



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ

PRÓ- REITORIA DE GRADUAÇÃO

CURSO DE MEDICINA

BRUNA DIAS DA COSTA RIBEIRO

SILVANA DA SILVA RODRIGUES

**AVALIAÇÃO DA MORFOLOGIA E FUNÇÃO TIREOIDIANA NOS PACIENTES
ACROMEGÁLICOS ATENDIDOS NO CENTRO DE ESPECIALIDADES
MÉDICAS DO CESUPA (CEMEC).**

BELÉM - 2019

BRUNA DIAS DA COSTA RIBEIRO

SILVANA DA SILVA RODRIGUES

**AVALIAÇÃO DA MORFOLOGIA E FUNÇÃO TIREOIDIANA NOS PACIENTES
ACROMEGÁLICOS ATENDIDOS NO CENTRO DE ESPECIALIDADES
MÉDICAS DO CESUPA (CEMEC).**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Centro Universitário do Estado do Pará,
como requisito parcial para conclusão de
graduação em Medicina.

Orientador: Prof. Fabíola de Arruda Bastos

Co-orientador: Prof. Dra. Milena Coelho
Fernandes Caldato

BELÉM-2019

AGRADECIMENTOS

Ao concluir esta etapa o sentimento maior é o de gratidão a todos que trilharam este caminho ao meu lado. Para essa conquista foi necessário base sólida de caráter e moral advinda da família, que sempre exalto aonde quer que esteja, a família Dias. Agradeço infinitamente a Margarete Costa, mãe, profissional e mulher de força, que fez da minha existência a sua prioridade, me ensinou que a educação é a única aquisição na vida capaz de mudar não somente o ambiente ao seu redor, como principalmente mudar a mente humana, fonte de inteligência capaz de realizar atos maravilhosos e terríveis. Agradeço a Eliana Pinheiro e Marco Dias, meus padrinhos que acreditaram no meu sonho de ser médica e sempre estiveram ao meu lado nessa caminhada. Ambos com alegria ímpar em seu cerne, que contagiam positivamente as pessoas próximas. Agradeço a Maria José Dias e Iaci Dias que fazem parte dos pilares de sustentação que me mantem firme para os desafios da vida. Não posso deixar de citar Capitú Dias com sua personalidade única e a caçula Betina Dias que tem um talento nato para a bagunça, no entanto ambas muito amadas.

Agradeço aos parentes que não se encontram mais encarnados, por Deus me dar a honra de tê-los tido em minha vida, embora eu saiba continuam comigo em pensamento e vibração: Jacira Dias, avó para sempre amada, Maria da Paz, avó sempre lembrada por sua bondade, Paulo Costa, tio exemplo de resiliência e fé, Kiara Dias, fonte de amor puro.

Aos amigos que fiz durante o curso, e que partilham comigo deste momento de vitória, meus sinceros agradecimentos por cada dia e cada dificuldade vencida: Záyron Gregório amigo para todas as situações, Rodrigo Cardoso, Luis Felipe Lima, Silvana Rodrigues, sem a qual este trabalho não poderia existir. Sei que nos esforçaremos incansavelmente para sermos médicos cada dia um pouco melhores do que fomos no dia anterior. Às amigas de vida Ana Bella Lancry e Beatriz Brito, obrigada por todos os anos de amizade e incontáveis memórias que só nós sabemos.

Sou imensamente grata à Fabíola Arruda, orientadora deste trabalho, sem a qual não conseguiríamos concluir esta etapa. Agradeço também ao serviço aonde esta pesquisa foi desenvolvida, pela disponibilidade de contribuir com este trabalho.

À causa primária de todas as coisas e inteligência suprema, Deus, meus agradecimentos são feitos a cada dia desperto, mas os reitero agora. Tudo só foi possível devido a Tua vontade, pois sabes o que é melhor para mim, e em Ti eu confio.

Bruna Dias da Costa Ribeiro

AGRADECIMENTOS

Mais uma etapa vencida, mais um ciclo que se fecha e outro que se inicia. O que seria da nossa vida sem nossos sonhos?! Esse trabalho de conclusão do curso finaliza um grande sonho que sempre almejei e batalhei muito para conquistar. Não foi fácil, mas sei que todas as dificuldades me tornaram uma pessoa melhor. Muitas vezes pensei que não conseguiria, mas enfim cheguei, não desisti.

Agradeço à Deus pela sua infinita misericórdia, por nunca ter me abandonado e nem deixado eu abandonar meus ideais. Por ter segurado minha mão nos momentos mais difíceis e ter feito eu entender que tudo na vida tem uma razão. A minha vida devo a Ti senhor.

Agradeço a minha mãe Rosalina Castro por nunca ter desistido de mim e sempre acreditar no meu potencial. Mãe se não fosse a senhora nada disso faria sentido, sei o quanto a senhora abdicou do seu tempo e até de sua saúde para nos proporcionar conforto e suporte. Dedico essa vitória principalmente a senhora. Ao meu pai Silvano Rodrigues por todo o suporte e por acreditar no meu crescimento. Aos meus irmãos Gabriela Rodrigues, Catarina Rodrigues e Mateus Rodrigues, pela compreensão da minha ausência devido ao curso, pelo apoio nos momentos mais difíceis e por todo o amor que têm por mim.

Agradeço também ao meu noivo Thiago Cardoso o qual se não fosse por ele eu não estaria no curso que tanto sonhei. O homem que me incentivou a entrar na instituição e que também mesmo devido a toda a distância que o curso nos leva, nunca desistiu de mim. Esteve ao meu lado nas derrotas e vitórias, nas alegrias e tristezas e que acreditou em mim mais que eu mesma. Obrigada amor.

Gostaria de agradecer infinitamente pela parceira de TCC que Deus me enviou e que hoje é uma das minhas melhores amigas, Bruna Dias. Amiga essa que esteve sempre ao meu lado e que levarei para sempre no coração. Aos meus amigos de turma que me apoiaram e que estiveram ao meu lado tornando a rotina mais leve e sendo minha família fora de casa.

Por fim, agradeço a professora Fabíola Arruda por toda a orientação, paciência e carinho conosco. É aquela profissional que tenho o orgulho dizer que é minha prima e que sem ela não conseguiríamos concluir este ciclo.

Graças a todos vocês consegui chegar aqui, obrigada.

Silvana da Silva Rodrigues

RESUMO

Introdução: A acromegalia é um distúrbio crônico, multissistêmico, insidioso e debilitante, resultante da hipersecreção do hormônio do crescimento e do fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1. A taxa de mortalidade dos pacientes acromegálicos chega a ser 3,5 vezes maior que a população não acometida, devido principalmente as comorbidades associadas e ao caráter tardio de seu diagnóstico. Dentre as associações evidenciadas as alterações na função e morfologia tireoidiana merecem destaque, haja vista a evolução dessas alterações até o aparecimento de neoplasias tireoidianas.

Objetivos: Avaliar a morfologia e função tireoidianas nos pacientes acromegálicos atendidos no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA, no ambulatório de Hipófise e Adrenal.

Metodologia: Consistiu-se de um estudo epidemiológico, transversal e retrospectivo, sendo analisados dados coletados dos prontuários dos pacientes com acromegalia, matriculados no ambulatório de Hipófise e Adrenal no CEMEC até junho de 2019, totalizando 59 pacientes.

Resultados: Os pacientes acromegálicos atendidos no CEMEC apresentaram, em sua maioria, macroadenoma (83,1%) hipofisário na avaliação inicial. Dentre os resultados laboratoriais de TSH que se encontravam alterados (primeira avaliação n=17 e na última avaliação n=7), a maioria apresentou valores abaixo da normalidade tanto na primeira (n=15), quanto na última avaliação (n=6). Também foram analisados os valores de T4 livre, que se apresentaram alterados em 10 pacientes na primeira avaliação e em 8 pacientes última avaliação. Houve maior ocorrência de resultados abaixo da normalidade na primeira avaliação (n=7) e igualdade entre valores abaixo e acima da normalidade na avaliação final deste exame (n=4), no entanto sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,9849$). Ao avaliar a presença de nódulos tireoidianos com o gênero e com o tempo de doença, não houve diferença estatisticamente significativa (respectivamente $p = 0.9426$ e $p = 0.4115$), entretanto, a relação foi significativa quando relacionados a faixa etária, com frequência maior entre 70 e 79 anos de idade ($*p = 0.0435$). Ademais, foi evidenciado que não houve relação estatisticamente significativa também entre os valores de LSN de IGF-1 e a ocorrência de nódulos de tireoide na primeira avaliação e na avaliação final (respectivamente $p=0,5834$ e $p=0,9514$). Também não houve relação estatisticamente significativa ao analisar os valores médios de GH e a ocorrência de nódulos na primeira e na última avaliação ($p=0,7197$ e $0,6831$).

Conclusão: Na USG de tireoide a maioria dos nódulos encontrados na primeira e na avaliação final, possuíam as seguintes características: localização em lobo direito, único, hipoeoico, de conteúdo sólido e contornos regulares. As características encontradas não foram sugestivas de malignidade. Embora o controle da acromegalia pelos tratamentos não se relacionar com a ocorrência de nódulos, é de vital importância o acompanhamento dessas possíveis alterações para melhorar a expectativa de vida desses pacientes, bem como para a detecção precoce de lesões potencialmente malignas.

Palavras-chave: acromegalia, tireoide, nódulos tireoidianos

ABSTRACT

Introduction: Acromegaly is a chronic and multisystemic disease, has an insidious onset, and is debilitating. Results from hypersecretion of Growth Hormone and Insulin Growth Factor. The mortality rate is up to 3.5 times larger than the unaffected population due to mainly associated comorbidities and the late character of its diagnosis. Among the proved associations, it's important to give attention to thyroid functional modifications and it's morphology, due to evolution of these modifications until the appearance of thyroid neoplasms. **Objective:** Evaluate thyroid morphology and thyroid functional disorders in acromegalic patients attended at the "Centro de Especialidades Médicas (CEMEC) – CESUPA", on the Pituitary and Adrenal abulatory. **Methodology:** Epidemiological, cross-sectional and retrospective study. Data were collected from the acromegalics patient's medical records, enrolled at the Pituitary and Adrenal abulatory, at CEMEC until June 2019, with a total of 59 patients. **Results:** Most of the acromegalic patients treated at CEMEC presented pituitary macroadenoma (83.1%) in the initial evaluation. Among the altered laboratory results of TSH (first evaluation 17 and last evaluation 7), the majority presented values below normal in both the first (n = 15) and the last evaluation (n = 6). Thyroxine altered values were also analyzed (first evaluation n=10 and last evaluation n=8), and there was a higher occurrence of results below normality in the first evaluation (n = 7) and equality between values below and above normality in the final evaluation, however without statistically significant results (p = 0.9849). Evaluating the presence of thyroid nodules with gender and time of disease, there was no statistically significant difference (respectively p = 0.9426 and p = 0.4115), however, the relation was significant when related to age group, with a higher frequency between 70 and 79 years. years old (* p = 0.0435). Furthermore, it was evidenced that there was no statistically significant relation between the IGF-1 LSN values and the occurrence of thyroid nodules in the first and final evaluations (respectively p = 0.5834 and p = 0.9514). There was also no statistically significant relationship when analyzing mean GH values and nodule occurrence at the first and last assessment (p = 0.7197 and 0.6831). **Conclusion:** In the thyroid ultrasonography, most of the nodules found in the first and final evaluation had the following characteristics: localization in the right, single, hypoechoic sludge, with solid content and regular contours. The characteristics found weren't suggestive of malignancy. Although acromegaly treatment control is unrelated to the occurrence of nodules, it is extremely important to follow up these possible modifications to improve the life expectancy of these patients and the early detection of potentially malignant lesions.

Key words: acromegaly, thyroid, thyroide nodules

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Distribuição entre os gêneros dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.....	13
Figura 2-	Distribuição por faixa etária atual (em anos) dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.....	13
Figura 3-	Distribuição segundo o tamanho de tumor dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.....	14
Figura 4-	Resultados do exame de GH na primeira e última avaliação, dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.....	18
Figura 5-	Resultados do exame de IGF-1 na primeira e última avaliação, dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.....	18
Figura 6-	Resultados do cálculo do LSN na primeira e última avaliação, dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.....	19
Figura 7-	Relação entre a faixa etária e a presença de nódulos da avaliação final, evidenciados pela Ultrassonografia de tireoide dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.....	23
Figura 8-	Relação entre gênero e a presença de nódulos, evidenciados pela primeira Ultrassonografia de tireoide dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.....	24
Figura 9-	Relação entre o controle da doença pela classificação LSN e a presença de nódulos na primeira avaliação nos pacientes acromegálicos, atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.....	25
Figura 10-	Relação entre o controle da doença pela classificação LSN e a presença de nódulos na avaliação final nos pacientes acromegálicos, atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.....	26
Figura 11-	Relação entre os valores médios de GH basal e ocorrência de nódulos na primeira avaliação dos pacientes acromegálicos	27

atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até
Abril de 2019.....

