrinopatia rara, debilitante, de lenta evolução e crônica, decorrentes da hipersecreção patológica do hormônio do crescimento (GH) e, subsequente aumento dos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). Observou-se um risco moderado de câncer nos pacientes acromegálicos com doença não controlada e uma maior associação da acromegalia com câncer colorretal, de tireoide e, em menor grau, câncer de mama, renal, de próstata, dos ossos. Em virtude disso, um importante debate vigente questiona se os pacientes com acromegalia devem ser submetidos a protocolos de rastreamento e vigilância oncológicos específicos. **Objetivos:** Identificar a prevalência de câncer em pacientes acromegálicos atendidos no Centro de Especialidades Médicas do Cesupa. **Metodologia:** Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal e retrospectivo, com base em análise exploratória dos prontuários do Serviço de Endocrinologia do Centro de Especialidades Médicas do Cesupa (CEMEC) - Belém/PA no período de outubro de 2019 a outubro de 2020. **Resultados:** A prevalência de câncer entre os pacientes acromegálicos atendidos no CEMEC é de 18,18%, 8 casos do total de 44 pacientes. A proporção de homens e mulheres acometidos é a mesma (50%). Foi evidenciado que os pacientes possuem idade média igual a 68 anos, com variação de  $\pm 13$  anos ( $\sigma = 12,79$ ), tendo como idade mínima 46 anos e a máxima 88 anos. Os pacientes apresentaram 6 diferentes tipos de câncer, sendo o mais prevalente o Câncer de Colón visto em 3 pacientes (38%), seguido de 1 caso dos demais tipos de câncer: mama, próstata, linfoma, tireóide e gástrico. Foi visto 1 (13%) paciente apresentou metástase, 1 (13%) paciente tem histórico de câncer na família e 3 (38%) pacientes têm histórico de tabagismo. Ademais, dos 4 pacientes (50%) que evoluíram ao óbito, 3 foram em decorrência do câncer. Na primeira avaliação os pacientes apresentaram GH médio igual a 6,2, aumentando para 8,7 na avaliação final. Considerando o número de pacientes que apresentavam níveis do Limite Superior de Normalidade de IGF-1 compensados no início e no final do segmento realizado no CEMEC, observou-se um aumento de 25% no número de pacientes que passaram a ter níveis séricos controlados desse hormônio. No CEMEC, foi realizado um protocolo de rastreio próprio que inclui colonoscopia e Ultrassonografia de tireóide para todos os pacientes ao diagnóstico de Acromegalia. **Conclusão:** De acordo com o perfil clínico e epidemiológico destes pacientes, a maioria se encontrava descompensada no início do seguimento no serviço, e após iniciaram terapias multimodais incluindo cirurgia, medicamentos e radioterapia quando necessário. No último registro, a maioria dos pacientes se encontrava compensada, evidenciando a condução adequada do tratamento dentro do ambulatório. Concorda-se que os exames de rastreio adotados no serviço são de suma importância no grupo, considerando que o câncer de cólon e o de tireoide são os mais prevalentes em acromegálicos atualmente, bem como possuem maior embasamento científico que justifique tal rastreio. Diante disso, assume-se que este trabalho é de grande valia para uma análise clínica mais global de uma complicação de alta morbimortalidade entre os acromegálicos, o câncer, dentro de um dos principais centros de referência de tratamento para acromegalia do Norte-Nordeste brasileiro.

**Palavras-chave:** acromegalia, câncer, prevalência, rastreio.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acromegaly is a rare, debilitating, slow-progressing and chronic endocrinopathy, resulting from pathological growth hormone (GH) hypersecretion and subsequent levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1). a moderate risk of cancer in acromegalic patients with uncontrolled disease and a greater association of acromegaly with colorectal, thyroid and, to a lesser extent, breast, kidney, prostate, bone cancer. As a result, an important current debate questions whether patients with acromegaly should undergo specific cancer screening and surveillance protocols.

**Objectives:** To identify the prevalence of cancer in acromegalic patients treated at the Cesupa Medical Specialties Center. **Methodology:** This is an epidemiological, cross-sectional and retrospective study, based on exploratory analysis of the medical records of the Endocrinology Service of the Cesupa Medical Specialties Center (CEMEC) - Belém/PA from October 2019 to October 2020. **Results:** The prevalence of cancer among acromegalic patients treated at CEMEC is 18.18%, 8 cases out of 44 patients. The proportion of men and women affected is the same (50%). It was evidenced that the patients have an average age equal to 68 years, with a variation of  $\pm 13$  years ( $\sigma = 12.79$ ), with a minimum age of 46 years and a maximum age of 88 years. Patients had 6 different types of Ca, the most prevalent is Colon Cancer seen in 3 patients (38%), followed by 1 case of the other types of cancer: breast, prostate, lymphoma, thyroid and gastric. It was seen that the main comorbidity is high blood pressure (5; 75%), 1 (13%) patient has metastasized, 1 (13%) patient has a family history of Ca and 3 (38%) patients have a smoking history. Moreover, of the 4 patients (50%) who died, 3 were due to cancer. In the first evaluation, patients presented mean GH equal to 6.2, increasing to 8.7 in the final evaluation. Considering the number of patients who presented compensated IGH-1 LSN levels at the beginning and at the end of the segment performed at CEMEC, a 25% increase in the number of patients who started to have controlled serum levels of this hormone was observed. At CEMEC, a proprietary screening protocol that includes colonoscopy and ultrasound of the thyroid for all patients diagnosed with Acromegaly. **Conclusion:** According to the clinical and epidemiological profile of these patients, most were decompensated at the beginning of the follow-up at the service, and after they started multimodal therapies including surgery, medications and radiotherapy when necessary. In the last record, most patients were compensated, showing the conduction of appropriate treatment within the clinic. It is agreed that the screening tests adopted at this service, one of the bare of paramount importance in the group, considering that colon and thyroid cancer are the most prevalent in acromegalic patients today, as well as having a greater scientific basis to justify such screening. This work is of great value for a more global clinical analysis of a complication of high morbidity and mortality among acromegalics, the cancer, inside one of the main reference centers of treatment for acromegaly in the North-Northeast Brazil.

**Keywords:** acromegaly, cancer, prevalence, screening.

## SUMÁRIO

	Pág
1 INTRODUÇÃO.....	8
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 Geral.....	11
2.2 Específicos .....	11
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
3.1 Aspectos éticos.....	12
3.2 Tipo de estudo.....	12
3.3 População, amostra e amostragem.....	12
3.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	12
3.5 Coletas de dados.....	12
3.6 Análise de dados.....	13
4 RESULTADOS.....	15
5 DISCUSSÃO.....	24
6 CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS.....	34
ANEXOS.....	38

## 1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma endocrinopatia rara, debilitante, de lenta evolução e crônica, decorrentes da hipersecreção patológica do hormônio do crescimento (GH) e subsequente aumento dos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1).<sup>1,2</sup> Essa hipersecreção em 98% dos casos é causada por um adenoma secretor da glândula pituitária, com a possibilidade de ser relacionada com demais causas de menor incidência como: tumores do hipotálamo secretores de GHRH, foco ectópico produtor de GHRH e, mais raramente, de GH.<sup>3,4</sup>

Os pacientes acometidos por essa enfermidade passam por efeitos deletérios em diversos tecidos e processos fisiológicos. As manifestações clínicas decorrem de efeitos locais dependentes do volume tumoral, como cefaleia, alteração visual e paralisia de nervos cranianos; de alterações somáticas como crescimento acral, proeminências de arcos superciliares, macroglossia, nariz alargado, além de aumento do tamanho dos pés e das mãos; de disfunções na secreção de outros hormônios hipofisários, como hiperprolactinemia e hipopituitarismo. Outras manifestações são decorrentes dos efeitos sistêmicos do excesso de GH/ IGF-1, que ao causar visceromegalia generalizada, levam a alterações cardiovasculares, respiratórias, metabólico-endócrinas e osteoarticulares.<sup>4,10</sup>

Os tumores hipofisários produtores de GH se originam de uma proliferação clonal benigna dos somatotrofos (células produtoras de GH localizadas na hipófise anterior). Devido ao caráter insidioso da doença e por falta de conhecimento por parte da população das manifestações características, o diagnóstico é realizado tardiamente, cerca de 8 a 10 anos após o surgimento e o pico de incidência ocorre entre os 30 e 50 anos. Em consequência disso, mesmo os pacientes tratados adequadamente após o diagnóstico, acabam por ser expostos a elevados níveis de GH e IGF-1 por um longo tempo, o que pode acarretar no surgimento das complicações multissistêmicas incluindo doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, distúrbios respiratórios, apneia obstrutiva do sono, bem como o aumento do risco de neoplasias benignas e malignas. Tais alterações podem ser evitadas se houver um diagnóstico precoce associado a um rastreio adequado das possíveis complicações.<sup>9,10</sup>