Figura 12- Relação entre os valores médios de GH basal e ocorrência de
nódulos na avaliação final dos pacientes acromegálicos
atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até
Abril de 2019..... 27

Figura 13- Relação entre os valores médios de GH basal e ocorrência de
nódulos na primeira e na avaliação final nos pacientes
acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal
do CEMEC, até Abril de 2019..... 28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Dados epidemiológicos dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019	12
Tabela 2-	Principais comorbidades dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019	14
Tabela 3-	Tratamentos realizados nos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019	15
Tabela 4-	Esquemas de tratamentos medicamentoso nos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019	16
Tabela 5-	Exames laboratoriais TSH e T4livre, dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019	17
Tabela 6-	Exames laboratoriais GH, IGF-1 e cálculo do LSN dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019	17
Tabela 7-	Exame físico da tireoide dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019	20
Tabela 8-	Características ultrassonográficas de nódulos tireoidianos em paciente acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019	22
Tabela 9-	Relação entre a faixa etária e a presença de nódulos da avaliação final, evidenciados pela Ultrassonografia de tireoide dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019	23
Tabela 10-	Relação entre gênero e a presença de nódulos, evidenciados pela primeira Ultrassonografia de tireoide dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019	24
Tabela 11-	Relação entre o controle da doença pela classificação LSN e a presença de nódulos nos pacientes acromegálicos, atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019 .	25

Tabela 12-	Relação entre o controle da doença pelo GH e a presença de nódulos nos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019	26
-------------------	---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	7
2.1	Geral.....	7
2.2	Especificos.....	7
3	METODOLOGIA.....	8
3.1	Aspectos éticos.....	8
3.2	Tipo de Estudo.....	8
3.3	Local e Tempo de Coleta de Dados.....	8
3.4	Critérios de Inclusão.....	8
3.5	Critérios de Exclusão.....	8
3.6	Amostra.....	9
3.7	Coleta de Dados.....	9
3.8	Variáveis Estudadas.....	9
3.9	Análise Estatística.....	10
4	RESULTADOS.....	12
5	DISCUSSÃO.....	30
6	CONCLUSÃO.....	38
	REFERÊNCIAS.....	40
	APENDICES.....	49
	ANEXOS.....	53

1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é um distúrbio crônico multissistêmico, de evolução insidiosa e debilitante, causado pela hipersecreção do hormônio do crescimento (GH - growth hormone) e do Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), o que desencadeia supercrescimento somático, múltiplas comorbidades e aumento da mortalidade^{1,2}.

Estima-se que sendo a acromegalia uma doença rara, crônica e de evolução insidiosa, sua prevalência seja em média de 2,8-13,7 casos por 100.000 pessoas e sua incidência de 0,2-1,1 casos por 100.000 pessoas³. Sendo sua faixa etária mais acometida pessoas entre 30 a 60 anos⁴. No Brasil a estimativa, a partir de trabalhos europeus, é que haja cerca de 650 novos casos de acromegalia anualmente, porém, segundo o DATASUS, apenas 1000 casos estão registrados^{5,6}.

O GH é um hormônio hipofisário que induz a síntese do IGF-1 na maioria dos tecidos, principalmente pelo fígado. O IGF-1 age induzindo atividades sobre o metabolismo intermediário, a proliferação, o crescimento e a diferenciação celular^{7,8,9,10}.

O eixo GH - sistema IGF possui seus componentes com várias interfaces, complexidades e interações, que somado a diversidade dos reguladores, permitem que diferentes composições destes elementos possam estar presentes nas diversas situações que modificam o crescimento humano¹¹. Sendo assim, a acromegalia resulta da produção excessiva do GH ou por um adenoma hipofisário ou, muito raramente, por aumento do GHRH por tumores hipotalâmicos ou ectópicos^{12,13}.

A acromegalia geralmente possui seu diagnóstico tardio, em média após 9 anos de evolução, tendo sua confirmação após a avaliação de aspectos clínicos, laboratoriais e imagiológicos. É uma doença que passa despercebida pelo próprio paciente e seus familiares, sendo identificada clinicamente durante consulta médica, odontológica ou exame radiológico. Inicialmente o rastreio da doença é feito com a dosagem basal do GH e IGF-1, e a partir da demonstração de níveis elevados a suspeita clínica é confirmada^{14,15}.

Apesar do GH possuir grandes flutuações de sua concentração sérica durante o dia, cerca de 80-90% dos pacientes possuem níveis basais de GH $>10\mu\text{g/L}$ ¹⁶. A dosagem do GH basal possui grande limitação no diagnóstico final, porém um nível sérico de GH ao acaso $< 0,4 \mu\text{g/L}$ somado a um IGF-1 normal para a idade, exclui o

diagnóstico de acromegalia na ausência de fatores que possam influenciar nessa dosagem^{17,18}. Nos pacientes em que a dosagem basal não exclui o diagnóstico, o teste de tolerância à glicose (TOTG) é indicado, e nos casos de grande elevação dos níveis de GH basal e IGF-1, o TOTG não é obrigatório^{19,20}.

De acordo com o Consenso de Paris em 2010, para que se excluísse o diagnóstico de doença ativa o GH deveria diminuir para valores $< 0,4 \mu\text{g/L}$ em qualquer um dos tempos durante o TOTG. Porém, a diretriz da Endocrine Society publicada em 2014 sugere que se volte a utilizar o ponto de corte de $< 1 \mu\text{g/L}$ para o nadir de GH no TOTG em indivíduos normais, desde que haja hiperglicemia documentada²⁰.

O paciente acromegálico, após a confirmação do diagnóstico clínico e laboratorial, deve se submeter a exames de imagens. A visualização da sela túrcica é preferível por meio de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), sendo a última o padrão ouro. Esses exames são necessários para avaliar o tamanho do tumor, a magnitude da possível extensão extrasselar e a relação do tumor com o quiasma óptico^{4, 19}.

A maioria dos pacientes diagnosticados com acromegalia, apresentam tumor benigno do tipo adenoma hipofisário como causa da hipersecreção do Hormônio do Crescimento^{3,21}. Esses tumores podem ser principalmente dos tipos microadenoma e macroadenoma^{3,22}. Os microadenomas secretores de GH têm menos de 10mm em seu maior diâmetro, possuem crescimento mais lentificado e não exercem efeito de massa sobre outras estruturas próximas, e por esta razão não apresentam sintomatologia exuberante^{3,21}. Por outro lado, os macradenomas hipofisários podem exercer efeito de massa, justificando algumas das principais queixas dos pacientes relacionadas a este tipo de tumor, cefaleia e alterações visuais^{3,22,23,24}. Entretanto, em alguns casos, a doença pode se estabelecer com a sela túrcica vazia, em decorrência do infarto de um adenoma hipofisário pré-existente²¹.

A taxa de mortalidade dos pacientes acromegálicos chega a ser 3,5 vezes maior que a população não acometida, devido principalmente às comorbidades associadas e ao caráter tardio de seu diagnóstico²².

Dentre as manifestações clínicas mais comuns no fenótipo dos pacientes acometidos, pode-se destacar a protusão da frente, o crescimento de extremidades, prognatismo, acentuação dos sulcos nasolabiais, e dos malares, elementos que juntos caracterizam a fâcies acromegálica^{22,24}. Também podem ser citados os quirodáctilos em forma de “salsicha”, hiperidrose e artralgia²². No entanto é válido destacar que o

surgimento destas características depende dos níveis de GH e principalmente do tempo de estabelecimento da doença^{22,23}.

As características fenotípicas típicas desta patologia se manifestam como apenas uma das suas repercussões^{22,23}. Suas complicações levam ao aumento da mortalidade e inclui complicações cardiovasculares, respiratórias, metabólicas, endócrina, esqueléticas e neoplásicas²³.

O tratamento da doença e seu controle eficaz tem como objetivo o controle de GH e IGF-1, preservação da função hipofisária e redução da morbimortalidade. Múltiplas opções terapêuticas estão disponíveis, e dentre elas temos a cirurgia, o tratamento medicamentoso e a radioterapia²⁰.

Dentre os procedimentos cirúrgicos disponíveis temos a cirurgia transesfenoidal (CTE) e a cirurgia transcraniana (CTC), sendo a CTE a terapia de primeira escolha²⁵. É válido ressaltar que em casos de macroadenoma com expansão supresselar, a ressecção total do tumor e sua cura cirúrgica possui uma baixa taxa de sucesso, sendo necessário o tratamento medicamentoso complementar^{26,27}.

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 da acromegalia. Duas são baseadas em receptores no próprio adenoma hipofisário, os análogos da somatostatina (AS), como o octreotide e o lanreotide, e os agonistas dopaminérgicos como a cabergolina. A terceira classe compreende o antagonista do receptor do GH como o pegvisomanto²⁸.

A doença está controlada quando o IGF-1 está normalizado de acordo com a faixa etária, e o nadir do GH < 0,4 µg/L após TOTG usando testes ultrasensíveis. A dosagem do IGF-1 deve ser realizada após pelo menos 12 semanas após cirurgia²⁹. O controle bioquímico a longo prazo é alcançado em menos de 65% dos pacientes após ressecção cirúrgica do tumor, mesmo em uso de novas técnicas cirúrgicas, e aproximadamente metade dos pacientes em terapia medicamentosa alcança o controle de IGF-1^{30,31,32}.

Para pacientes com doença persistentemente ativa, a radioterapia continua sendo uma opção, porém o uso da radiocirurgia estereotáctica ao invés da radioterapia fracionada convencional melhorou marginalmente as taxas de controle e segurança³³.

É controverso o impacto da acromegalia no aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias, apesar de aproximadamente 15% dos acromegálicos irem a óbito devido a neoplasias malignas³⁴. Há estudos que apontam que o sistema

GH-IGF desempenha um papel importante do desenvolvimento e progressão do câncer³⁵. As neoplasias mais associadas a acromegalia são as de cólon, tireoide, próstata e mama³⁶.

Há evidências substanciais de estudos *in vitro* e *in vivo* de que o GH e IGF-1 estimulam a proliferação, diferenciação e motilidade celular além de inibirem a apoptose, tanto em tecidos normais como em tecidos tumorais. Em contraste, a proteína 3 de ligação ao IGF dependente de GH (IGFBP3) promove a apoptose, regula o IGF1 e exerce efeitos antiproliferativos³⁷.

Evidentemente a acromegalia leva ao excesso de GH e, conseqüentemente, de IGF-1 e IGFBP3, o que resulta em um equilíbrio desregular e imprevisível, caracterizado por sinais de crescimento celular competindo com apoptose celular. Esses efeitos antagônicos são a base para preocupações sobre risco de câncer em pacientes com acromegalia ativa^{38,39}. Quanto maior a relação IGF-1/IGFBP3, maior o risco de malignidade⁴⁰.

Outra associação recentemente evidenciada são as alterações tireoidianas em pacientes acromegálicos^{41,42}. 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^{41,42,43}. Há também evidências da maior prevalência de patologias tireoidianas como a Doença Nodular Tireoidiana e Bócio Difuso entre os pacientes acromegálicos, em relação aos não acromegálicos^{41,42}.

Os nódulos tireoidianos podem ser detectados por avaliação no exame físico, quando maiores que 1 centímetro, e por ultrassonografia (USG) de tireoide. Normalmente são assintomáticos, porém a partir de sua detecção deve-se descartar a possibilidade de neoplasia maligna através da investigação com a caracterização da evolução clínica, testes de função tireoidiana, exames de imagem e se necessário, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF)^{5, 44}.

Segundo o Ministério da Saúde, a ultrassonografia é o exame de imagem de escolha para avaliação dos nódulos tireoidianos, tanto pelo seu baixo custo quanto pela sua alta sensibilidade e facilidade de execução, por não necessitar de preparo anterior⁴⁶. Porém é válido ressaltar que possui certa desvantagem, devido a ser um exame operador-dependente^{45,47}. O exame consegue avaliar características da morfologia tireoidiana e identificar possíveis massas anômalas na tireoide, com a

avaliação precisa da quantidade, tamanho, conteúdo, contornos, vascularização e presença de calcificações^{47,48}.

Para avaliação da vascularização do nódulo faz-se necessário a utilização da Dopplerfluxometria, podendo classificar o mesmo pela avaliação de *Chammas et al*, que divide os padrões vasculares em 5 categorias: Chammas I – ausência de vascularização; Chammas II – Vascularização periférica; Chammas III - Vascularização periférica maior ou igual a central; Chammas IV – Vascularização central maior que a periférica; e Chammas V – Apenas vascularização central^{5,49}.

Nódulos tireoidianos com características sugestivas de malignidade são aqueles que na USG podem apresentar cisto com área sólida parietal, ecoestrutura hipoecóica, contornos irregulares, microcalcificações e/ou vascularização central ao doppler (Chammas V)⁴⁹.

Após a avaliação ultrassonográfica dos nódulos e também da função tireoidiana pelo TSH, deve-se realizar a PAAF nas seguintes situações: nódulos maiores ou iguais a 0,5 cm em pacientes com alto risco clínico de malignidade ou nódulo suspeito na USG; nódulos hipoecoicos maiores ou iguais a 1 cm; nódulos sólidos isoecoico ou hiperecoico maiores ou iguais a 1,5 cm; e nódulos sólidos complexos espongiiformes maiores ou iguais a 2 cm, mesmo sem achados suspeito na USG, conforme orientação do Consenso Brasileiro de Nódulo Tireoidiano e Câncer Diferenciado de Tireoide em 2013 (ANEXO A)⁵⁰.

A PAAF é um exame que avalia características citológicas do nódulo tireoidiano, diferenciando o mesmo em lesões benignas e malignas. Sendo assim, uma PAAF com características malignas, em geral, indica tireoidectomia. E em casos de PAAF com características benignas sem compressão local, há indicação de acompanhamento da evolução das dimensões do nódulo em 6 a 12 meses a nível ambulatorial com exame da tireoide e USG, e caso necessite, uma nova PAAF, conforme orientação do Consenso Brasileiro de Nódulo Tireoidiano e Câncer Diferenciado de Tireoide em 2013 (ANEXO B)⁵⁰.

Os tumores na tireoide podem ser estimulados pelo aumento de IGF-1, principalmente devido ao fato de existir receptores de IGF-1 em maior número no tecido neoplásico tireoidiano quando comparado ao tecido normal⁵¹. Somado a isso, a própria função do GH, IGF-1 em excesso, favorece a proliferação celular e, conseqüentemente, a proliferação de células tireoidianas cancerosas, visto que também potencializam o efeito mitogênico da tireotrofina (TSH)^{52,53}.

Os efeitos sinérgicos do excesso de GH/IGF-1 e de TSH fazem com que haja secreção de T4 relativamente independente de TSH. Sendo assim, em pacientes com doença não tratada o T4 permanece com níveis normais e o TSH basal se encontra em nível reduzido após estímulo com TRH, além de ocorrer correlação inversa desses níveis com os de IGF-1 circulantes⁵⁴.

Na fase inicial da neoplasia de tireoide há o surgimento de bócio difuso sob ação conjunta do TSH e IGF-1 e, subsequentemente, somente o IGF-1 estimularia a glândula e formação dos nódulos. Diferentemente do bócio endêmico, o fator causal do bócio na acromegalia não é a elevação do TSH, sendo este apenas um coadjuvante ao IGF-1. Dessa forma, a ausência do TSH não permite o crescimento da glândula, porém é um fator permissivo para o fato³⁴.

Em sua maioria, o bócio é multinodular, benigno e não provoca alteração funcional da tireoide, contudo, com a progressão da doença há um aumento do risco de desenvolvimento destes nódulos⁵⁵. Dentre as neoplasias descritas como associadas com acromegalia estão incluídos o adenoma e o carcinoma papilífero da tireoide³⁴.

O comportamento do câncer de tireoide na acromegalia não difere daquele em pacientes sem acromegalia, exibindo bom prognóstico e baixa taxa de mortalidade, com apenas alguns casos relatados de tumores agressivos, multifocais ou anaplásicos^{56,57}.

Diante disso, o presente estudo se justifica devido a importância da investigação da função e da morfologia tireoidiana nos pacientes acromegálicos, devido a correlação com o desenvolvimento de nódulos, tendo em vista estabelecer as condutas adequadas que podem prevenir ou controlar essas alterações nas fases iniciais e assim prolongar sua expectativa de vida.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a morfologia e função tireoidianas nos pacientes acromegálicos atendidos no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA, no ambulatório de Hipófise e Adrenal.

2.2 Específicos

1. Avaliar as alterações de função tireoidiana mais frequentes nos pacientes acromegálicos.
2. Avaliar a presença de nódulos tireoidianos nos pacientes acromegálicos.
3. Avaliar as características dos nódulos tireoidianos dos pacientes acromegálicos.
5. Analisar os achados citológicos da Punção Aspirativa por Agulha Fina guiada por Ultrassonografia de tireoide.
6. Correlacionar o controle da acromegalia com a ocorrência de alterações tireoidianas.

3 METODOLOGIA

3.1 Aspectos Éticos

O presente estudo foi elaborado de acordo com os princípios que regem a declaração de Helsinque e o Código de Nuremberg, além da resolução CNS 466/2012. Assim sendo, esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), sob processo de número 3.172.666 em 26/02/2019, segundo a emenda versão 4 (ANEXO C).

A única fonte de coleta de dados do vigente trabalho foi a análise de prontuários, portanto não houve necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), haja vista não existir contato direto entre as pesquisadoras e os pacientes participantes da pesquisa. No entanto, as pesquisadoras assinaram o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) (APÊNDICE A) comprometendo-se a manter sigilo das informações coletadas, e apenas usá-las para o fim desta pesquisa científica.

3.2 Tipo de Estudo

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

3.3 Local e Tempo de Coleta de Dados

O estudo foi realizado no serviço de endocrinologia no ambulatório de Hipófise e Adrenal do Centro de Especialidades Médicas (CEMEC) do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA) em Belém do Pará, no período de junho de 2018 a abril de 2019.

3.4 Critérios de Inclusão

Foram incluídos neste estudo os pacientes devidamente matriculados no CEMEC do CESUPA, no ambulatório de Hipófise e Adrenal, de ambos os sexos, pertencentes a qualquer faixa etária, com o diagnóstico de Acromegalia, acompanhados desde o início do serviço em janeiro de 2013 até abril de 2019.

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

- a) Dosagem de GH sérico (randômico) $> 0,4\mu\text{g/L}$ e/ou IGF-1 acima do limite superior estabelecido para a idade
- b) Nadir do GH $> 0,4\mu\text{g/L}$ após TOTG com dosagem de GH a cada 30 minutos após 02 horas

3.5 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC por outra condição que não a presença de acromegalia, e/ou aqueles cujos prontuários possuíam dados incompletos ou ilegíveis. No entanto, nenhum paciente com diagnóstico de acromegalia foi completamente excluído da pesquisa, porém devido a alguns prontuários não possuírem informações clínicas suficientes, em determinadas análises houve alternância no número de indivíduos estudados.

3.6 Amostra

Conforme os critérios de inclusão e exclusão já citados, a amostra obtida foi de 59 pacientes.

3.7 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 protocolo de pesquisa próprio (APÊNDICE B) após aprovação do CEP da instituição. A coleta ocorreu no período de junho de 2018 a abril de 2019.

3.8 Variáveis Estudadas

As variáveis pesquisadas foram:

- a) Identificação: Número do Prontuário, Sexo, Idade atual, Idade de diagnóstico;
- b) Tamanho do tumor: Macroadenoma (se > 1 cm), Microadenoma (se < 1 cm);
- c) Comorbidades: presença de Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial Sistêmica e Tireoidopatias conforme a função tireoidiana;
- d) Tratamentos realizados: cirúrgico e/ou medicamentoso e/ou radioterapia, além dos esquemas medicamentosos em uso;
- e) Exame físico da tireoide: o primeiro e o último registrado em prontuário durante o período da pesquisa;
- f) Exames laboratoriais (os primeiros e últimos registrados em prontuário durante o período da pesquisa), que foram divididos em duas categorias:
 - quanto à função tireoidiana: TSH e T4 livre (valores considerados normais ou alterados conforme referências nos prontuários)
 - quanto ao seguimento da acromegalia: GH basal, IGF-1 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 consiste na razão entre o IGF-1 do paciente daquele momento analisado e o valor máximo de referência de normalidade para a idade dele. Tal variável contribuiu para a avaliação do controle da acromegalia, sendo considerado como padrão de controle quando o LSN se encontra $< 1,2$ ng/ml, e não controlados valores superiores a esse.

f) Ultrassonografia de tireoide: a primeira e a última registrada em prontuário durante o período da pesquisa;

g) Resultado de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) e citologia oncológica de tireoide: o primeiro e o último registrado em prontuário durante o período da pesquisa.

A avaliação desses resultados foi classificada pelo Método Bethesda, devido ao fato de se tratar de um dos métodos mais difundidos para analisar o material citológico nodular tireoidiano, retirado por meio da PAAF.

Nesta classificação, o nódulo é enquadrado em uma das seis Categorias Bethesda. As amostras são classificadas e estadiadas quanto a porcentagem de risco de malignidade como: Classe I - Amostra Insatisfatória (1-4% de risco de malignidade), Classe II - Nódulo Benigno (0-3% risco de malignidade), Classe III - Atipia de Significado Indeterminado ou Lesão Folicular de Significado Indeterminado (5-15% de risco de malignidade), Classe IV - Neoplasia Folicular ou Nódulo Suspeito de Neoplasia Folicular (15-30% de risco de malignidade), Classe V – Lesão Suspeita de Malignidade (60-75% de risco de malignidade), Classe VI – Nódulo Maligno (97-99% de risco de Malignidade) (ANEXO D).

Algumas variáveis foram avaliadas em dois momentos no estudo, sendo a primeira registrada no início do seguimento do paciente e segunda como o último atendimento no CEMEC durante o período que a pesquisa se propôs, definidas nos resultados como “1ª avaliação” e “Avaliação Final”, respectivamente.

3.9 Análise Estatística

As informações da caracterização amostral foram apuradas em banco de dados elaborado no software Microsoft® Office Excel® 2016.

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.

A estatística analítica foi utilizada para avaliar os resultados das variáveis categóricas da amostra através dos Testes G e Qui-Quadrado Aderência e Teste t-Student para comparação entre as médias aritméticas das variáveis numéricas.

As estatísticas descritiva e analítica, foram realizadas no software BioEstat® 5.3 (AYRES et al., 2010). Para a tomada de decisão, adotou-se o nível de significância $\alpha = 0,05$ ou 5%, sinalizando com asterisco (*) os valores significantes.

4 RESULTADOS

A amostra foi composta por 59 pacientes, onde a maior proporção foi do sexo feminino (59.3%), não havendo diferença significativa entre os gêneros ($p=0.1930$).

A idade variou de 19 a 87 anos, alcançando a média de 54.5 anos. A faixa etária com predomínio estatisticamente significativa ($p=0.0257^*$) foi a faixa de 40 a 49 anos (22.0%). A idade no momento do diagnóstico variou de 22 a 78 anos, com média de 45 anos. A proporção entre as faixas etárias não apresentou diferença estatisticamente significativa entre elas ($p=0.4090$).

O Macroadenoma foi o tipo de tumor identificado com maior proporção entre os demais (83.1%), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p<0.0001^*$), segundo tabela 01.

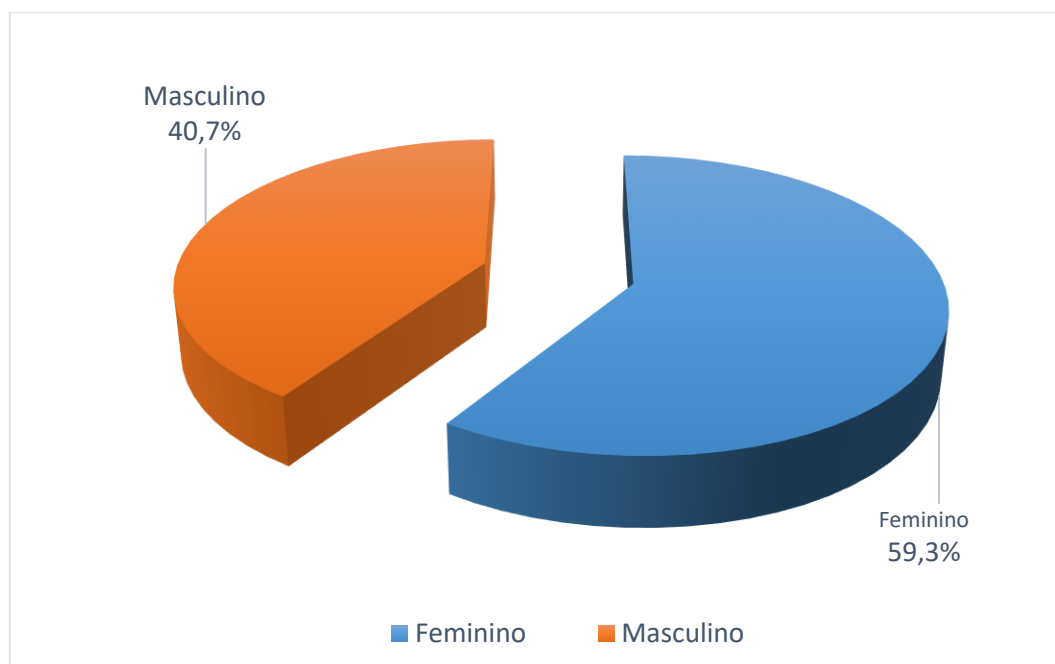
Tabela 01: Dados epidemiológicos dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.

Dados Epidemiológicos	Pacientes	% (N=59)	p-valor
Sexo			0.1930
Feminino	35	59.3%	
Masculino	24	40.7%	
Faixa etária atual (anos)			0.0257*
< 30	4	6.8%	
30 a 39	7	11.9%	
40 a 49*	13	22.0%	
50 a 59	11	18.6%	
60 a 69	12	20.3%	
> = 70	12	20.3%	
Mínima/Média ± DP/ Máxima	19 / 54.5 ± 16.2 / 87		
Faixa etária no diagnóstico (anos)			0.4090
< 30	8	13.6%	
30 a 39	15	25.4%	
40 a 49	9	15.3%	
50 a 59	13	22.0%	
> = 60	10	16.9%	
Não registrado	4	6.8%	
Mínima/Média ± DP / Máxima	22 / 45.0 ± 14.2 / 78		
Tamanho do tumor			< 0.0001*
Macroadenoma*	49	83.1%	
Microadenoma	8	13.6%	
Não registrados	2	3.4%	

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

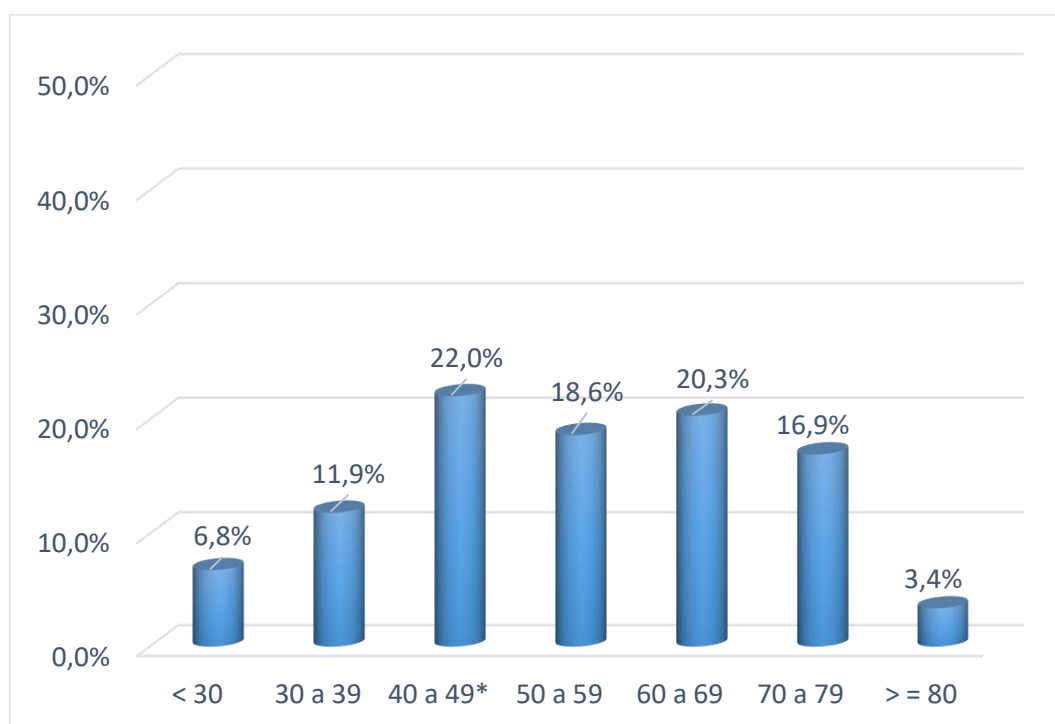
*Teste G Aderência

Figura 01: Distribuição entre os gêneros dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