Devido seu caráter insidioso, a maioria dos pacientes já apresentam a doença clinicamente evidente quando o diagnóstico é realizado. Para confirmação da suspeita

clínica, deve-se realizar exames laboratoriais com o intuito de detectar o excesso hormonal. A avaliação laboratorial inicial ideal para o diagnóstico consiste na dosagem dos níveis séricos de IGF-1 e depois com a dosagem do nível sérico de GH. A dosagem isolada de GH é de pouca utilidade diagnóstica, pois além de se encontrar elevada em indivíduos normais por estímulos fisiológicos, há doenças que alteram seu valor, como diabetes mellitus descompensada, doenças hepáticas e desnutrição. Entretanto, deve-se excluir o diagnóstico caso o paciente apresente níveis de GH inferiores a 0,4 ng/ml e de IGF-1 normais. Naqueles pacientes em que o diagnóstico não pode ser afastado com as dosagens basais, está indicado o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com a administração de 75g de glicose e dosagens subsequentes de GH a cada 30 minutos por 2 horas, sendo elas maiores 0,4 ng/ml para confirmar o diagnóstico.<sup>3,5</sup>

Após confirmação do diagnóstico clínico e laboratorial, o paciente deve ser submetido a um exame de imagem da sela túrcica, sendo preferencialmente vista a partir de ressonância magnética (padrão-ouro), importante para a identificação do principal sítio de origem do excesso de GH, bem como para avaliar o tamanho e grau de invasão do tumor.<sup>5</sup>

O tratamento da doença e seu monitoramento eficaz tem como objetivo o controle de GH e IGF-1, preservação da função hipofisária e redução da morbimortalidade.<sup>17</sup> A ressecção cirúrgica é considerada o melhor método de cura, mas em casos de doença persistente após cirurgia ou quando a ressecção não é apropriada, a terapia primária com um ligante de receptor de somatostatina de ação prolongada (SRL), como Octreotide ou com um agonista de dopamina (Cabergolina), é recomendada. Se o controle da doença não for alcançado, pode ser realizada a associação dos medicamentos anteriormente citados. Outra opção de terapia de segunda linha, que tem se mostrado com altas taxas de eficácia, é a associação do SRL com o Pegvisomant, (antagonista do receptor de GH), recomendada quando houver tumor residual relevante e metabolismo de glicose prejudicado.

As medidas terapêuticas têm o intuito de controlar a doença, contudo a exposição ao excesso de GH e IGF-1 influencia no surgimento de doenças malignas, pois agem na proliferação e diferenciação celular, na angiogênese e também na inibição da apoptose. O IGF-1 parece participar em conjunto com oncoproteínas nas fases de promoção e progressão do processo tumorigênico e o sistema IGF-1/ IGF-

1R influência na adesão e migração das células, na angiogênese nos tecidos tumorais e nos tecidos ao redor.<sup>12,14</sup> Postulam-se que as células cancerígenas colorretais expressam o receptor IGF-1, e foi comprovado também que tal proteína estimula a proliferação das células da tireóide.<sup>15</sup>

Conforme metanálise feita por Jacob Dal em 2018, observou-se um risco moderado de câncer nos pacientes acromegálicos com doença não controlada, tendo em vista que em doentes com acromegalia controlada há uma diminuição significativa na mortalidade e melhora na expectativa de vida. Tal fato resultou na mudança da causa mais comum de morte na acromegalia, antes os distúrbios cardiovasculares e respiratórios eram os principais, mas o câncer agora lidera devido a uma mudança notável no manejo da própria acromegalia e das comorbidades.<sup>9,11,12, 39</sup>

Estudos detectaram uma maior associação da acromegalia com câncer colorretal, de tireoide e, em menor grau, câncer de mama, renal, de próstata, ossos, entre outros, que por conta da baixa incidência dificultam devidas conclusões. Em virtude disso, um importante debate vigente questiona se os pacientes com acromegalia devem ser submetidos a protocolos de rastreamento e vigilância oncológicos específicos.

Sendo assim, diante da importância do diagnóstico precoce no processo de evolução dos cânceres, principalmente quando associado ao prognóstico da doença, o presente trabalho buscou identificar qual a prevalência de câncer em pacientes acromegálicos de um dos principais centros de referência do Norte-Nordeste brasileiro, analisando suas particularidades, com o intuito de discutir a oportunidade de rastreamento específico de câncer nestes pacientes em relação à triagem aceita e aplicada na população em geral.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Identificar a prevalência de neoplasia em pacientes acromegálicos atendidos no Centro de Especialidades Médicas do Cesupa.

### **2.2 Específicos**

- Descrever quais os tipos mais frequentes de neoplasias na população acromegálica estudada.
- Caracterizar o perfil epidemiológico e clínico-laboratorial (níveis de IGF-1(LSN), GH, sexo, média de idade, tabagismo, história familiar de câncer).
- Descrever os métodos de rastreio de neoplasia aplicados em pacientes acromegálicos do Centro de Especialidades Médicas do Cesupa.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Aspectos éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa CESUPA em 23/09/2019 parecer nº 3.593.980, CAAE 64581817.9.0000.5169 (ANEXO A).

#### **3.2 Tipo de estudo**

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

#### **3.3 População, amostra e amostragem**

A população alvo do estudo foram todos os pacientes com diagnóstico clínico e bioquímico de acromegalia acompanhados no Serviço de Endocrinologia do Centro de Especialidades Médicas do Cesupa (CEMEC), desde o início de seu funcionamento até a data da coleta, de ambos os sexos, denominados no presente estudo como grupo Acromegalia.

#### **3.4 Critérios de inclusão e exclusão**

Para o grupo de pacientes acromegálicos definiu-se como critérios de inclusão pacientes com diagnóstico de acromegalia com no mínimo 6 meses de acompanhamento pelo Serviço de Endocrinologia do CEMEC, de ambos os sexos, com exames de triagem e suspeição de câncer.

Foram excluídos deste trabalho os pacientes acromegálicos que não possuíam todos os exames de rastreio para câncer recomendados segundo o protocolo institucional. São estes: colonoscopia e ultrassonografia de tireoide ao diagnóstico. Outros exames de rastreio para câncer são efetuados de acordo com os *guidelines* vigentes para a população em geral segundo as sociedades brasileiras específicas, como: mamografia, antígeno prostático específico (PSA).

#### **3.5 Coletas de dados**

A coleta de dados foi realizada por meio do registro nos prontuários dos atendimentos individuais realizados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do Serviço de Endocrinologia do Centro de Especialidades Médicas do Cesupa (CEMEC) em

Belém. Foram analisados os prontuários referentes aos anos de 2013 a 2020, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Cesupa, sendo estimada a coleta para os meses de outubro de 2019 a outubro de 2020. Após o término desta etapa, os dados foram manejados para uma planilha do Microsoft Office Excel 2018. A população estudada foi estimada através do CID E22.0 (Acromegalia), representando cerca 64 pacientes acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, destes, 44 realizaram exames de rastreio e 8 pacientes foram diagnosticados com câncer definindo, portanto, a amostra utilizada no trabalho. Não se aplica a utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), visto que no decorrer na pesquisa não houve contato direto com os pacientes, apenas coleta de dados em prontuário. Dessa forma, os pesquisadores assinaram o Termo de Consentimento sobre Utilização de Dados (TCUD). Além disso, os pesquisadores se comprometem em manter em sigilo as informações obtidas na coleta de dados e se responsabilizam em usa-las unicamente para os fins a qual a pesquisa se propõe. Este trabalho faz parte de um trabalho maior em andamento no Cesupa, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) vide parecer no Anexo A.

As variáveis de interesse estudadas foram: sexo, idade, tabagismo, idade do paciente no diagnóstico de câncer, etiologia do câncer, exames de rastreio realizados, os medicamentos utilizados pelos pacientes, os valores de GH, e se estavam com a doença controlada de acordo com o IGF-1 ( $LSN \leq 1,2$ ) na primeira consulta e no último acompanhamento registrado.

Cada paciente foi seguido a partir da primeira consulta registrada em prontuário, emigração, morte ou fim do estudo em outubro de 2020.

### **3.6 Análise de dados**

Os dados referentes às características epidemiológicas e clínicas foram tratados utilizando estatística descritiva.

Na aplicação da estatística descritiva, foram construídos tabelas e gráficos para apresentação dos resultados e calculadas as medidas de posição como média aritmética e desvio padrão.

Os valores de GH e IGF-1 registrado em limite superior de normalidade (LSN) foram coletados em 2 momentos distintos, sendo o primeiro valor correspondente à primeira consulta datada e o segundo valor na última consulta registrada em

prontuário do paciente. O cálculo do LSN é realizado pela regra de três entre o IGF obtido pelo paciente e o limite superior de normalidade de acordo com a idade.

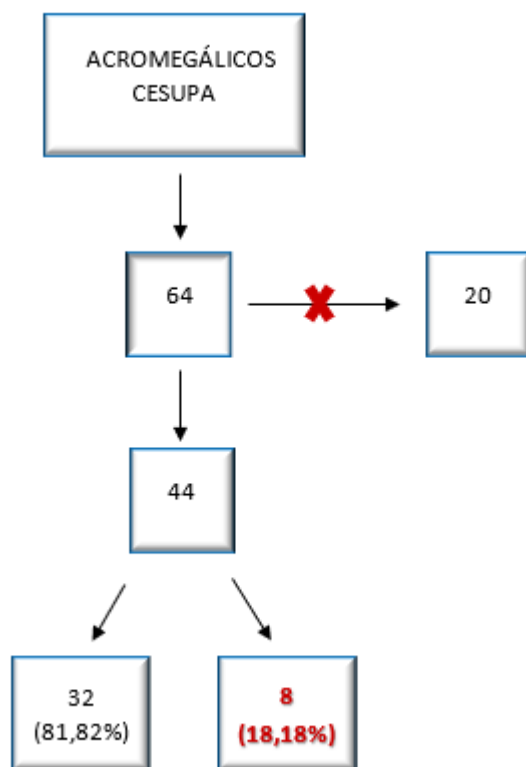
A prevalência de neoplasias na amostra avaliada foi estimada em termos percentuais pela razão entre o número de casos de acromegálicos com diagnóstico compatível de câncer e o total de casos avaliados.