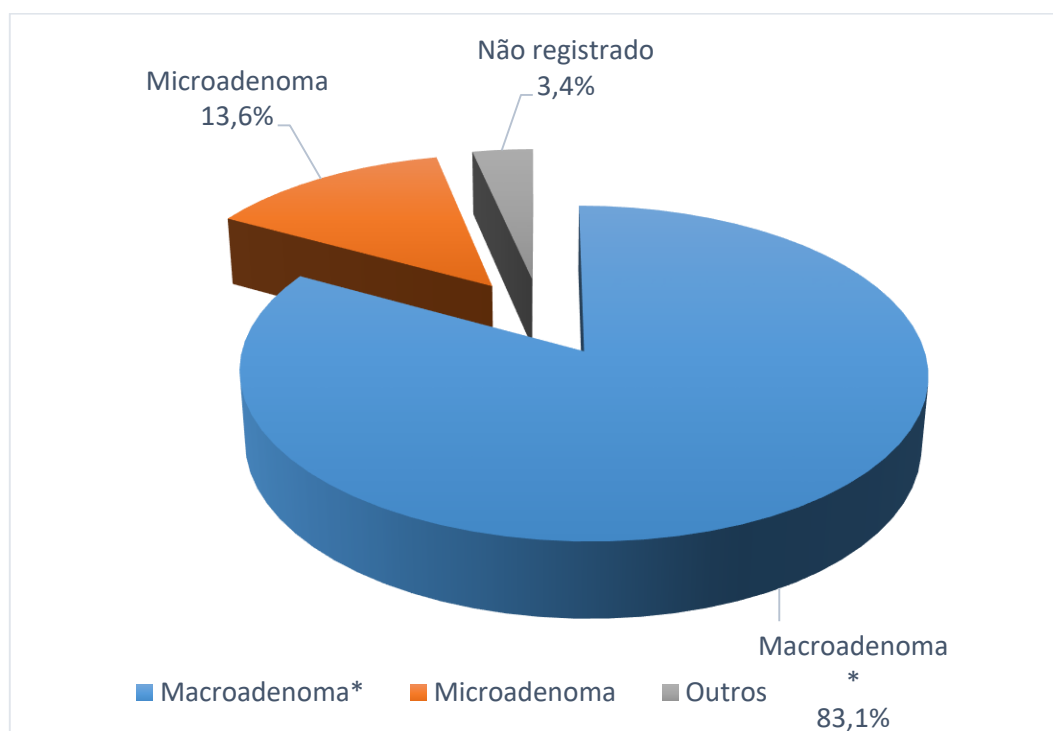
Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA
 $p = 0.1930$ Teste G Aderência

Figura 02: Distribuição por faixa etária atual (em anos) dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA
 * $p = 0.0257$ Teste G Aderência

Figura 03: Distribuição segundo o tamanho de tumor dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



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

*p < 0.0001 Teste G Aderência

A HAS foi a comorbidade de maior proporção (67,3%), seguido da Diabetes Mellitus (51%), e por último as Tireoidopatias (49%) conforme mostra a tabela 02.

Tabela 02: Principais comorbidades dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.

Comorbidades	Pacientes	% (N=59)
HAS	33	67,3%
DM	25	51,0%
Tireoidopatias	24	49,0%
Quais tireoidopatias (função)?		n=24
Hipotireoidismo central	21	87,5%
Hipotireoidismo primário	2	8,3%
Hipertireoidismo primário	1	4,2%

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

Entre os tratamentos realizados pelos pacientes da amostra, o medicamentoso foi o que apresentou maior proporção (98.3%) entre os demais, sendo estatisticamente significativo ($p < 0.0001^*$), seguido da cirurgia (62.7%) e da radioterapia (16.9%), conforme tabela 03.

Tabela 03: Tratamentos realizados nos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.

Tratamentos realizados	Pacientes	% (N=59)	p-valor
Medicamentoso*	58	98.3%	< 0.0001*
Cirurgia	37	62.7%	0.0684
Radioterapia	10	16.9%	0.9998

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

#01 não registrado

*Teste G Aderência

Os esquemas de tratamento medicamentoso mais utilizados foram o uso de Octreotide (40.7%) na primeira avaliação, sendo estatisticamente significativo ($p < 0.0001^*$) em relação aos demais. Já na avaliação final o esquema com maior proporção foi o uso de Cabergolina + Lanreotide (23.7%), com significância estatística em relação aos demais ($p = 0.0003^*$), conforme tabela 04.

Tabela 04: Esquemas de tratamentos medicamentosos nos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.

Tratamento medicamentoso	Pacientes	% (N=59)	p-valor
Primeira Avaliação			< 0.0001*
Octreotide*	24	40.7%	
Lanreotide	10	16.9%	
Cabergolina + Octreotide	7	11.9%	
Cabergolina	4	6.8%	
Cabergolina + Lanreotide	4	6.8%	
Pegvisomanto	1	1.7%	
Lanreotide + Octreotide + Pegvisomanto	1	1.7%	
Sem tratamento	7	11.9%	
Não registrado	1	1.7%	
Avaliação final			0.0003*
Cabergolina + Lanreotide*	14	23.7%	
Lanreotide	9	15.3%	
Cabergolina + Octreotide	6	10.2%	
Cabergolina	3	5.1%	
Octreotide	1	1.7%	
Octreotide + Cabergolina + Pegvisomanto	1	1.7%	
Sem tratamento	7	11.9%	
Não registrado	18	30.5%	

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

*Teste G Aderência

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes no exame T4 Livre ($p=0.9849$), entre a avaliação inicial e final. E não foi possível calcular o teste estatístico do exame TSH devido à falta de informação em 57.6% dos exames, conforme a tabela 05.

Tabela 05: Exames laboratoriais TSH e T4livre, dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.

Exames Laboratoriais	1ª Avaliação		Avaliação final		p-valor
	Pacientes	%	Pacientes	%	
TSH					NSA
Abaixo da normalidade	15	25,4%	6	10,2%	
Normal	33	55,9%	18	30,5%	
Acima da normalidade	2	3,4%	1	1,7%	
Não registrado	9	15,3%	34	57,6%	
T4 LIVRE					0,9849
Abaixo da normalidade	7	11,9%	4	6,8%	
Normal	41	69,5%	38	64,4%	
Acima da normalidade	3	5,1%	4	6,8%	
Não registrado	8	13,6%	13	22,0%	

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

*Teste G Contigência

Na comparação entre os resultados dos exames laboratoriais realizados entre as avaliações, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos exames de GH ($p=0.0001^*$), IGF-1 ($p=0.0001^*$), e LSN ($p=0.0001^*$), conforme a tabela 06.

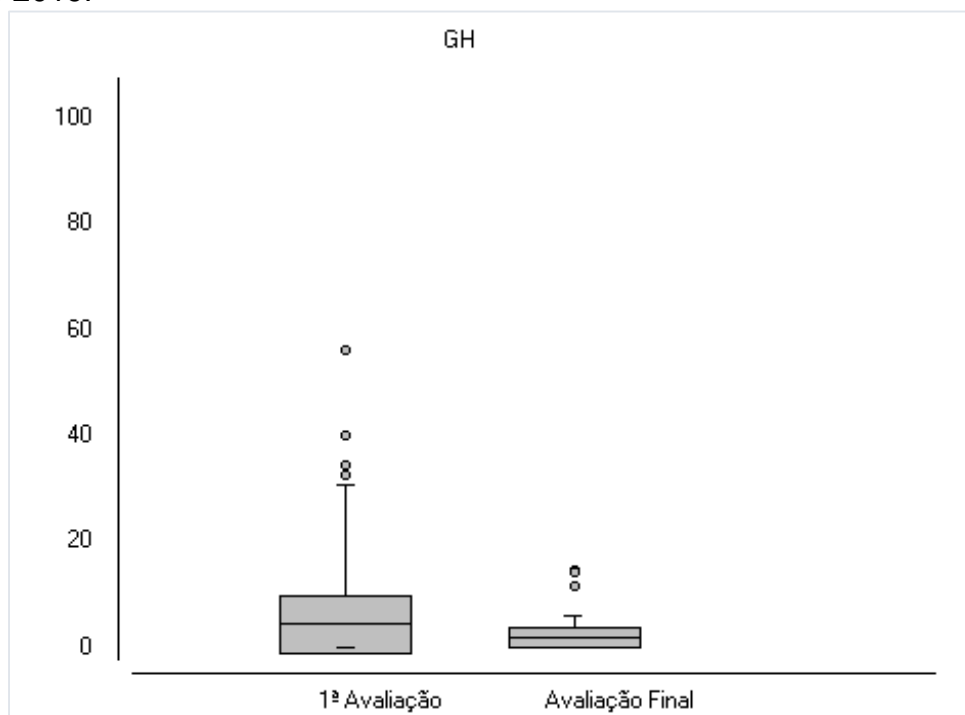
Tabela 06: Exames laboratoriais GH, IGF-1 e cálculo do LSN dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.

Exames Laboratoriais	Momento da avaliação		p-valor
	1ª Avaliação	Avaliação final	
GH			< 0.0001*
Mínimo - Máximo	0.05 - 56.2	0.01 - 14.5	
Média (\pm DP)	7.44 (\pm 11.8)	2.63 (\pm 3.3)	
Mediana (DIQ)	2.97 (7.81)	1.37 (3.31)	
P25 / P75	0.914 / 8.72	0.41 / 3.72	
IGF-1			< 0.0001*
Mínimo - Máximo	84 - 1450	86 - 1304	
Média (\pm DP)	581.07 (\pm 404.3)	331.86 (\pm 260.9)	
Mediana (DIQ)	421 (733.5)	231 (167)	
P25 / P75	225.5 / 959.0	190 / 357	
LSN			< 0.0001*
Mínimo - Máximo	0.03 - 5.9	0.36 - 5.7	
Média (\pm DP)	2.16 (\pm 1.55)	1.31 (\pm 0.93)	
Mediana (DIQ)	1.66 (2.26)	1.05 (0.68)	
P25 / P75	0.93 / 3.19	0.77 / 1.45	

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

Teste T Student

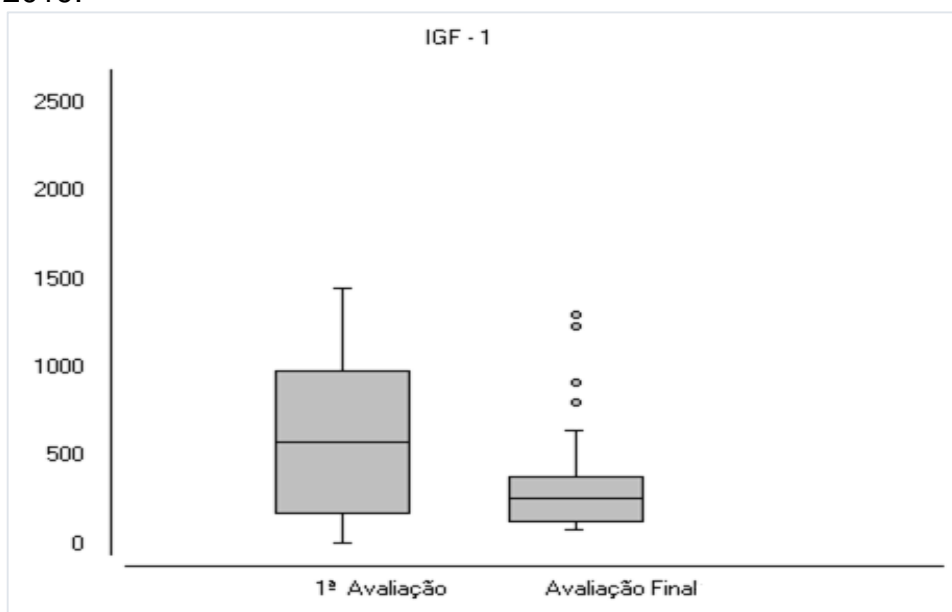
Figura 04: Resultados do exame de GH basal na primeira e última avaliação, dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



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

* $p < 0.0001$ Teste T Student

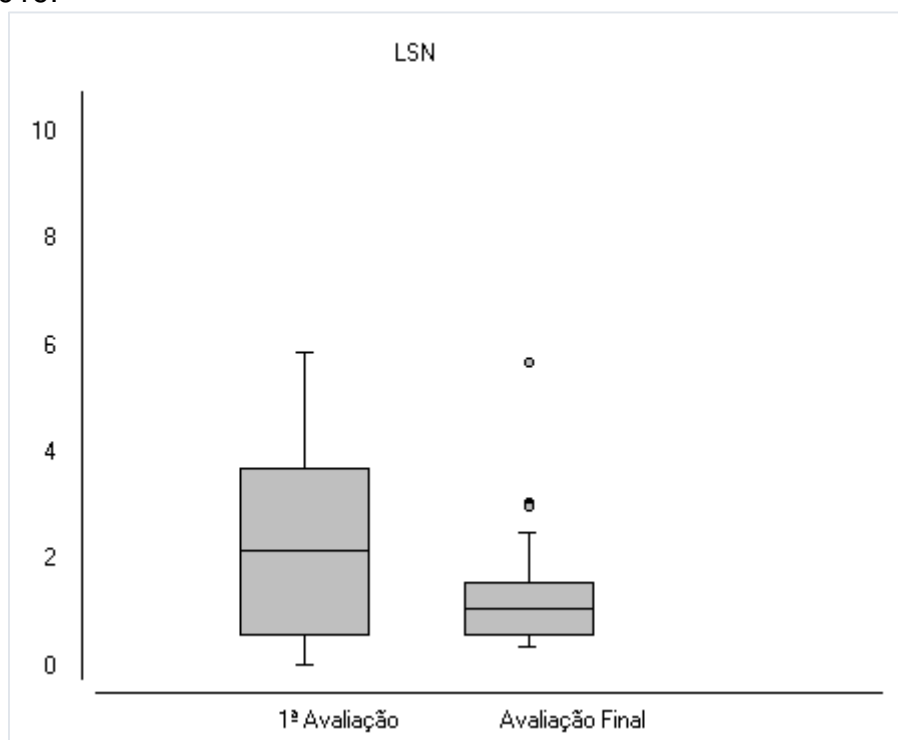
Figura 05: Resultados do exame de IGF-1 na primeira e última avaliação, dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



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

* $p < 0.0001$ Teste T Student

Figura 06: Resultados do cálculo do LSN na primeira e última avaliação, dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



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

* $p < 0.0001$ Teste T Student

Na comparação das características observadas no exame físico da tireóide, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ($p > 0.05$) entre a primeira e a última avaliação realizadas.

A presença de nódulo na primeira avaliação apresentou uma proporção de 6.8% nos pacientes examinados. E na última avaliação 5.1% destes pacientes ainda tinham o nódulo.

A localização dos nódulos na primeira avaliação foi registrada apenas em 50% deles (02), que se encontravam no lobo direito e na avaliação final foi identificado 01 no lobo direito e 01 no lado esquerdo + istmo, e 01 deles não foi registrado (33.3%).

Os tamanhos dos nódulos variaram entre 1.0 cm e 2.0 cm nas duas avaliações, sendo que os nódulos se apresentaram maiores na avaliação final, sendo 66.7% deles medindo 2.0 cm.

A consistência dos nódulos, de maior proporção, nas duas avaliações foi a fibroelástica, sendo que 75.0% na primeira avaliação e 100.0% na avaliação final.

Assim como a presença de mobilidade do nódulo e os nódulos indolores também alcançaram as mesmas proporções, nas avaliações.

Tabela 07: Exame físico da tireoide dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.

Exame físico da tireóide	1ª Avaliação		Avaliação final	
	Pacientes	%	Pacientes	%
Presença de nódulo				
Sim	4	6.8%	3	5.1%
Não	40	67.8%	39	66.1%
Não registrado	13	22.0%	15	25.4%
Não se aplica (Tireoidectomia total)	2	3.4%	2	3.4%
Localização do nódulo		n = 04		n = 03
Lobo Direito	2	50.0%	1	33.3%
Lobo Esquerdo + Ístmo	0	0.0%	1	33.3%
Não registrado	2	50.0%	1	33.3%
Tamanho do nódulo				
1.0 cm	2	50.0%	0	0.0%
1.5 cm	1	25.0%	1	33.3%
2.0 cm	1	25.0%	2	66.7%
Não registrado	0	0.0%	0	0.0%
Consistência do nódulo				
Fibroelástica	3	75.0%	3	100.0%
Não registrado	1	25.0%	0	0.0%
Mobilidade do nódulo				
Móvel	3	75.0%	3	100.0%
Não registrado	1	25.0%	0	0.0%
Nódulo Doloroso				
Indolor	3	75.0%	3	100.0%
Não registrado	1	25.0%	0	0.0%

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA
 $p > 0.05$ Teste G

Dois pacientes foram submetidos a procedimento cirúrgico de tireoidectomia total. Ambos os pacientes, realizaram o procedimento há mais de 15 anos, portanto, antes de iniciar acompanhamento neste serviço. Os motivos para a indicação do procedimento foram: um caso de tireoidite de Riedel e um caso de bócio. Somado a eles, uma paciente com resultado de PAAF Bethesda V também foi submetida a tireoidectomia total. Esse caso será melhor abordado posteriormente.

A avaliação da tireoide realizada pela ultrassonografia não apresentou diferenças estatisticamente significantes ($p > 0.05$), entre as avaliações inicial e final.

Na primeira avaliação foram encontrados registros de 43 ultrassonografias de tireoide, e 31 registros na avaliação final. A presença de nódulo na primeira avaliação apresentou uma proporção de 47.4% dos pacientes e na avaliação final 26.3% dos pacientes ainda tinham o nódulo, conforme tabela 08.

Quanto à localização a maioria dos nódulos na primeira avaliação se encontrava no lobo direito (59.3%), seguido do lobo esquerdo (18.5%) e no istmo (3.7%), assim como na avaliação final foi observado o mesmo comportamento com o lobo direito sendo o mais frequente (60%), o esquerdo (20%) e o istmo (6.7%) com menores proporções consecutivamente.

Em relação à quantidade de nódulos identificados na USG, houve uma queda na avaliação final, mas não chegou a ser estatisticamente significativa ($p=0,4502$). Na avaliação inicial e na avaliação final não foram identificados nódulos em 28.1% dos pacientes. Não há o registro de USG de tireoide em 24.5% dos pacientes na primeira avaliação e 45.6% na última avaliação.

A ecogenicidade predominante foi o hipoecoico em ambas as avaliações (29.6% e 33.3% consecutivamente), seguido do anecoico, isoecoico e do hiperecoico, que só teve registro na primeira avaliação (7.4%).

O conteúdo de maior proporção em ambas as avaliações, foi o sólido (37,0% e 26,7%), seguido do misto e do líquido. O esponjiforme apresentou apenas 1 caso na avaliação inicial (3.7%), não sendo mais registrado na avaliação final.

Os contornos registrados foram em grande maioria o regular (51,9% e 46,7%) e a calcificação, assim como a vascularização alcançaram uma grande proporção de não registros nos exames, chegando a 96.3% de falta de informação.

Os tamanhos dos nódulos variaram entre < 5 a > 20 mm nas duas avaliações, sendo que os nódulos se apresentaram maiores na avaliação final.

Em suma maioria nos nódulos encontrados na primeira e na avaliação final, possuíram as seguintes características: localização em lobo direito, único, hipoecoico, de conteúdo sólido e contornos regulares. As características encontradas não foram sugestivas de malignidade.

Tabela 08: Características ultrassonográficas de nódulos tireoidianos em paciente acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.

USG da tireoide (N=57)	1ª Avaliação		Avaliação final		p-valor
	Pacientes	%	Pacientes	%	
Presença de nódulo					0,3192
Sim	27	47,4%	15	26,3%	
Não	16	28,1%	16	28,1%	
Não registrado	14	24,5%	26	45,6%	
Localização		n = 27		n = 15	0,9376
Lobo Direito	16	59,3%	9	60,0%	
Lobo Esquerdo	5	18,5%	3	20,0%	
Ístmo	1	3,7%	1	6,7%	
Não registrado	5	18,5%	2	13,3%	
Quantidade					0,4502
Zero	16	28,1%	16	28,1%	
Um	15	26,3%	9	15,8%	
Dois ou mais	12	21,1%	6	10,5%	
Não registrado	14	24,5%	26	45,6%	
Ecogenicidade		n = 27		n = 15	0,5934
Hipoecoico	8	29,6%	5	33,3%	
Anecoico	4	14,8%	3	20,0%	
Isoecoico	2	7,4%	2	13,3%	
Hiperecoico	2	7,4%	0	0,0%	
Não registrado	11	40,7%	5	33,3%	
Conteúdo		n = 27		n = 15	0,8077
Sólido	10	37,0%	4	26,7%	
Misto	5	18,5%	2	13,3%	
Líquido	4	14,8%	3	20,0%	
Esfongiforme	1	3,7%	0	0,0%	
Não registrado	7	25,9%	6	40,0%	
Contorno		n = 27		n = 15	0,2802
Regular	14	51,9%	7	46,7%	
Irregular	0	0,0%	2	13,3%	
Não registrado	13	48,1%	6	40,0%	
Calcificações		n = 27		n = 15	NSA
Microcalcificações	1	3,7%	1	6,7%	
Periférica	0	0,0%	1	6,7%	
Não registrado	26	96,3%	13	86,7%	
Vascularização		n = 27		n = 15	0,3758
Chammas I	1	3,7%	2	13,3%	
Chammas II	6	22,2%	1	6,7%	
Não registrado	20	74,1%	12	80,0%	
Tamanho (mm)		n = 27		n = 15	0,5533
< 5	1	3,7%	1	6,7%	
> = 5	9	33,3%	6	40,0%	
> = 10	6	22,2%	4	26,7%	
> = 15	3	11,1%	0	0,0%	
> = 20	4	14,8%	4	26,7%	
Não registrado	4	14,8%	0	0,0%	

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

#02 sem tireóide

Teste G

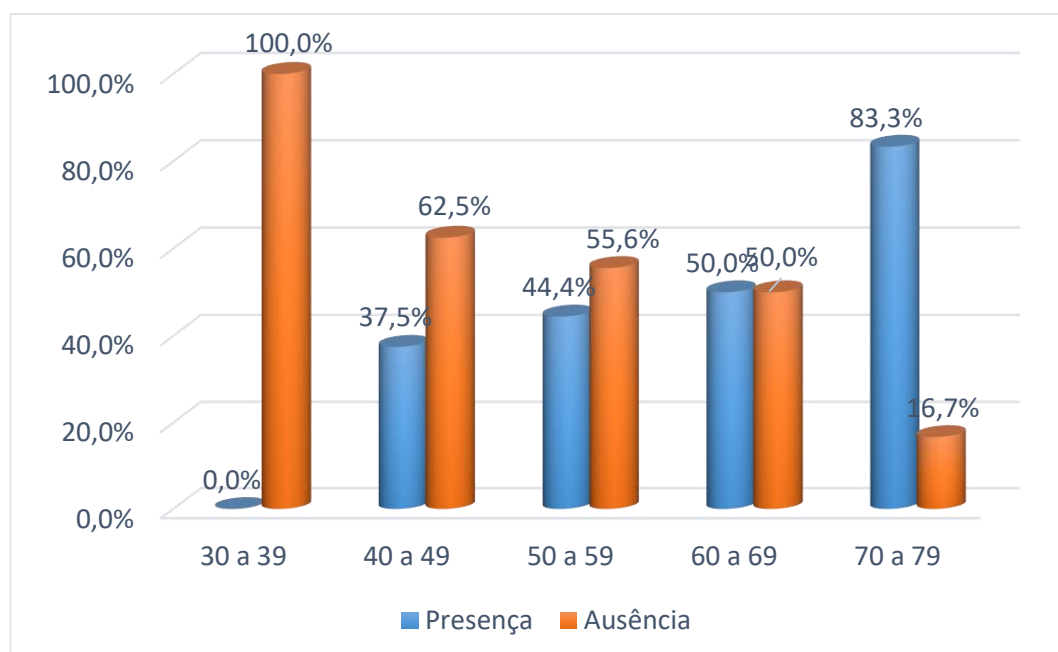
Ao comparar o aparecimento de nódulo em relação à faixa etária, foi encontrado diferença estatisticamente significativa ($p=0.0435^*$) entre as variáveis. Pacientes com idades mais avançadas possuem maior incidência de nódulos, segundo tabela 09.

Tabela 09: Relação entre a faixa etária e a presença de nódulos da avaliação final, evidenciados pela Ultrassonografia de tireoide dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.

Faixa etária (em anos)	PRESENÇA (Nódulo)		AUSÊNCIA (Nódulo)	
30 a 39	0	0.0%	4	100.0%
40 a 49	3	37.5%	5	62.5%
50 a 59	4	44.4%	5	55.6%
60 a 69	1	50.0%	1	50.0%
70 a 79	5	83.3%	1	16.7%

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA
#26 sem registro
*p = 0.0435 Teste G

Figura 07: Relação entre a faixa etária e a presença de nódulos da avaliação final, evidenciados pela Ultrassonografia de tireoide dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA
#26 sem registro
*p = 0.0435 Teste G

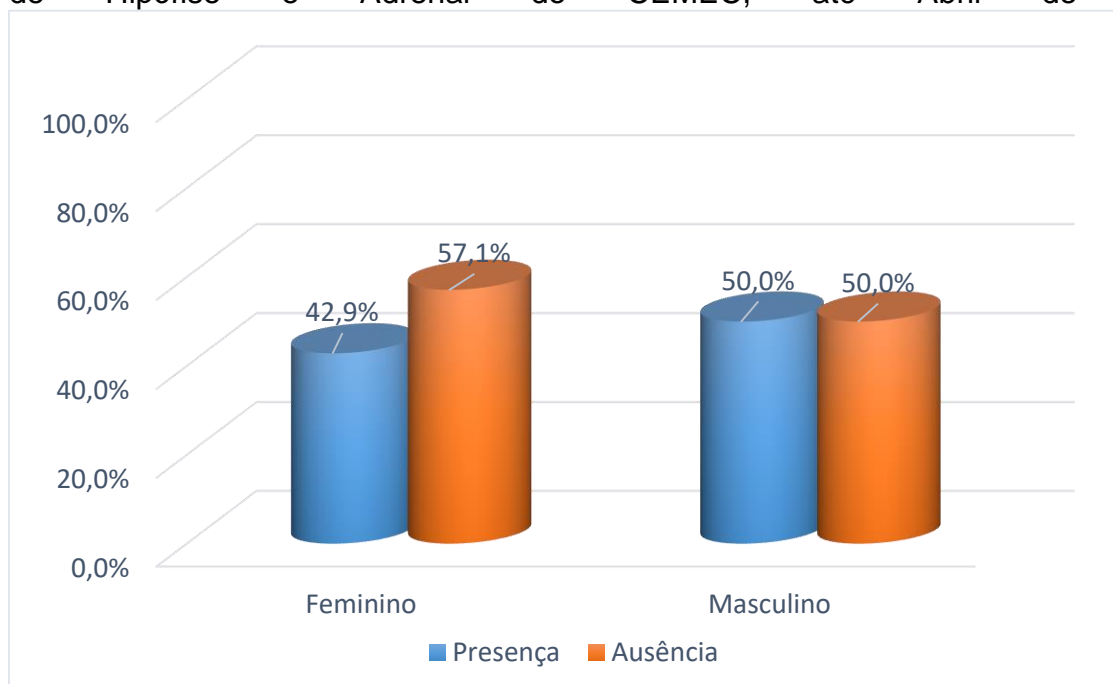
A presença ou ausência de nódulos não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p=0.9426$) entre os diferentes gêneros. As mulheres apresentam uma incidência um pouco menor de nódulos, conforme tabela 10.