#### 4 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo um total de 64 pacientes com diagnóstico de Acromegalia atendidos no Centro de Especialidades Médicas do Cesupa (CEMEC). No entanto, foram excluídos os pacientes que não realizaram completamente os exames de rastreio seja por recusa do paciente ou por estarem aguardando realização dos exames pelo SUS, totalizando 44 pacientes na amostra.

Verifica-se na figura 1 que a prevalência de câncer entre os pacientes acromegálicos da amostra estudada é de 18,18%, 8 casos do total de 44 pacientes.

**Figura 1:** Prevalência de câncer nos pacientes acromegálicos atendidos no centro de especialidades médicas do Cesupa.



**Fonte:** Protocolo de pesquisa (2020)

Na Tabela 1, foi descrito o perfil demográfico dos pacientes acometidos com câncer. Foi observado que a proporção de homens e mulheres acometidos é a mesma (50%), sendo que 3 (35,7%) se encontravam na faixa etária entre 66 e 75 anos no último registro. Foi evidenciado que os pacientes possuem idade média igual a 68 anos, com variação de  $\pm 13$  anos ( $\sigma = 12,79$ ), tendo como idade mínima 46 anos e a máxima 88 anos, como destacado na Figura 2.

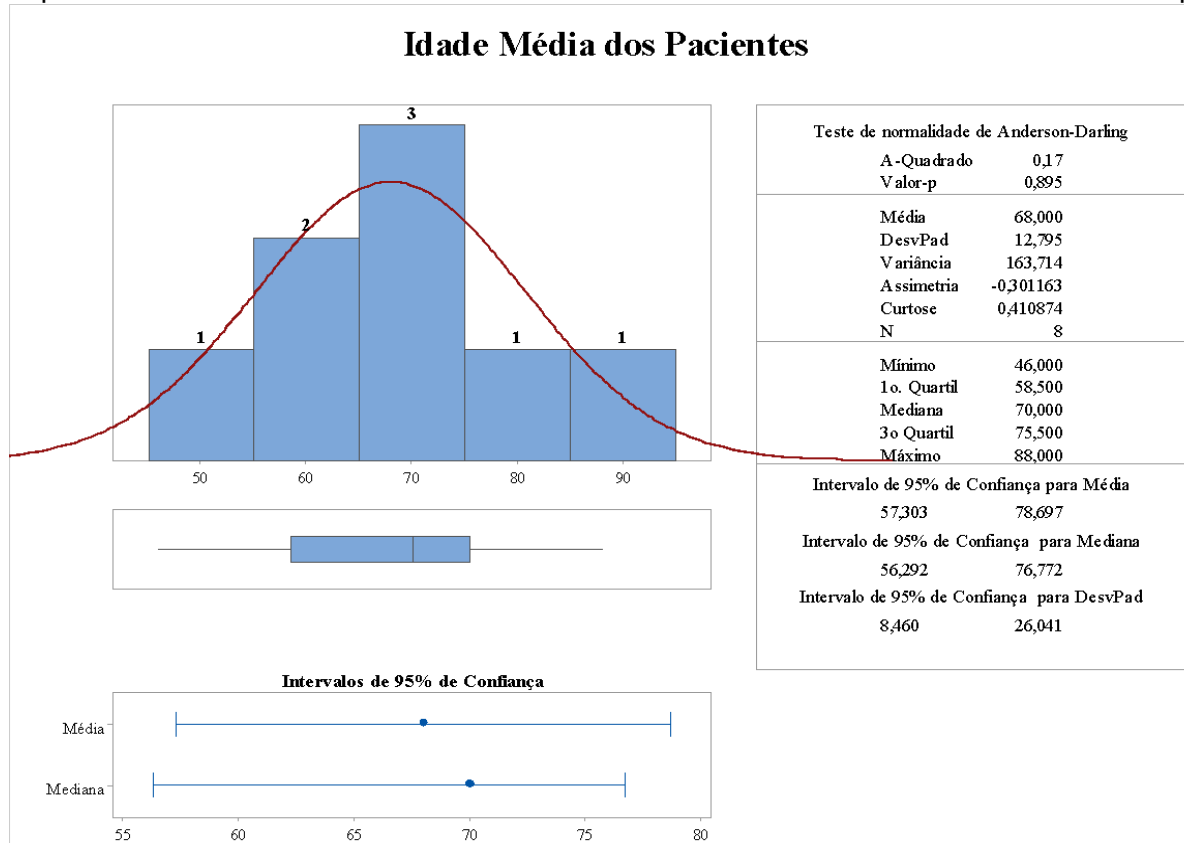
Ainda na Tabela 1, é possível observar que 4 pacientes (50%) evoluíram ao óbito, sendo que 1 foi por câncer de mama, 1 em decorrência de linfoma, outro por câncer gástrico avançado e, por último, 1 devido complicações cardiovasculares.

**Tabela 1:** Distribuição dos pacientes acromegálicos com câncer atendidos no centro de especialidades médicas do Cesupa, segundo as Características Demográficas.

Características Demográficas	n	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	4	50,0%
Masculino	4	50,0%
<b>Faixa Etária</b>		
46-55	1	12,5%
56-65	2	25,0%
66-75	3	37,5%
76-85	1	12,5%
86-95	1	12,5%
<b>Falecimento</b>		
Sim	4	50,0%
Não	4	50,0%

Fonte: Protocolo de pesquisa (2020).

**Figura 2:** Idade média dos pacientes acromegálicos com câncer atendidos no centro de especialidades médicas do Cesupa.



Fonte: Protocolo de pesquisa (2020).

A Tabela 2 mostra que os 8 pacientes apresentaram 6 diferentes tipos de CA, sendo o mais prevalente o Câncer de Colón visto em 3 pacientes (38%), seguido de 1 caso dos demais tipos de câncer: mama, próstata, linfoma, tireóide e gástrico. Dois pacientes (25%), foram diagnosticados com câncer com idade entre 42 e 51 anos, 2 (25%) com idade entre 52 e 61 anos e 2 (25%) com idade entre 62 e 71 anos. Além disso, 1 paciente (13%) apresentou metástase, 1 paciente (13%) tem histórico de CA na família e 3 pacientes (38%) têm histórico de tabagismo.

**Tabela 2:** Distribuição dos pacientes acromegálicos com câncer atendidos no centro de especialidades médicas do Cesupa, segundo o tipo do câncer, idade no diagnóstico do câncer, metástase, histórico familiar, histórico de tabagismo.

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tipo de Câncer</b>		
Câncer Gástrico	1	13%
Câncer de Colón	3	38%
Câncer de Mama	1	13%
Câncer de Próstata	1	13%
Linfoma	1	13%
Câncer de Tireóide	1	13%
<b>Idade no Diagnóstico do câncer</b>		
42-51	2	25%
52-61	2	25%
62-71	2	25%
72-82	1	13%
Não Informado	1	13%
<b>Metástase</b>		
Sim (em 2013 -Metástase Cervical – Neoplasia Epitelial Maligna – sítio primário: mama)	1	13%
Não	7	88%
<b>Histórico Familiar</b>		
Sim (CA de Pâncreas)	1	12,5%
Não	7	87,5%
<b>Histórico de Tabagismo</b>		
Sim	3	37,5%
Não	5	62,5%

Fonte: Protocolo de pesquisa (2020).

Em se tratando do câncer de cólon os pacientes apresentaram em suas respectivas análises histopatológicas após colonoscopia, adenocarcinoma de cólon (2) e adenoma tubular com atipia de alto grau (1).

Na modalidade de câncer de tireóide, o subtipo encontrado foi o carcinoma papilífero, após acompanhamento regular com ultrassonografia de tireoide e realização de punção aspirativa por agulha fina (PAAF).

O câncer gástrico encontrado foi do tipo adenocarcinoma avançado em corpo gástrico (ESTADIAMENTO pT4a pN3a), após realização de Endoscopia digestiva alta

(EDA). Após o diagnóstico, o paciente realizou gastrectomia subtotal como parte da terapêutica instituída.

Com relação ao câncer de mama, a paciente apresentou nódulo palpável de 2 cm em mama esquerda, em seguida realizou mamografia e biópsia. Logo após, realizou cirurgia e quimioterapia para tratamento do câncer. Apresentou ainda metástase de linfonodo supraclavicular (neoplasia epitelial maligna) diagnosticado após 3 anos. Houveram dificuldades na coleta de dados da paciente em questão, pois o diagnóstico de câncer foi feito antes de ingressar no serviço e a paciente veio a óbito.

Ademais, identificou-se que o paciente com câncer de próstata possuía, durante seguimento no CEMEC, uma relação PSA total/livre normal associada ao aumento do volume prostático pela ultrassonografia, compatível com Hiperplasia Prostática Benigna. Foi encaminhado ao urologista, que após novas dosagens de PSA e Ultrassonografia de próstata evidenciaram o câncer (realizou 38 sessões de radioterapia + hormonioterapia).