Tabela 10: Relação entre gênero e a presença de nódulos, evidenciados pela Ultrassonografia de tireoide dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.

Sexo	PRESENÇA (Nódulo)		AUSÊNCIA (Nódulo)	
Feminino	9	42.9%	12	57.1%
Masculino	4	50.0%	4	50.0%

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA #26 sem registro
 $p = 0.9426$ Teste G

Figura 8: Relação entre gênero e a presença de nódulos, evidenciados pela primeira Ultrassonografia de tireoide dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA #26 sem registro
 $p = 0.9426$ Teste G

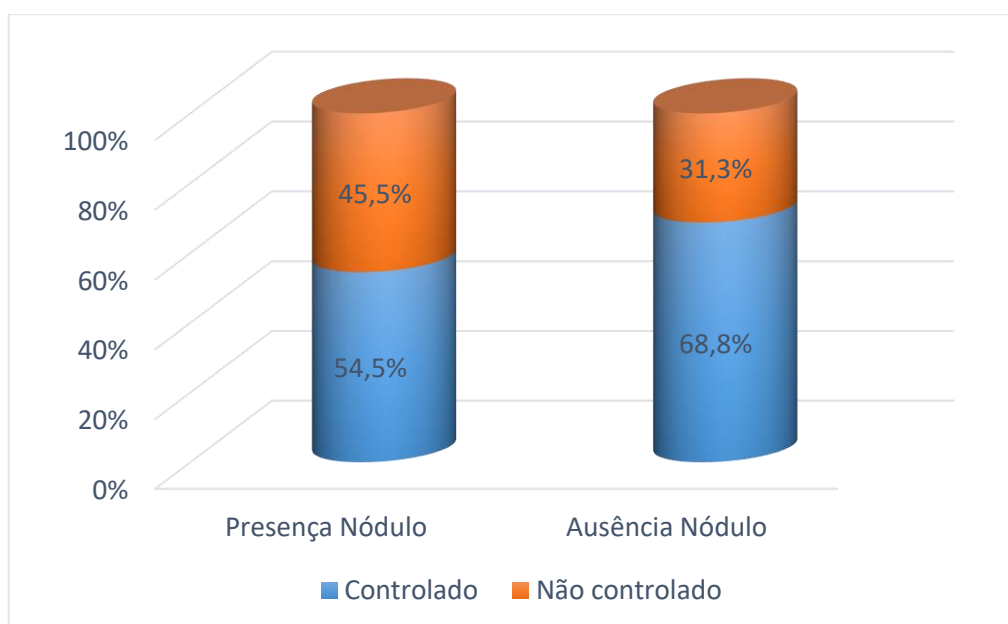
Em relação ao LSN, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com e sem nódulos, em ambas as avaliações ($p=0.5823$ e $p = 0.9512$).

Tabela 11: Relação entre o controle da doença pelo LSN e a presença de nódulos nos pacientes acromegálicos, atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.

LSN	PRESENÇA (Nódulo)		AUSÊNCIA (Nódulo)		p-valor
1ª Avaliação					0,5834
Controlado	12	54,5%	11	68,8%	
Não controlado	10	45,5%	5	31,3%	
Avaliação Final					0,9514
Controlado	7	33,3%	4	26,7%	
Não controlado	14	66,7%	11	73,3%	

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

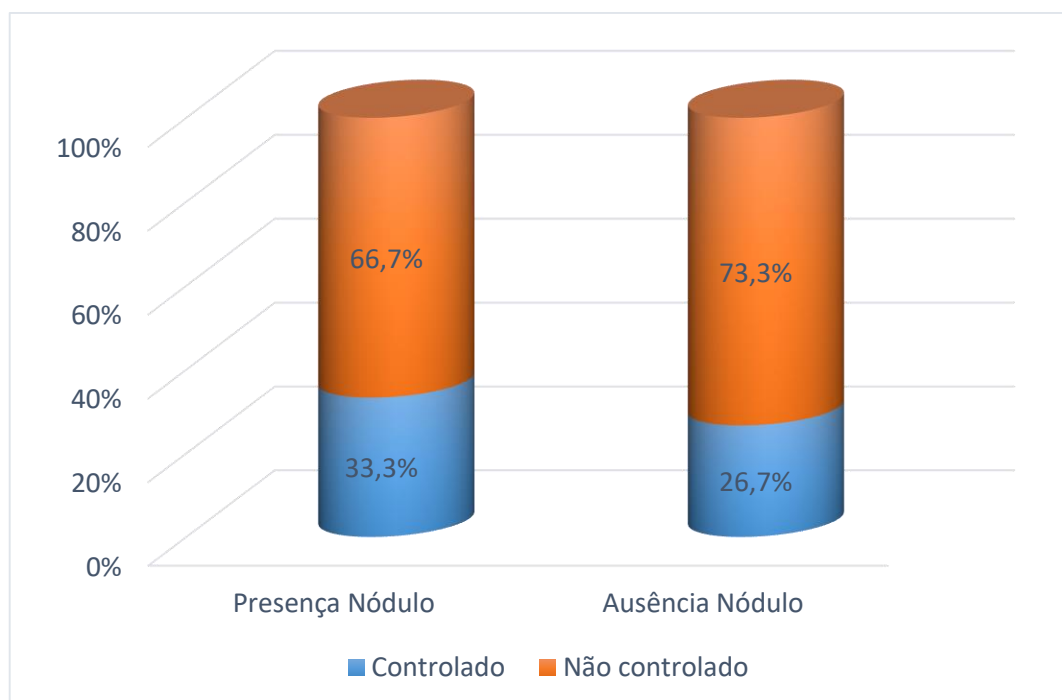
Figura 09: Relação entre o controle da doença pelo LSN e a presença de nódulos na primeira avaliação nos pacientes acromegálicos, atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



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

$p= 0,5834$ Teste G

Figura 10: Relação entre o controle da doença pela classificação LSN e a presença de nódulos na avaliação final nos pacientes acromegálicos, atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA
 $p=0,9514$ Teste G

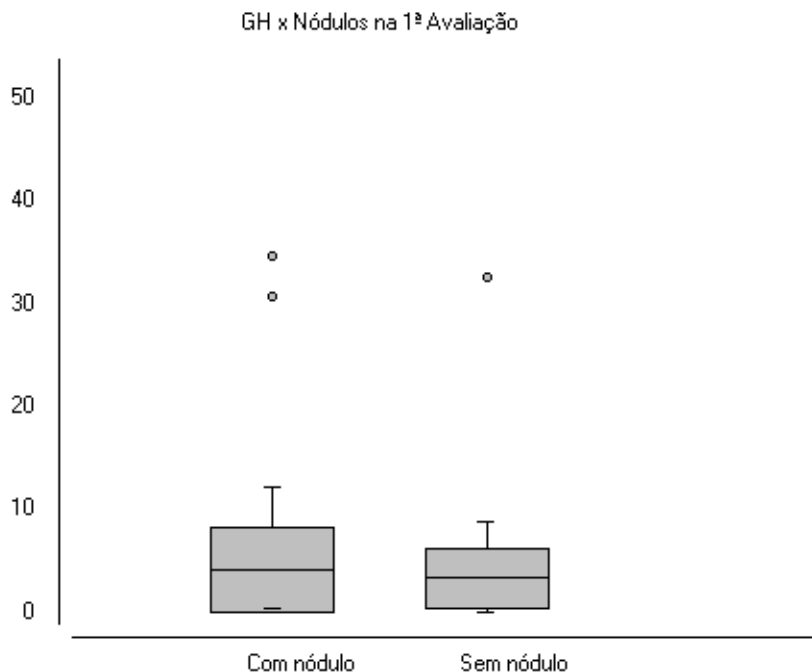
Na comparação entre os exames de GH na primeira e última avaliação com a presença de nódulos não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos exames ($p=0,7197$ e $p=0,6831$) conforme a tabela 12.

Tabela 12: Relação entre o controle da doença pelo GH e a presença de nódulos nos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.

Exame de GH	GRUPOS		p-valor
	Com nódulo	Sem nódulo	
1ª Avaliação			0,7197
Mínimo - Máximo	0.29 - 34.6	0.05 - 32.7	
Média (\pm DP)	6.58 (\pm 9.15)	5.57 (\pm 8.63)	
Mediana (DIQ)	2.97 (7.71)	2.97 (3.73)	
P25 / P75	1.08 / 8.79	1.42 / 5.15	
Avaliação Final			0,6831
Mínimo - Máximo	0.29 - 30.7	0.05 - 32.7	
Média (\pm DP)	5.07 (\pm 8.23)	7.02 (\pm 9.27)	
Mediana (DIQ)	2.97 (7.81)	3.39 (8.66)	
P25 / P75	0.91 / 8.72	0.96 / 9.61	

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

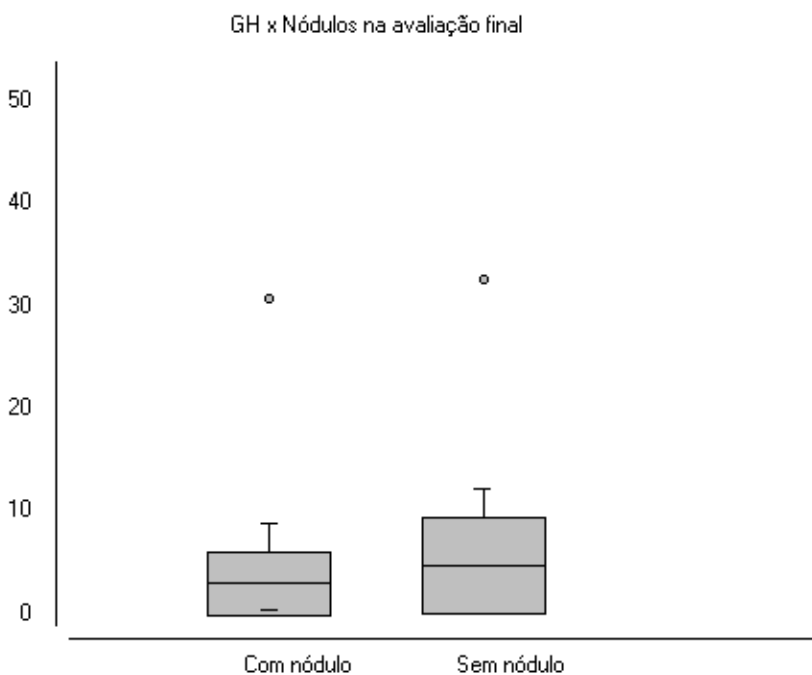
Figura 11: Relação entre os valores médios de GH basal e ocorrência de nódulos na primeira avaliação dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



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

* $p = < 0.0001$ Teste T Student

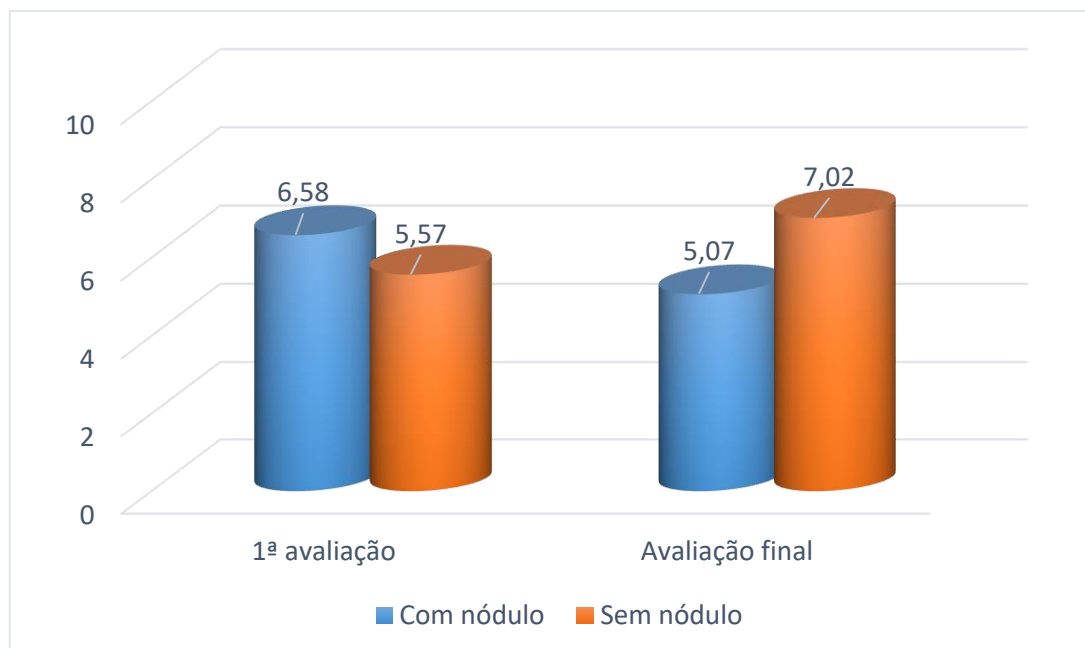
Figura 12: Relação entre os valores médios de GH basal e ocorrência de nódulos na avaliação final dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



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

* $p = < 0.0001$ Teste T Student

Figura 13: Relação entre os valores médios de GH basal e ocorrência de nódulos na primeira avaliação e na avaliação final nos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, até Abril de 2019.



Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas – CEMEC do CESUPA
 $p=0,9514$ Teste G

A maioria dos nódulos não apresentava indicação para a realização de PAAF. A citologia registrada não apresentou diferenças estatisticamente significante entre as avaliações ($p>0.05$). A PAAF foi registrada em 9 casos na primeira avaliação, onde 7 deles eram Bethesda I (77.7%) e 2 casos Bethesda II (22.3%). Na segunda avaliação foram registrados 5 PAAF, sendo 2 deles Bethesda I (40%) 2 Bethesda II (40%) e 1 Bethesda V (20%). Importante frisar que a conduta perante avaliação Bethesda I é a recomendação de uma nova PAAF com o intervalo de 3-6 meses, segundo Consenso Brasileiro de Nódulo Tireoidiano e Câncer Diferenciado de Tireoide em 2013, e assim, dos 7 casos de Bethesda I na primeira avaliação, 1 já foi reavaliado tendo como resultado outro Bethesda I, e os outros 6 ainda estão aguardando a nova PAAF. E na avaliação final das PAAF's os 2 nódulos Bethesda II são nódulos novos em um paciente que não possuía nódulo com indicação do exame anteriormente, os 2 nódulos Bethesda I são de um paciente na qual na primeira avaliação seu único nódulo com indicação para PAAF teve como resultado Bethesda I, sendo assim, 1 nódulo foi a reavaliação desse primeiro e o outro foi um novo nódulo encontrado. Por fim, o nódulo Bethesda V foi de um nódulo novo da paciente a qual havia 2 nódulos na primeira avaliação com resultado Bethesda II que será melhor abordado a seguir.

Durante a evolução temporal, uma paciente apresentou surgimento de nódulo novo, confirmado como carcinoma papilífero de tireoide. A paciente realizava acompanhamento clínico regular. Em primeira Ultrassonografia de tireoide registrada em prontuário, foram encontrados 5 nódulos em lobo direito e 4 no lobo esquerdo. Os maiores nódulos são descritos como hipoecoicos, de contornos regulares e vascularização predominantemente periférica. O maior nódulo do lobo direito mediu cerca 1,5cm e o maior do lobo esquerdo medindo 2 cm. Por apresentar critérios para realização de PAAF, foi realizado este procedimento, evidenciando resultado Bethesda II. Com o seguimento clínico, os dados da última Ultrassonografia de tireoide anotada em prontuário evidenciaram além dos já conhecidos nódulos, a existência de nódulo novo localizado no istmo. Este nódulo era hipoecóico, com contornos mal definidos e microcalcificações centrais, e media 0,8x0,6cm, características essas sugestivas de malignidade. Seguiu-se a realização de nova PAAF cujo resultado evidenciou Bethesda I, entretanto devido inconclusividade foi solicitada mais uma PAAF, classificando o nódulo em Bethesda V. De posse desses dados e devido as já referidas características, optou-se em conjunto com o paciente realizar a tireoidectomia total. Após o procedimento cirúrgico, o resultado do exame anatomo-patológico da peça extraída evidenciou carcinoma papilar clássico, representando o único caso de neoplasia maligna de tireoide entre os pacientes acromegálicos acompanhados no ambulatório de hipófise e adrenal.

5 DISCUSSÃO

A acromegalia configura-se como um distúrbio raro, crônico e multissistêmico, de evolução insidiosa e debilitante, causado pela hipersecreção do hormônio do crescimento e do Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1)^{1,2}. Existe uma base teórica para uma prevalência da doença de até 120 casos/milhão de pessoas, uma incidência anual de 3,8 casos/milhão de pessoas, com um diagnóstico com idade média de 48,3 anos e uma expectativa de vida de 78 anos, levemente inferior da população geral⁵⁸. No entanto, no Brasil existem pouco mais de 1000 casos registrados no DATASUS⁵. Este dado demonstra a subnotificação da doença neste País. Ademais a falta de notificação pode comprometer a amostra de pacientes a ser estudada relacionada a este agravo.

É interessante observar que de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) o estado do Pará possui em média uma incidência de 41 casos/ano e prevalência de 664/milhão de acromegálicos⁵⁹ e, apesar disso, há um registro na Tabela 01 de apenas 59 pacientes matriculados no ambulatório de Hipófise e Adrenal no CEMEC.

Sabe-se que células hipofisárias são secretoras de hormônios e sua proliferação pode levar a sintomas endócrinos de largo espectro. Células somatotróficas da hipófise sintetizam e armazenam o GH a partir do estímulo do GHRH, e sofrem inibição pela somatostatina, ambos hormônios hipotalâmicos^{7,8}. No entanto, a produção do GH também é regulada por IGF-1, esteroides, grelina e fatores de crescimento parácrino^{60,61}.

O GH induz a síntese do IGF-1 na maioria dos tecidos. O principal órgão de produção do IGF-1 é o fígado e a produção extra-hepática acontece nos ossos, músculos e rins, além da própria glândula hipofisária^{7,9,10}. O IGF-1 normalmente possui crescimento gradual durante a infância, apresentando seu nível mais elevado durante a puberdade. Sua regressão ocorre de acordo com a progressão da idade^{62,63,64}.

A faixa etária a qual a acromegalia mais acomete se apresenta entre 30 e 60 anos⁶⁵. Tal fato se manteve neste presente estudo quando analisados os dados de 59 pacientes e apresentados em figura 02. Obteve-se na Tabela 01 o dado de que 52,5% destes pacientes analisados se encontravam dentro desta faixa etária, alcançando uma média de 54,5 anos.

Ademais, a acromegalia geralmente possui seu diagnóstico tardio, em média após 9 anos de evolução, e a suspeita da doença somente se dá quando os sintomas característicos, ou inespecíficos começam a se manifestar^{14,15}. Embora o foco deste trabalho não tenha sido avaliar a evolução da doença até o diagnóstico, foi analisado o intervalo de tempo do diagnóstico até o dia da coleta dos dados. Dessa forma, obteve-se uma média de tempo de 10,5 anos, levando em consideração dados de 55 pacientes, tendo em vista que 4 pacientes não continham a data de seu diagnóstico registrada no prontuário.

Em relação à distribuição pelos sexos, sabe-se que acromegalia ocorre com igual frequência em ambos os sexos^{5,66,67}. Quanto à amostra desse estudo, dos 59 pacientes estudados, 35 (59,3%), a maioria, são do sexo feminino, como mostra a figura 01.

É descrito na literatura que a principal causa da acromegalia são os tumores hipofisários, sendo os menores de 10 mm considerados microadenomas e os maiores desta medida, macroadenomas^{3,21,22,51}. A maioria dos tumores hipofisários responsáveis pela acromegalia correspondem aos maiores que 1 cm^{68,69}. Os resultados desse estudo entram em concordância com a literatura apresentada. A figura 03 apresenta dados que mostram que dos 59 pacientes, 49 (83,1%) apresentavam macroadenoma como causa da acromegalia, o que pode ser justificado pelo fato do diagnóstico ser geralmente tardio, já que é uma doença insidiosa e só há procura médica quando a sintomatologia está bem marcada e interfere nas atividades de vida diária²².

Os pacientes acromegálicos são uma população que possui uma taxa de mortalidade maior quando comparada a da população geral. Há um aumento de 66% com um intervalo de confiança que varia de 1,44 a 1,93. Isso acontece devido ao aumento de comorbidades que a doença pode gerar^{70,71}.

Sabe-se que as doenças cardiovasculares são a principal causa de óbitos decorrentes da acromegalia, e estas são representadas principalmente pela Hipertensão Arterial Sistêmica, Arritmias e Hipertrofia de Ventrículo Esquerdo, chegando a representar 60% das mortes dentro desta população^{23,24}. A hipersecreção do GH aumenta a resistência insulínica, levando à intolerância à glicose e Diabetes Mellitus em 15 a 38% dos pacientes²¹. Alterações lipídicas, obesidade, síndrome da apneia do sono, alterações menstruais e disfunção erétil também podem estar presentes como comorbidades da acromegalia, além dos impactos psicológicos^{22,24,66}.

Dentre os pacientes estudados e conforme apresentado na tabela 02, 33 (67,3%) apresentavam Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), 25 (51%) *Diabetes Mellitus* (DM) e 24 (49%) alterações de função tireoidiana. Este achado se encontra em concordância com os dados encontrados na literatura em relação a HAS e DM^{23,24}, e permite um melhor manejo das comorbidades presentes, culminando em possibilitar aumento da sobrevida dos pacientes com acompanhamento e boa adesão aos tratamentos propostos.

Em um estudo anterior, realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) em 2008, foi detectado em uma amostra de 20 pacientes, um paciente com hipotireoidismo primário e seis com hipotireoidismo central, totalizando 35% da amostra, apresentando dados similares a este trabalho⁷⁴. Além disso, ainda é considerado um valor superior em comparação à população geral, onde essas alterações ocorrem em 15%³⁴.

Em alguns estudos, o hipertireoidismo não foi uma complicação relacionada ao curso natural da doença^{74,75}, em contraponto também há estudos que sugerem o aparecimento dessa doença entre 5 a 10,7% dos pacientes acromegálicos^{76,77}. Neste estudo foi encontrado um paciente com hipertireoidismo primário (4,2%).

Dentre os 24 pacientes com alteração na função tireoidiana, foram verificados 21 pacientes (87,5%) possuíam hipotireoidismo central, visto que essa patologia também é associada a neurocirurgia ou radioterapia aplicada ou até mesmo pela presença do macroadenoma. Fato esse que supera achados em outro estudo, no qual havia sido constatado seis pacientes com a patologia dentre os 20 analisados⁷⁴.

É descrito na literatura que a associação do tratamento cirúrgico ao medicamentoso pode levar ao controle satisfatório da doença em 75% dos casos, enquanto o tratamento cirúrgico isolado só obtém um controle adequado da acromegalia em 50% dos casos⁶⁵. Nos resultados dessa pesquisa, na tabela 03, 62,7% dos pacientes realizaram algum tipo de tratamento cirúrgico, enquanto 98,3% realizaram ou realizam até hoje algum esquema de tratamento medicamentoso. Este dado indica que quase a totalidade dos pacientes que realizaram cirurgia estão em terapia medicamentosa, evidenciando que estes pacientes estão recebendo a terapêutica adequada para o melhor controle da doença.

Há evidências que a acromegalia pode elevar o risco de câncer. Os estudos apontam que as principais correlações ocorrem com o câncer de tireoide e o colorretal^{72,73,78,79}, tendo em vista que elevados dados pré-clínicos apoiam a teoria do

sistema GH/IGF-1 como fator de progressão importante da doença e/ou da estimulação da mesma pela elevação do LSN de IGF-1^{72,73,78}. Ambas teorias são dose-dependente, levando ao aumento da tireoide devido ao aumento da síntese de DNA e da proliferação celular⁶⁹. Destaca-se ainda que níveis elevados de IGF-1 foram relacionados ao aumento do risco de desenvolver câncer de mama, próstata, colorretal, tireoide e de pulmão⁸⁰. No entanto, ainda há resultados controversos sobre a associação entre acromegalia e câncer. Alguns estudos não obtiveram resultados corroborando a associação em questão, em parte devido às diferentes abordagens de método que foram utilizadas^{80,81}. Uma meta-análise realizada recentemente na Holanda evidenciou que os estudos que mais encontram associação de acromegalia com o surgimento de câncer, em geral, são aqueles realizados em centros únicos de saúde, sendo questionável a existência de viés de seleção nesses resultados⁸¹.

Na acromegalia, o IGF-1 é o fator principal para a alteração tireoidiana, porém o TSH é fator permissivo no início da doença³⁴. Neste presente estudo, foi verificado que, na avaliação inicial, 59,3% dos pacientes possuíam TSH sem alteração e 25,4% possuíam TSH alterado ao passo que apesar da evolução da doença em sua última avaliação foi detectado 30,5% de pacientes com TSH normal e 11,69% alterado, dados estes presentes na tabela 05. Faz-se importante frisar que 57,6% dos pacientes não obtinham esses dados registrados nessa ocasião da coleta de dados o que pode implicar em um viés de seleção. Haja vista um elevado percentual da amostra não possuir esses dados anotado em prontuário, fato que poderia alterar os valores da análise estatística e possibilitar outras discussões e conclusões a respeito do achado.

No entanto, é válido ressaltar que devido a maioria ter apresentado macroadenomas e/ou ter sido submetido a um tratamento cirúrgico, há uma maior probabilidade de ocorrência de hipotireoidismo central, que foi inclusive evidenciado no presente estudo na tabela 2. Assim, não seria necessária a solicitação para a reavaliação do TSH, visto que não é parâmetro de controle nesses casos, o que poderia explicar a falta desse dado na última avaliação colhida.

Os efeitos do excesso de GH/IGF-1 e de TSH fazem com que haja uma secreção relativamente independente de T4. Sendo assim, nos pacientes acromegálicos sem tratamento é observado um nível de T4 sem alterações⁸². Neste estudo, foi observado na tabela 05, que na avaliação inicial, o T4 livre estava dentro da faixa de normalidade em 41 pacientes (69,5%), ao ponto que, na avaliação final, houve leve decréscimo desse número, caindo para 38 pacientes (64,4%). Esses

resultados poderiam estar relacionados também à possível evolução com hipotireidismo central e nos casos já diagnosticados e com tratamento instituído há a possibilidade de falha terapêutica com a levotiroxina, podendo alterar os níveis hormonais.

Diante da terapêutica e acompanhamento instituído no ambulatório de Hipófise e Adrenal, os pacientes acromegálicos obtiveram, comparativamente, à primeira avaliação, uma melhora global dos valores de GH, IGF-1 e LSN de IGF-1 durante a avaliação final, dados estes apresentados na tabela 06 e figuras 04, 05 e 06. Isto demonstra uma boa resposta à combinação de tratamentos instituídos.