Um caso foi diagnosticado com Linfoma após intensa investigação de paciente com sintomas inespecíficos de adinamia, perda de peso, mialgia, anemia, febre de origem indeterminada. Foi internada por exacerbação do quadro, e por este motivo realizou Tomografia de tórax e abdome, as quais evidenciaram linfonodomegalia em tórax, abdome e região inguinal à esquerda de 2,5 cm. Foi submetida à biópsia de linfonodo inguinal com resultado de hiperplasia linfóide com histiocitose sinusal. Foi encaminhada ao ambulatório de Hematologia para maiores investigações, onde foi diagnosticada com linfoma Hodgkin.

Verifica-se na Tabela 3, o ano de diagnóstico de acromegalia e câncer de cada paciente, bem como o tempo entre estas datas. Nota-se que 3 pacientes ultrapassaram 10 anos entre o diagnóstico de acromegalia e o diagnóstico de câncer. Ademais, o menor intervalo entre os diagnósticos foi de 1 ano evidenciado em 1 paciente. Não foi encontrado registro sobre o ano do diagnóstico de câncer de um paciente analisado.

**Tabela 3:** Distribuição dos pacientes com acromegalia atendidos no centro de especialidades médicas do Cesupa, segundo o tempo entre o diagnóstico de acromegalia e o diagnóstico de câncer.

Paciente	Ano diagnóstico de acromegalia	Ano diagnóstico de câncer	Tempo entre o diagnóstico de acromegalia e o diagnóstico de câncer (em anos)
1	2004	2018	14
2	2011	2018	7
3	2009	2010	1
4	1997	2010	13
5	2001	2016	15
6	2011	2018	7
7	2001	2003	2

Fonte: Protocolo de pesquisa (2020)

No que diz respeito aos níveis médios dos exames laboratoriais GH e IGF-1, comparando entre a primeira e última avaliação, observa-se que há diferença significativa entre os dois momentos de avaliação para os dois exames. De forma que na primeira avaliação os pacientes apresentaram GH médio igual a 6,2, aumentando para 8,7 na avaliação final. A mediana do exame GH mostra que na primeira avaliação, 50% dos pacientes apresentaram resultado acima de 3,1 e na avaliação final, 50% dos pacientes obtiveram resultado maior que 4,3. (Tabela 4, Figura 3).

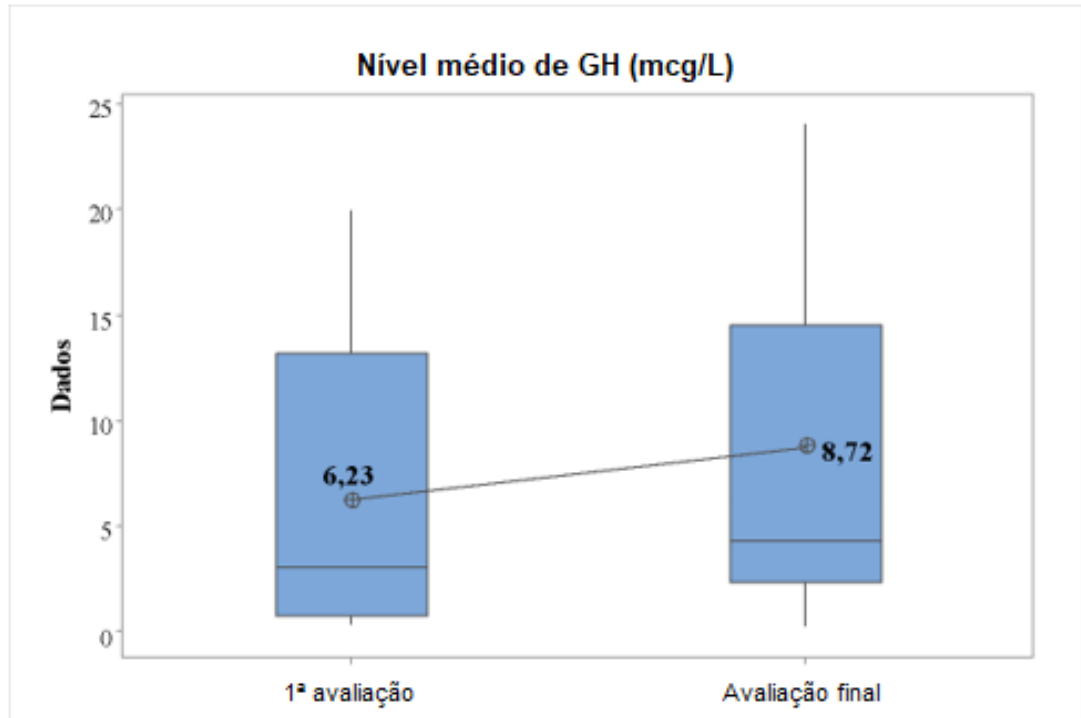
No caso IGF-1 (LSN), observa-se que os pacientes apresentaram média igual a 2x acima do LSN, reduzindo este valor para 1,4 na avaliação final. A mediana do exame de IGF-1 segundo seu LSN mostra que na primeira avaliação, 50% dos pacientes apresentaram resultado acima de 1,8 e na avaliação final, 50% dos pacientes obtiveram resultado maior que 1,2.

**Tabela 4:** Distribuição dos pacientes com acromegalia com câncer atendidos no centro de especialidades médicas do Cesupa, segundo o resultado dos exames laboratoriais.

Exames Laboratoriais	Momento da avaliação	
	1ª avaliação	Avaliação Final
<b>GH (mcg/L)</b>		
Média	6,2	8,7
DesvPad	7,4	8,5
Mínimo	0,4	0,2
Mediana	3,1	4,3
Máximo	19,9	24,0
<b>IGF-1 (LSN)</b>		
Média	2,0	1,4
DesvPad	1,2	1,2
Mínimo	0,7	0,2
Mediana	1,8	1,2
Máximo	4,1	3,7

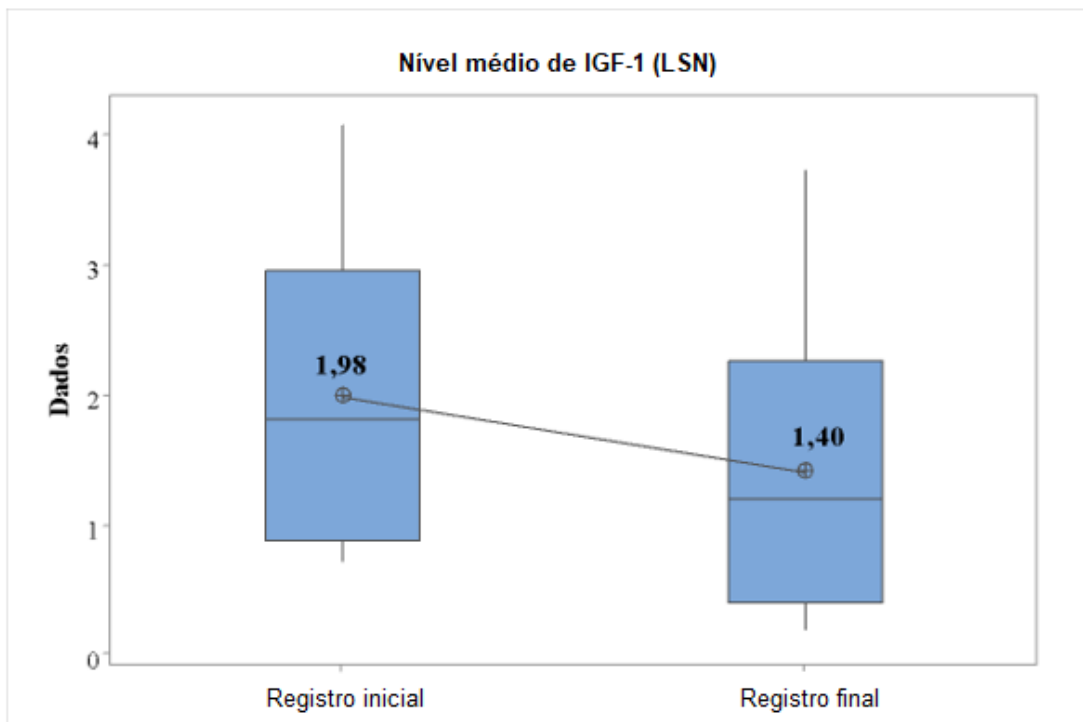
Fonte: Protocolo de pesquisa (2020).

**Figura 3:** Distribuição dos pacientes com acromegalia atendidos no centro de especialidades médicas do Cesupa, segundo o nível de GH (mcg/L) inicial e final, por ano de diagnóstico.



Fonte: Protocolo de pesquisa (2020).

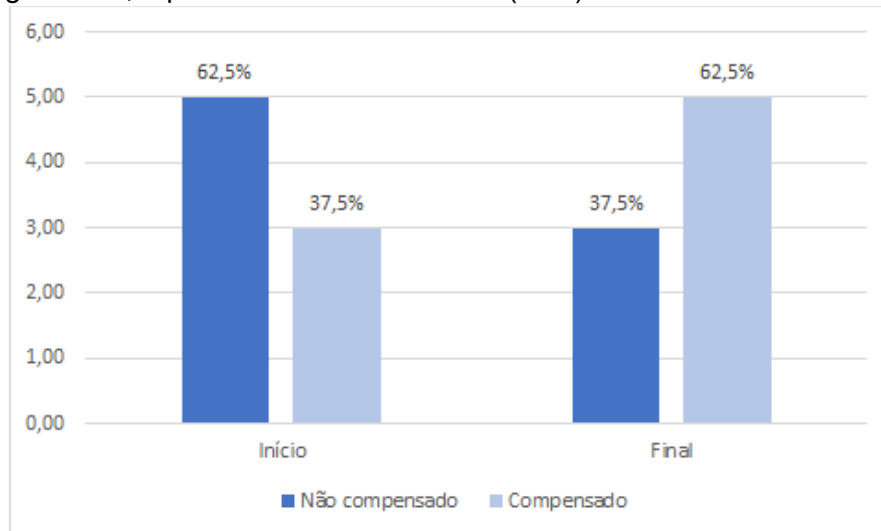
**Figura 4:** Distribuição dos pacientes com acromegalia atendidos no centro de especialidades médicas do Cesupa, segundo o IGF-1 (LSN) inicial e final, por ano de diagnóstico.



Fonte: Protocolo de pesquisa (2020).

Considerando o número de pacientes que apresentavam níveis de IGF-1 (LSN) compensados no início e no final do seguimento realizado no CEMEC, observou-se um aumento de 25% no número de pacientes que passaram a ter níveis séricos controlados desse hormônio (Figura 5).

**Figura 5:** Classificação dos pacientes acromegálicos com câncer atendidos no ambulatório de hipófise e adrenal do CEMEC, até out de 2020, quanto ao grau de compensação no início e final do seguimento, a partir da análise do IGF-1 (LSN).



Fonte: Protocolo de pesquisa (2020)

Dos pacientes com valores IGF-1 compensados na última avaliação (n=5), (1/5) está com terapia medicamentosa suspensa e, dentre os que estão em tratamento, a maioria está utilizando lanreotide combinado com cabergolina (4/8, 50%); os demais estão utilizando a combinação de lanreotide + cabergolina + pegvisomanto (1/8), lanreotide (1/8), octreotide (1/8). Além disso, associada à terapia médica, (2/5, 40%) foram submetidos à cirurgia para ressecção do tumor + radioterapia, (2/5, 40%) mantiveram apenas medicações orais, e somente 1 paciente realizou cirurgia + medicamentos (Tabelas 5 e 6).

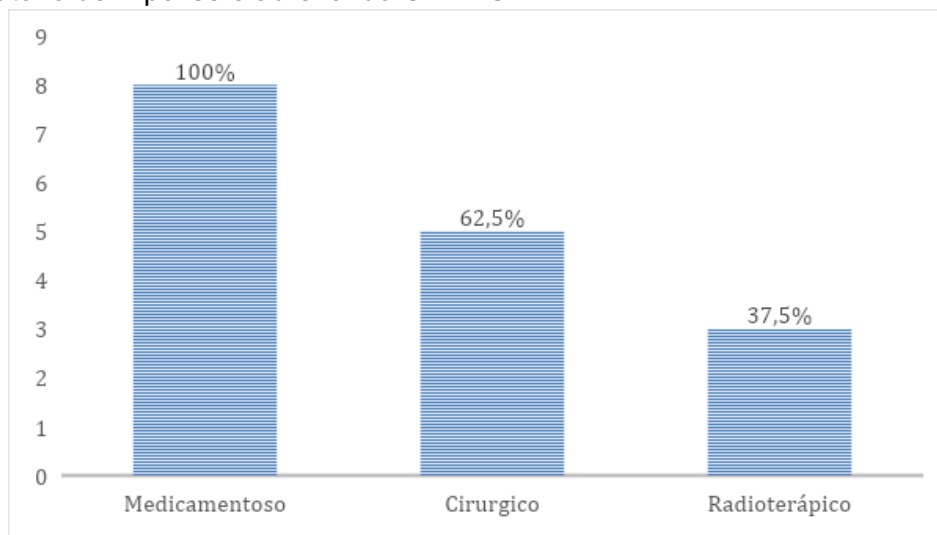
**Tabela 5:** Distribuição dos pacientes acromegálicos com câncer acompanhados no Centro de Especialidades Médicas do Cesupa segundo a última avaliação de LSN IGF-1 e o tipo de tratamento já realizado.

Tratamento	IGF-1 (LSN)	
	Compensado	Não compensado
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Medicamentoso	2 (25)	1 (12,5)
Cirúrgico + medicamentoso	1 (12,5)	1 (12,5)
Cirúrgico + medicamentoso + radiocirurgia	2 (25)	1 (12,5)
Medicamentoso + radiocirurgia	-	-
Sem tratamento	-	-

**Fonte:** Protocolo de pesquisa (2020).

Todos os pacientes, em alguma fase do seguimento, fizeram uso da terapia medicamentosa. E 62,5% (n=5) foram submetidos à cirurgia. Dentre os que não realizaram ressecção cirúrgica (n=3), um foi devido a contraindicação por idade avançada, outro por recusa própria e um por apresentar sela túrcica vazia. (Figura 6).

**Figura 6:** Tratamentos realizados nos pacientes acromegálicos com câncer atendidos no ambulatório de Hipófise e adrenal do CEMEC.



**Fonte:** Protocolo de pesquisa (2020).

**Tabela 6:** Distribuição dos pacientes acromegálicos com câncer atendidos no centro de especialidades médicas do Cesupa, segundo o manejo terapêutico.

<b>Manejo Terapêutico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Medicação Inicial</b>		
Octreotide	3	38%
Octreotide + Cabergolina	2	25%
Octreotide + Cabergolina + Pegvisomanto	3	38%
<b>Medicação Final</b>		
Lanreotide	1	13%
Lanreotide + Cabergolina	4	50%
Lanreotide + Cabergolina + Pegvisomanto	1	13%
Octreotide	1	13%
Sem Medicação	1	13%

Fonte: Protocolo de pesquisa (2020).

No CEMEC, é realizado um protocolo de rastreio próprio que inclui colonoscopia e ultrassonografia de tireoide para todos os pacientes ao diagnóstico de Acromegalia, fato que foi evidenciado na amostra em questão onde 100% (n=8) realizaram tais exames (Quadro 1).

Os demais exames expostos no Quadro 1 foram solicitados de acordo com os sintomas relatados pelo paciente ou em consonância ao rastreio feito na população em geral, por exemplo, mamografia em mulheres acima de 40 anos pela Sociedade Brasileira de Mastologia e PSA em homens a partir de 45 anos pela Sociedade Brasileira de Urologia.

**Quadro 1:** Métodos de rastreio aplicados no CEMEC aos pacientes acromegálicos acometidos com câncer.

<b>PACIENTE</b>	<b>USG DE TIREÓIDE</b>	<b>COLONOSCOPIA</b>	<b>EDA</b>	<b>TC DE ABDOME</b>	<b>MAMOGRAFIA (sexo F)</b>	<b>PSA (sexo M)</b>
1	X	X	--	--	--	X
2	X	X	--	--	--	X
3	X	X	--	--	--	X
4	X	X	--	--	--	X
5	X	X	--	X	X	--
6	X	X	--	--	X	--
7	X	X	X	--	X	--
8	X	X	--	--	X	--

Fonte: Dados resultantes do protocolo de pesquisa (2020).

\*USG: Ultrassonografia

\*EDA: Endoscopia digestiva alta

\*TC: Tomografia computadorizada

\*PSA: Antígeno prostático específico

## 5 DISCUSSÃO

A acromegalia é uma doença rara associada ao aumento do hormônio do crescimento (GH) e do Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). A exposição a longo prazo a um elevado nível desses hormônios causa efeitos deletérios no paciente, pois estão envolvidos na regulação da proliferação celular, do crescimento anormal, apoptose e angiogênese, o que pode contribuir para o surgimento tumoral e a progressão de neoplasias, incluindo o aumento da capacidade de metástases.<sup>1,7,18</sup>

Para o melhor entendimento dos possíveis mecanismos envolvidos, faz-se necessária a análise estreita dos marcadores bioquímicos relacionados ao desenvolvimento e regulação do câncer em Acromegálicos. No corpo, quase que a totalidade do IGF-1 circulante está ligada a proteínas, as proteínas de ligação ao IGF dependente de GH (IGFBPs), que funcionam como um sistema de armazenagem hormonal, adequando a liberação de IGF-1 para os tecidos.

Atualmente, estão bem caracterizadas do ponto de vista molecular e bioquímico seis IGFBPs.<sup>18</sup> Dentre elas, é importante destacar o papel protetor da IGFBP3 no processo de carcinogênese, a qual promove a apoptose, regula o IGF-1 e exerce efeitos antiproliferativos em condições normais.<sup>18,30</sup>

Segundo estudos produzidos *in vitro* e *in vivo*, foi demonstrado que os IGFBPs são sintetizados em alguns tecidos malignos, como no câncer de pulmão, mama e ovário. Eles podem afetar a carcinogênese por vários mecanismos, incluindo a regulação da biodisponibilidade de IGFs circulantes e interações com proteases que degradam IGFBPs.<sup>26</sup> Em contraste, o excesso de GH nos acromegálicos causa uma proporção elevada de IGF-I em relação ao IGFBP-3, por isso se espera um aumento do risco de câncer.<sup>19</sup> Esses efeitos antagônicos são a base para preocupações sobre risco de câncer em pacientes com acromegalia ativa.<sup>20</sup>

Essas entre outras evidências contribuem para a associação do aumento do risco de câncer em acromegálicos e há uma correlação maior com câncer colorretal, tireóide, mama, próstata e de pulmão.<sup>25</sup> Dados pré-clínicos e clínicos em estudos, apoiam a teoria do sistema GH/IGF-1 como fator de progressão da doença, bem como a exposição do paciente a níveis superiores ao limite superior de normalidade (LSN) de IGF-1. No entanto, essa associação ainda é controversa.

Uma revisão de 17 séries publicadas entre 1957 e 2015 com 7.723 pacientes constatou uma incidência média de câncer de 10,8%.<sup>12</sup> Além disso, uma metanálise realizada por Dal e colaboradores confirmou o aumento na incidência geral de câncer com SIR combinada igual a 1,5 (IC 95% 1,2-1,8).<sup>22</sup> No presente estudo, a amostra observada revelou uma prevalência de câncer em acromegálicos de 18,18% como foi demonstrado na Figura 1. Portanto, considera-se que essa associação deva ser valorizada na prática clínica, no manejo desses pacientes e sistematicamente rastreada.

Após observação dos prontuários de pacientes acromegálicos diagnosticados com câncer, constatou-se que a média de idade dos pacientes, em sua totalidade, se encontrava acima dos 40 anos no momento do diagnóstico (Tabela 1). De acordo com um estudo publicado por Massimo e colaboradores em 2020, é importante ressaltar que com a disponibilidade de um tratamento multimodal mais eficaz, os pacientes acromegálicos aumentaram sua expectativa de vida, permitindo que alcancem a idade avançada, período em que a incidência de câncer aumenta. Logo, espera-se que a prevalência clínica da associação entre acromegalia e câncer aumente no futuro.<sup>23</sup>

Em se tratando da distribuição entre os sexos, sabe-se que não existe diferença de incidência no geral. Tal fator é analisado de acordo com cada etiologia analisada.<sup>2</sup> Neste estudo evidenciamos que 50% da amostra era composta por mulheres e 50% por homens (Tabela 1). Cabe ressaltar que, por se tratar de uma doença rara e de uma complicação de baixa incidência, a população acometida é pequena e isso dificulta generalizações. Para existir tal inferência, faz-se necessária uma nova abordagem do presente estudo, desta vez utilizando a modalidade caso-controle e, se possível, uma comparação inter-regional.

No que tange ao histórico familiar de câncer, foi encontrada uma dificuldade na coleta deste dado, tendo em vista que não se encontrava na totalidade dos prontuários. Baseando-se na coleta, 86% dos pacientes não apresentavam histórico familiar de câncer (Tabela 2). Tal motivo pode ser explicado pela falta de padronização da coleta de dados no momento da consulta, pela falta de rastreio familiar ou mesmo pela ausência de histórico compatível com câncer.

O tratamento proposto aos pacientes tem o intuito de normalizar os níveis de GH e IGF-1, diminuir o surgimento das complicações da doença e de mortalidade. O tratamento inicial de escolha é ressecção cirúrgica do tumor por via transesfenoidal,

pois possibilita a remoção completa do tumor, quando possível. No entanto, fatores como tamanho e extensão tumoral, nível pré-operatório de GH, experiência e habilidade do neurocirurgião, influenciam na taxa de cura cirúrgica.<sup>3,29</sup> É descrito na literatura que o controle bioquímico de longo prazo é alcançado em menos de 65% dos pacientes após a ressecção cirúrgica do tumor, apesar do uso de novas abordagens cirúrgicas.<sup>21</sup> Dentre os pacientes analisados, 62,5% realizaram a cirurgia e todos fizeram uso de outras modalidades terapêuticas, como descrito na tabela 5 e figura 6.

A introdução medicamentosa é recomendada para pacientes com doença persistente após ressecção cirúrgica do adenoma, como também em casos que contraindicam a cirurgia. Os ligantes do receptor de somatostatina (SRL), os agonistas dopaminérgicos e os antagonistas do receptor de GH são os grupos de drogas disponíveis para esta finalidade.<sup>21</sup>

Os SRLs, como Octreotide e Lanreotide, são consideradas drogas de primeira escolha por sua maior eficácia em induzir normalização hormonal e redução tumoral.<sup>21</sup> Isso ficou evidente no presente estudo (Tabela 6), visto que todos os pacientes, seja em tratamento medicamentoso isolado ou em associação com outras classes, utilizavam o SRL como droga de escolha, tanto no primeiro quanto no último registro. Importante destacar que apenas um paciente apresentou controle de doença e o manteve sem uso de medicações.

Já o uso do agonista da dopamina, representado pela Cabergolina, tem uma eficácia menor no controle bioquímico quando utilizado em monoterapia. Portanto, tem um maior benefício em associação a um SRL em pacientes com IGF-1  $\leq$  2,5 vezes o LSN.<sup>5,21</sup>

Outro medicamento é o antagonista do receptor de GH, o Pegvisomant. Cabe ressaltar que tal medicação não objetiva reduzir os níveis de GH circulante, assim, o GH não é um marcador útil de atividade da doença em pacientes tratados com essa droga.<sup>36</sup> Por isso, o controle de doenças nesses pacientes é melhor entendido pela análise dos níveis de IGF-1 (LSN).

Na amostra analisada, evidenciou-se que todos os pacientes iniciaram tratamento medicamentoso, sendo que apenas 3 realizaram exclusivamente o tratamento clínico primário, como mostrado na Tabela 5. Além disso 37,5% dos pacientes efetuaram as 3 modalidades terapêuticas: cirúrgico, medicamentoso e

radioterápico. Os demais não o adotaram por motivos, como: contraindicação do procedimento devido os riscos cirúrgicos ou recusa do paciente mesmo com indicação clínica.

Em se tratando da compensação da doença, o *status* de controle bioquímico (controlado vs. não controlado) é definido de acordo com o limite superior de normalidade do IGF-1 e o valor de GH.<sup>31</sup> Estes são conhecidos por flutuar ao longo do tempo por razões relacionadas ou não à acromegalia, como dieta do paciente, padrões de sono e exercícios, doença sistêmica e medicamentos simultâneos. Devido a isso, concorda-se que a bioquímica deve ser considerada como um fator dinâmico em vez de um indicador de gravidade da doença "fixo" (como IGF-1 elevado no início do estudo, por exemplo).<sup>31,32</sup> Uma 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 doença.<sup>21</sup> Por isso, neste trabalho considerou-se o nível de IGF-1 (LSN) como o principal marcador para controle da doença.

Neste presente estudo, os pacientes foram submetidos a dosagens seriadas de GH, IGF-1 e cálculo de seu LSN. Observa-se na Figura 5, que de acordo com estas dosagens, 62,5% dos pacientes que tinham ou desenvolveram câncer posteriormente estavam descompensados no início do seguimento. Em diversos estudos, identificou-se que o descontrole de doença persistente poderia estar relacionado com o agravamento de comorbidades, incluindo o surgimento de câncer. Já após a terapêutica instituída, no último registro, houve uma inversão dos valores, pois 62,5% dos pacientes se encontravam compensados.<sup>14</sup>

Entre os pacientes acromegálicos com câncer, ocorreram 4 óbitos, sendo 3 devido ao câncer e 1 por complicações cardiovasculares, assumindo uma proporção de 50% (Tabela 1), ou seja, uma das principais causas de morte dentro dos acromegálicos em análise. Corroborando ao que foi visto em estudos anteriores, por exemplo uma análise epidemiológica italiana com 1512 pacientes, em que as principais causas de morte encontradas foram doenças vasculares e câncer.<sup>14,22</sup>

O risco da evolução para neoplasia de cólon em acromegálicos é o mais amplamente aceito atualmente, como foi visto em uma análise de estudos de base populacional realizada por Boguszewski, o qual concluiu que há um aumento de duas vezes no risco de câncer colorretal (CCR).<sup>12</sup> Tal fato é condizente com o presente

trabalho, uma vez que o câncer de cólon foi o mais prevalente na amostra descrita assumindo 38% (n=3) na Tabela 2.

Sabe-se que a maioria dos cânceres colorretais surgem de pólipos neoplásicos adenomatosos e o adenoma com displasia de alto grau é considerado um antecessor do tumor invasivo. Acromegálicos têm maior risco de evoluírem com essa complicação não somente pela influência dos níveis aumentados de IGF-1, como também devido a alterações metabólicas e fatores genéticos.<sup>38</sup>

Poucos estudos foram realizados para associar polimorfismos ou mutações genéticas e tumores colorretais (CRT). Um estudo recente avaliou o polimorfismo do *gene* C677T metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), que é um fator de risco bem documentado para câncer colorretal na população em geral.<sup>19</sup>

Em relação ao IGF-1, além de receptores terem sido identificados nas linhagens celulares do câncer colorretal, tal proteína causa hiperproliferação epitelial ao alterar o controle de multiplicação e morte celular, o que predispõe a formação de pólipos hiperplásicos e adenomas colorretais.

Dentre os 44 pacientes que realizaram colonoscopia no grupo de acromegálicos do CEMEC, 2 foram diagnosticados com adenocarcinomas e 1 possuía dois adenomas tubulares com atipia de alto grau. Importante ressaltar que este não evoluiu para câncer pois foi realizada a exérese dos devidos pólipos, evidenciando mais uma vez a eficácia da modalidade terapêutica da colonoscopia neste grupo.

A associação do polimorfismo Ser326Cys em o *gene* da 8-oxoguanina glicosilase (OGG1) com o carcinoma de cólon e diabetes mellitus foram examinados e resultados sugerem que o alelo Cys pode influenciar o risco de aparecimento de pólipos colônicos em pacientes acromegálicos.<sup>19</sup>

Em diversas literaturas, entende-se que haja associação entre a presença de resistência insulínica como fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias em pacientes acromegálicos, principalmente a modalidade de câncer colônico. Em um estudo, um aumento nos níveis de insulina em jejum foi associado a um risco 8,6 a 14,8 vezes maior de adenomas colônicos na acromegalia. Em outro recente estudo de três centros de referência canadenses envolvendo 408 casos, pacientes com acromegalia e diabetes desenvolveram tumores malignos quase três vezes mais frequentes que aqueles sem diabetes.<sup>26</sup> Dentre os 8 pacientes com câncer, 3 possuíam diabetes, assumindo a prevalência de 37,5% acometidos.

Entretanto, isto discorda do que foi encontrado em um trabalho anterior realizado no grupo Acromegalia do CEMEC: foi demonstrado que, nos pacientes acromegálicos, a presença de resistência insulínica não foi significativa para o surgimento dos pólipos intestinais, visto que 35,7% dos acromegálicos com DM2 apresentaram pólipos vs. 44,4% dos acromegálicos sem DM2 ( $p=0,72$ ), o que não apresenta relevância estatística.<sup>25</sup> Para maior relevância dos dados, sugere-se posterior análise com maior número de portadores de DM2.

Estudos imunoistoquímicos com evidências epidemiológicas relacionaram também a hiperatividade do eixo GH-IGF-1 com o desenvolvimento de câncer de tireóide, mas não detectaram uma maior influência da mutação BRAF em acromegálicos. Outros *genes* como o NRAS, e rearranjos dos *genes* RET / PTC, PAX8 / PPAR $\gamma$  estão relacionados à maior agressividade da neoplasia.<sup>24</sup>

Cabe ressaltar que a incidência desse câncer nesses pacientes é variável em estudos realizados nos diversos países. Em um estudo italiano, uma coorte de 1512 pacientes mostrou um aumento significativo na incidência de câncer de tireoide quando comparados com a incidência na população em geral (SIR: 3,99; IC 95%: 2,32-6,87,  $P < 0,001$ ), em discordância com o achado de uma meta-análise norte americana, onde a incidência de câncer de tireoide em acromegálicos foi igual à da população sem a doença.<sup>22</sup> No entanto, segundo Dal e colaboradores ainda é desconhecido se os tumores da tireoide em pacientes expostos a um excesso crônico de GH-IGF1 têm um comportamento diferente, mais agressivo.<sup>39</sup>

Análises recentes correlacionam a acromegalia a uma maior incidência do carcinoma papilífero da tireoide, que é a neoplasia endócrina mais comum na população geral.<sup>24</sup> Ademais, pesquisas de caso controle encontraram prevalência de 7,2% de carcinoma papilífero de tireoide, nos pacientes com a doença, comparados aos 0,7% naqueles sem a doença.<sup>25</sup> Estes estudos reforçam o achado neste serviço após o diagnóstico de carcinoma papilífero de tireoide em um dos pacientes.

Apesar da relevância do tema, existe uma carência de estudos realizados em território nacional, impossibilitando a correlação com estudos supracitados, haja vista que diversos fatores podem influenciar na variação da incidência. Por isso, o presente trabalho tem o intuito de servir de dado para futuras análises mais robustas.

Acredita-se que as células epiteliais da próstata expressam mRNA de IGF-1R mRNA e a estimulação de IGF-1 aumenta a densidade celular do estroma em 80%, o

que favorece a associação com hiperplasia prostática benigna. Porém, não há uma diferença significativa na incidência de câncer de próstata em pacientes acromegálicos quando comparado com a população em geral, como foi observado na revisão realizada por CORRÊA, Livia L. et al.<sup>38</sup> Isso se deve porque a acromegalia é uma doença rara, o que dificulta a realização de análises estatísticas. Além disso, esse câncer é mais prevalente em homens idosos, e somente atualmente com o aumento da expectativa de vida devido a melhora no tratamento, os pacientes estão atingindo a idade de maior risco do câncer em questão.

No presente estudo, dentre os 8 pacientes com câncer, 1 foi diagnosticado com tumor prostático aos 70 anos. Em comparação com uma coorte de referência, a acromegalia foi associada a um risco aumentado de 33% de ser diagnosticado com o câncer em questão e um risco aumentado de 44% de morte.<sup>38</sup>

Além dos tipos mais comuns de câncer observados em acromegálicos, como tireoide, colorretal, próstata e mama, foi identificado em nosso grupo 1 caso de linfoma da linhagem Hodgkin, bem como 1 caso de adenocarcinoma gástrico. Porém, a quantidade de dados sobre a associação da acromegalia com esses outros tipos de câncer ainda é muito limitada, o que dificulta maiores esclarecimentos e impulsiona a realização de maiores investigações a respeito.

No que tange ao câncer de mama, evidências biológicas comprovam que existe uma associação entre os níveis elevados de IGF-1 e um risco elevado do câncer. A associação do genoma (GWAS) identificou as vias de sinalização induzida por GH como a terceira via mais elevada associada à suscetibilidade ao câncer de mama segundo Menashe et al., 2010. Entretanto, até o dia de hoje tal associação não foi demonstrada em nenhuma grande série epidemiológica de forma convincente.<sup>28</sup> Além disso, a epidemiologia do câncer não é uniforme entre os países e mesmo entre as diferentes regiões de um mesmo país, sendo influenciada pelo estilo de vida e pela herança genética da população, bem como por fatores ambientais.<sup>25</sup>

Após vários estudos sugerirem o incremento do risco de câncer nos pacientes acromegálicos, discute-se a necessidade de um rastreio particular nessa população. Segundo Dworakowska e colaboradores em um estudo realizado no St. Bartholomew's Hospital, em Londres, foi visto que os pacientes acromegálicos com primeira colonoscopia normal e níveis elevados de IGF-1 tiveram um risco 7,5 vezes

maior de desenvolverem um adenoma em colonoscopias subsequentes, quando comparados a indivíduos sem a doença e com pólipos adenomatosos iniciais.<sup>24,25</sup>

Foi possível inferir a partir deste estudo que pacientes acromegálicos possuem uma forte base de evidências para um programa de vigilância regular, independentemente dos achados da colonoscopia, visto que possuem fortes chances de desenvolvimento de pólipos em colonoscopias de intervalo.<sup>24</sup>

De acordo com o consenso de 2020 da Sociedade Europeia de Endocrinologia, em relação ao rastreio de câncer colorretal, afirma-se que os pacientes com acromegalia merecem uma atenção mais rigorosa do que a população em geral. A colonoscopia, exame de escolha para o *screening*, está indicada no momento do diagnóstico da acromegalia. Portanto, não deve ser adiada caso paciente tenha menos de 50 anos, idade em que o rastreamento é recomendado para a população de risco médio.<sup>25</sup>

Para acompanhamento da doença ativa, tal exame deve ser realizado com uma frequência maior e o cronograma de repetição varia de acordo com nível de GH-IGF1. Com isso, se a doença não estiver adequadamente controlada ou na presença de adenoma do cólon na triagem, a colonoscopia deve ser repetida a cada 5 anos. Já em caso de vigilância, é recomendada a cada 10 anos.<sup>25</sup>

Vale lembrar que o exame em questão é diagnóstico e terapêutico, tendo em vista que a maioria dos cânceres colorretais surgem de pólipos adenomatosos e que durante o exame pode ser realizada a remoção das lesões pré-malignas, reduzindo assim o risco do desenvolvimento do câncer.<sup>25</sup>

Ainda em relação ao câncer de tireoide, segundo o mesmo consenso, não houve recomendação para a triagem no diagnóstico de acromegalia. No entanto, os pacientes devem ser submetidos a ultrassonografia de tireoide em casos de nodularidade palpável e deve ser mantido acompanhamento e vigilância, uma vez que pode haver aumento progressivo dos nódulos e, conseqüentemente, o aumento do risco de malignidade em pacientes com acromegalia ativa. Caso haja aumento maior que 20% de qualquer nódulo, a biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF) está indicada.<sup>25</sup>

No CEMEC, foi adotado um protocolo de triagem específico onde é realizada colonoscopia em todos os pacientes ao diagnóstico, associado a ultrassonografia de tireoide, com o intuito de realizar a detecção precoce de lesões potencialmente

malignas, além de prevenir o desenvolvimento de complicações da acromegalia. Outros exames de triagem como PSA, mamografia, endoscopia são realizados em acordo com o proposto para a população em geral pelas sociedades específicas.

Portanto, conclui-se que instaurar esse tipo de *screening* nos pacientes acromegálicos deste serviço representaria uma racionalização e otimização das relações de custo-benefício, no direcionamento dos exames específicos para essa população, bem como impactaria na redução das taxas de mortalidade ao se realizar diagnósticos precoces e consequente melhoria do processo saúde-doença.

Durante a elaboração deste trabalho foram encontradas algumas dificuldades, como o fato de pertencer a um estudo de único centro associado a uma pequena amostra, o que dificulta conclusões mais robustas. Embora possua essas características, tais registros são de extrema importância e relevância clínica. Além disso, não se tem pesquisas do âmbito nacional com análise integrada, cobertura adequada, bem como dados da duração e acompanhamento dos pacientes, que seriam fundamentais para uma comparação com a população em geral. Portanto, sugere-se que futuramente seja realizado um Estudo multicêntrico ou Metanálise que aborde de preferência dados nacionais, para que se tenha acesso a desfechos mais assertivos. Cabe ressaltar que também houve dificuldades no acesso de alguns dados complementares dos prontuários dos pacientes as quais estavam ausentes ou incompletos, o que em alguns momentos dificultou a análise.

Outro ponto a se considerar é a existência de estatísticas ainda insuficientes para detectar um aumento no risco para diferentes tipos de câncer, fato que também ocorre em estudos semelhantes, como o realizado por Terzolo *et al.*

## 6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados gerados, conclui-se que os pacientes acromegálicos atendidos no Centro de Especialidades Médicas do Cesupa caracterizados neste trabalho possuem uma prevalência de câncer de 18,18%, que inclui as modalidades de: câncer de cólon (3), tireóide (1), próstata (1), mama (1), gástrico (1) e linfoma (1), sendo achados comparáveis em sua maioria com os tipos mais encontrados na população acromegálica no mundo.

De acordo com o perfil clínico e epidemiológico destes pacientes, a maioria encontrava-se descompensada no início do seguimento no serviço, e após esse período, iniciaram terapias multimodais incluindo cirurgia, medicamentos e radioterapia quando necessário. No último registro, a maioria dos pacientes encontrava-se compensada, evidenciando a condução do tratamento adequado dentro do ambulatório. Ademais, houve distribuição do desfecho igualmente entre os sexos e muitos não continham histórico familiar positivo para câncer ou mesmo o tabagismo como fator de risco prévio. Apenas 3 óbitos foram registrados secundários ao câncer acometido.

Com relação aos métodos de rastreio, todos os pacientes do grupo acromegalia estudado realizaram colonoscopia e ultrassonografia de tireoide. Demais exames de rastreio foram realizados após análise individual dos pacientes, em associação com o que é previsto nas sociedades brasileiras atualmente com base nos sinais e sintomas específicos. Concorde-se que estes dois exames são de suma importância no grupo, considerando que o câncer de cólon e o de tireoide são os mais prevalentes em acromegálicos atualmente, bem como possuem maior embasamento científico que justifique tal rastreio.

Diante disso, assume-se que este trabalho é de grande valia para uma análise clínica mais global de uma complicação de alta morbimortalidade entre os acromegálicos, o câncer, dentro de um dos principais centros de referência de tratamento para acromegalia do Norte-Nordeste brasileiro. Logo, faz-se necessária maior investigação futura, considerando a realização de trabalhos de base populacional multicêntrico, preferencialmente, a nível nacional para considerar adotar ou não um protocolo institucional que inclua os exames na rotina do paciente acromegálico. Assim, desenvolvendo a melhora da qualidade e expectativa de vida dessa população.

## REFERÊNCIAS

1. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Mar;37(1):101-22
2. Estrada E, López R. Caracterización de pacientes con Acromegalia atendidos en la Consulta de Endocrinología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. *Crea Ciencia Revista Científica*, v. 8, n. 2, p. 9-16, 2013.
3. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM.* 2017 Jul 1;110(7):411-420.
4. Despaigne O, Despaigne M, Cascaret A. Acromegalia: diagnóstico y tratamiento. *MEDISAN vol.19 no.3*, p. 402-415 Santiago de Cuba mar-2015.
5. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, 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.* 2011 Dec;55(9):725-6
6. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary.* 2016 Aug;19(4):448-57.
7. Renehan AG, O'Connell J, O'Halloran D, Shanahan F, Potten CS, O'Dwyer ST, et al. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Horm Metab Res.* 2003 Nov-Dec;35(11-12):712-25.
8. Donangelo I, Une K; Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 47, n. 4, p. 331-346, 2003.
9. Jallad RS, Bronstein MD. Acromegaly in the elderly patient. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Nov-Dec;63(6):638-645.
10. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). [acesso em 15 de fevereiro de 2020]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio Pegvisomanto Acromegalia.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Pegvisomanto_Acromegalia.pdf)
11. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al; French Acromegaly Registry Group. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2017 May;176(5):645-655.

12. Boguszewski CL, Ayuk J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol*. 2016 Oct;175(4):R147-56.
13. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia, 2019, CONITEC Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_PCDT\\_Acromegalia.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Acromegalia.pdf)
14. Terzolo M, Reimondo G, Berchiolla P, Ferrante E, Malchiodi E, De Marinis L, et al; Italian Study Group of Acromegaly. Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Sep;24(9):495-504.
15. Wu JC, Huang WC, Chang HK, Ko CC, Lirng JF, Chen YC. Natural History of Acromegaly: Incidences, Re-operations, Cancers, and Mortality Rates in a National Cohort. *Neuroendocrinology*. 2020;110(11-12):977-987
16. Ciresi A, Amato MC, Pivonello R, Nazzari E, Grasso LF, Minuto F, et al. The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):E51-9.
17. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):3933-51.
18. Boguszewski, C. L. (2002). O laboratório no diagnóstico e seguimento da acromegalia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46(1), 34-44.
19. Vilar L, Naves L, Caldato C, Caldato M. Acromegaly and colorectal cancer. *Transl Gastrointest Cancer* 2015;4(1):28-38. doi: 10.3978/j.issn.2224-4778.2014.09.03
20. Butt AJ, Firth SM, Baxter RC. The IGF axis and programmed cell death. *Immunol Cell Biol*. 1999 Jun;77(3):256-62.
21. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):552-561.
22. Ruchala M, Wolinski K. Health-Related Complications of Acromegaly-Risk of Malignant Neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 30;10:268.
23. Terzolo M, Puglisi S, Reimondo G, Dimopoulou C, Stalla GK. Thyroid and colorectal cancer screening in acromegaly patients: should it be different from that in the general population? *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):D1-D13.
24. Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Oct;21(5):T301-13.
25. Khaled Porto, Lara et Porto Dias, Leticia, Fernandes Caldato, Milena. Avaliação da prevalência dos pólipos colônicos em acromegálicos, Belém, 2018.

26. Ciresi A, Amato MC, Pivonello R, Nazzari E, Grasso LF, Minuto F, et al. The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):E51-9.
27. 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.* 2020 Apr 1;105(4):dgz096.
28. Marchisotti FG, Jorge AA, Montenegro LR, Berger K, de Carvalho LR, Mendonca BB, et al. Comparison between weight-based and IGF-I-based growth hormone (GH) dosing in the treatment of children with GH deficiency and influence of exon 3 deleted GH receptor variant. *Growth Horm IGF Res.* 2009 Apr;19(2):179-86.
29. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3189-202.
30. Colao A, Grasso LFS, Di Cera M, Thompson-Leduc P, Cheng WY, Cheung HC, et al. Association between biochemical control and comorbidities in patients with acromegaly: an Italian longitudinal retrospective chart review study. *J Endocrinol Invest.* 2020 Apr;43(4):529-538.
31. Kopchick J J, List E O, Kelder B, Gosney E S, Berryman D E. Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: discovery of GH receptor antagonists and clinical indications. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014 38634–45. (doi:10.1016/j.mce.2013.09.004)
32. Boguszewski CL, Boguszewski MC, Kopchick JJ. Growth hormone, insulin-like growth factor system and carcinogenesis. *Endokrynol Pol.* 2016;67(4):414-26.
33. Renehan AG, Shalet SM. Acromegaly and colorectal cancer: risk assessment should be based on population-based studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1909-190.
34. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001. 358,1754–1759.
35. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombarda G. Complicações sistêmicas da acromegalia: epidemiologia, patogênese e gestão. *Endocr Rev.* 2004; 25 (1): 102-5.
36. Kruse M, Souza P, Andrade L, Vidal M, Crozara M. Acromegalia: uma doença rara, grave, insidiosa, crônica, porém tratável. III Simpósio de Assistência Farmacêutica, Centro Univesitário São Camilo. 2015.
37. Cotti G, Santos F, Sebastianes F, Habr-Gama A, Seid V, et al. Genética do câncer colorretal. *Rev Med (São Paulo)* 2000 abr./dez.;79(2/4):45-64.

38. CORRÊA, Livia L. et al. Câncer de próstata e acromegalia. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 53, n. 8, pág. 963-968, 2009.
39. Dal et al. Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(6):2182-2188. doi:10.1210/jc.2017-02457

## 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:** Fabiola 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

<b>Endereço:</b> Av. Governador José Malcher, 1963	<b>CEP:</b> 66.060-232
<b>Bairro:</b> São Brás	
<b>UF:</b> PA	<b>Município:</b> BELEM
<b>Telefone:</b> (91)4009-9100	<b>E-mail:</b> 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 **CEP:** 66.060-232  
**UF:** PA **Município:** BELEM  
**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_1350740_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