Sabe-se que a prevalência de distúrbios tireoidianos em pacientes acromegálicos é aumentada, chegando a ser de 18% a 92% a mais quando comparados a pacientes não acometidos pela doença⁷². As afecções mais encontradas são o aumento difuso da tireoide, que pode chegar a ser 5 vezes maior que os parâmetros normais, e o bócio multinodular⁸³. A sua identificação depende dos métodos de avaliação clínica como o exame físico da tireoide e a USG de tireoide⁸³.

Em relação ao exame físico da tireoide, 4 nódulos foram identificados na primeira avaliação e 3 na última avaliação, sendo todos de características não sugestivas de malignidade (Tabela 07).

Além disso, essa não percepção dos nódulos durante o exame físico pode estar relacionada ao fato que geralmente nódulos de maiores dimensões seriam encontrados durante a palpação da tireoide, sendo observado nesse estudo nódulos variando de 1 a 2 cm (10 a 20 mm) de tamanho, como visto na tabela 07. Ao se comparar com os resultados encontrados na avaliação pela ultrassonografia de tireoide na tabela 08, evidenciou-se uma frequência maior de nódulos e que a maioria apresentava diâmetro entre 0,5 e 1,0 cm (5 e 10 mm), tanto na primeira avaliação como na final, os quais dificilmente seriam detectados ao exame físico. Tais dados, portanto, ratificam a importância do rastreamento e seguimento dos pacientes acromegálicos, devendo ser solicitado USG de tireoide ao diagnóstico e durante o acompanhamento desses pacientes.

Diante de um paciente com nódulo tireoidiano, a recomendação, segundo o Consenso Brasileiro de Nódulo Tireoidiano e Câncer Diferenciado de Tireoide em 2013, é a solicitação da dosagem do TSH associado a USG de tireoide. Porém, caso haja a detecção da hiperfunção da tireoide, mesmo subclínica, há indicação de cintilografia. A USG permite avaliação do tamanho do nódulo, composição e demais

características, podendo além de ser utilizada para monitoramento do crescimento de nódulos, como forma diagnóstica (na PAAF) e terapêutica (como aspiração de cistos)⁵⁰.

Confirmando a importância da USG de tireoide para detecção de alterações tireoidianas, foi observado na tabela 08 uma incidência de 27 pacientes (46,6%) acromegálicos com nódulos tireoidianos na primeira avaliação e 15 pacientes (25,8%) na última avaliação. Em discordância aos dados de outros estudos que sugerem uma incidência maior que 70% de alterações tireoidianas em pacientes acromegálicos³⁴. Conforme os resultados desta pesquisa, a maioria dos nódulos identificados nos exames de ultrassonografia eram em suas características hipoeoicos e de contornos regulares, em similaridade com outros estudos realizados anteriormente^{55,83,84}. Assim, seria interessante para estudos posteriores a presença de uma ficha própria de seguimento da USG de tireoide em pacientes acromegálicos, com os principais elementos a serem avaliados, além da presença de nódulos. Outro fator que poderia contribuir para futuras pesquisas, até de forma prospectiva, seria a possibilidade de se realizar o seguimento ultrassonográfico com o mesmo profissional, visto que USG é considerado um procedimento examinador dependente.

É interessante observar que na avaliação final há 26 pacientes (45,6%) que não realizaram USG de tireoide, fato esse que pode ser explicado devido a pacientes que ainda estão no aguardo para realização desse exame, pacientes que ainda não estão no prazo para a solicitação de novo exame, e em último caso, o não seguimento clínico pelo paciente.

Outra questão observada é a evolução dos nódulos entre as duas avaliações estudadas do exame de ultrassonografia de tireoide. Neste estudo, foi evidenciado pela Tabela 08 que houve uma diminuição da presença de nódulos, porém, apesar disso, os nódulos detectados na última avaliação apresentaram um aumento porcentual em seus tamanhos, em relação a primeira. Segundo resultados obtidos de outros estudos, o aumento dos níveis de IGF-1 está relacionado com o aumento do tamanho dos nódulos em pacientes acromegálicos^{56,83}. Entretanto, contradizendo a literatura, este estudo mostra maior controle dos níveis de IGF-1 na avaliação final em relação a primeira, conforme visto na tabela 06.

Há relatos que a prevalência de nódulos ultrassonográficos seja de 23,5% e 37,4% entre os 18 anos e 65 anos e acima de 65 anos, respectivamente⁸⁰. Já neste estudo, na tabela 09, foi verificado uma média de 49,9 % de pacientes entre 40 e 69

anos com presença de nódulos e 83,3% de pacientes acima de 70 anos com presença de nódulo.

Ademais, é apontado pelos estudos que os paciente acromegálicos do sexo feminino apresentam maior incidência de alterações tireoidianas como bócio difuso e principalmente o bócio multinodular^{55,84}. No entanto, não foi encontrada diferença significativa em relação a ocorrência de nódulos entre os diferentes gêneros, onde o gênero feminino possuía 9 (42,9%) pacientes com nódulo e 12 (57,1%) sem nódulo, enquanto o gênero masculino possuía 4 (50%) pacientes com nódulo e 4 (50%) sem nódulo (na tabela 10).

Sabe-se que a PAAF hoje é um recurso auxiliar para diferenciação de lesões benignas e malignas. Sua indicação depende do tamanho do nódulo e/ou da presença de características sugestivas de malignidade na avaliação ultrassonográfica dos nódulos tireoidianos. Visto isso, somente nove pacientes foram submetidos ao exame na primeira avaliação e cinco na avaliação final. O material retirado é avaliado citologicamente, podendo ser classificado de acordo com a classificação Bethesda (ANEXO D) e seu seguimento varia de acordo com esse resultado⁵⁰.

Segundo o Consenso Brasileiro de Nódulo Tireoidiano e Câncer Diferenciado de Tireoide em 2013, quando a citologia sugere Bethesda V ou VI é recomendado a tireoidectomia, como foi o caso de uma paciente nesse estudo. Caso o resultado seja de Bethesda IV com nódulo hipocaptante, ainda há sugestão da cirurgia. Se for Bethesda III ou I, recomenda-se a repetição da PAAF com o intervalo de 3-6 meses, e caso o resultado persista, a cirurgia está indicada em pacientes com alta suspeita de malignidade clínica ou ultrassonográfica⁵⁰. Fato este que foi evidenciado em um paciente, dentre os sete Bethesda I da primeira avaliação, sendo que o resultado Bethesda V foi de uma PAAF de um nódulo novo em istmo de paciente, a qual o primeiro resultado havia sido Bethesda I. Essa paciente em particular, já havia feito PAAF anteriormente, porém de outros nódulos, que na primeira avaliação deu resultado Bethesda II. Os outros pacientes que necessitam dessa nova PAAF estão em aguardo de novo exame.

Em um estudo atual, onde foi analisado retrospectivamente 43 pacientes acromegálicos acompanhados entre 2002 e 2014 na Turquia, foi verificado que em um grupo bem controlado laboratorialmente principalmente em uso de Análogos de Somatostatina, houve uma prevalência de 81% de nódulos tireoidianos, sendo que o volume total de nódulos tireoidianos diminuiu significativamente em acromegálicos

controlados e aumentou em pacientes não controlados^{80,83}. Ratificando o achado, a tabela 11 demonstra que na primeira avaliação foi verificado 12 (54,5%) pacientes com LSN de IGF-1 controlado e com nódulo e 7 (33,3%) na avaliação final, havendo a diminuição da presença de nódulos em relação ao tempo de controle do LSN de IGF-1.

Em um estudo anterior foi observado a não correlação do valor médio de GH com a presença ou ausência de nódulos tireoidianos⁷⁴. Fato que se apresentou similar neste presente trabalho, onde não foi encontrada relação estatisticamente significativa na primeira nem na avaliação final (respectivamente $p=0,7197$ e $p=0,6831$), segundo a tabela 12. Esses resultados sugerem que não há relação entre níveis alterados de GH e o aparecimento de nódulos em tireoide.

Em uma coorte de em média 10 anos, realizada na Itália, demonstra que de 1512 pacientes acromegálicos, 124 foram diagnosticados com câncer e dentre esses havia 21 com câncer de tireóide⁸¹. Além disso, outra análise realizada após 2004, fez a avaliação de 11 estudos, com um total de 1041 pacientes, a qual constatou 73 cânceres de tireoide (68 papilares e 5 foliculares), com uma prevalência de 7%^{84,85,86}.

Análises recentes correlacionam a acromegalia a maior incidência do Carcinoma Papilífero da Tireoide, que é a neoplasia endócrina mais comum na população geral. Isso se deve a possíveis alterações genéticas, como nos genes *BRAF* e *NRAS*, e rearranjos dos genes *RET/PTC*, *PAX8/PPAR γ* que levam a maior agressividade da neoplasia^{87,88}. A única paciente neste estudo com evolução para neoplasia de tireoide, teve como resultado do anatomo-patológico o Carcinoma Papilífero da Tireoide, o que ratifica os estudos anteriores.

Sendo assim, este estudo possibilitou a análise de prevalência das alterações tireoidianas nos pacientes acromegálicos assistidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), permitindo aos médicos e acadêmicos deste ambulatório a busca ativa dessas alterações, a fim de prevenir e detectar possíveis patologias da tireoide.

6 CONCLUSÃO

Ao avaliar as características tireoidianas entre os acromegálicos, houve destaque para o hipotireoidismo central como comorbidade relacionada à tireoidopatias. Além disso, também foram analisados os exames laboratoriais para avaliação da função tireoideana, TSH e T4 livre. Foram encontrados nos dados coletados de TSH, que estavam alterados, uma maior ocorrência de valores abaixo da normalidade tanto na primeira avaliação quanto na avaliação final. Já em relação aos valores coletados de T4 livre, que se apresentaram alterados, houve maior ocorrência de resultados abaixo na normalidade na primeira avaliação e igualdade entre valores abaixo e acima da normalidade na avaliação final deste exame.

Na USG de tireoide a maioria nos nódulos encontrados na primeira e na avaliação final, excetuando as informações não registradas em prontuário, possuíram as seguintes características: localização em lodo direito, único, hipoecoico, de conteúdo sólido e contornos regulares. Ainda, houve maior proporção de nódulos encontrados, com tamanhos menores, principalmente entre 0,5 e 1,0 cm. Tais achados denotam que os nódulos estudados apresentavam, em sua maioria, características, não sugestivas de malignidade.

A maior parte dos nódulos tireoidianos evidenciados não teve indicação de complementação diagnóstica para a realização de PAAF e citologia oncótica. Dos 09 pacientes que realizaram PAAF inicialmente, a maioria indicou Bethesda I nas duas avaliações. Foi evidenciado um caso de Bethesda V na avaliação de acompanhamento, confirmado carcinoma papilífero de tireoide após a tireodectomia total e histopatológico da lesão, único caso de neoplasia maligna de tireoide encontrado até o momento de seguimento.

Ao avaliar a presença de nódulos tireoidianos com o gênero e com o tempo de doença, não houve diferença estatisticamente significativa, entretanto, a relação foi significativa quando relacionados a faixa etária, com frequência maior entre 70 e 79 anos de idade.

Ademais, foi evidenciado que não houve relação estatisticamente significativa também entre os valores de LSN de IGF-1 e a ocorrência de nódulos de tireoide nas duas avaliações. Em relação aos valores médios de GH e a ocorrência de nódulos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. Além disso, os valores médios de GH se encontraram maiores nos pacientes com nódulos na primeira

avaliação, e contrariamente a este fato, maiores nos pacientes sem nódulo na avaliação final.

Diante dos resultados, embora o controle da acromegalia pelos tratamentos não se relacionar com a ocorrência de nódulos, é de vital importância o acompanhamento dessas possíveis alterações para melhorar a expectativa de vida desses pacientes, bem como sua qualidade de vida. Vale frisar também que o acompanhamento regular do exame físico da tireoide, o acompanhamento ultrassonográfico e a realização da PAAF, quando houver indicação, são fundamentais para promover o seguimento das lesões encontradas, bem como para a detecção precoce de lesões potencialmente malignas, além de prevenir o desenvolvimento de complicações da acromegalia.

REFERÊNCIAS

1. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med*. 2006; 355:2558 –2573
2. Ribeiro-Oliveira A Jr, Barkan A. The changing face of acromegaly– advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8:605– 611
3. Lavrentaki, A., Paluzzi, A., Wass, JAH et al. *Hipófise* (2017) 20: 4. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x>
4. Shlomo Melmed, Kenneth Polonsky, P. Reed Larsen, Henry Kronenberg. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2011; 103-74.
5. Villar L, Naves LA, Bruno OD. Acromegalia. In: Villar L. *Endocrinologia clínica* 5. Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. P. 67-82.
6. Etxabe J, Gaztambide P, Latorre P, Vasquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest*. 1993; 16:181-7
7. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990 ; 322: 966 – 977
8. Ben-Shlomo A, Pichurin O, Khalafi R, et al. Constitutive somatostatin receptor subtype 2 activity attenuates GH synthesis. *Endocrinology*. 2013;154:2399 –2409.
9. Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:48-52
10. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev*. 1995;16: 3-34
11. Martinelli Jr, Carlos Eduardo; Custodio, Rodrigo José e Aguiar-Oliveira, Manuel Hermínio. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2008, vol.52, n.5, pp.717-725. ISSN 1677-9487. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000500002>
12. Faglia G, Arosio M, Bazzoni N. Ectopic acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1992;21:575-95.

13. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. *International Journal of Endocrinology*. 2012; 1-10
14. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1992;21:597-614.
15. Capatina C, Wass JA. 60 years of neuroendocrinology: acromegaly. *J Endocrinol*. 2015; 226:T141-60.
16. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Hypothalamus and pituitary gland. In: Greenspan FS, Gardner DG (Eds.). *Basic and clinical endocrinology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2004. p. 106-75.
17. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:526-9.
18. Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, Seiler R, Diem P, Christ ER. Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochir*. 2005;147(3):243-51.
19. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2011;55(2):91– 105
20. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Muhad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-51
21. Bastos RV, Silva CM, Tagliarini JV, Zanini MA, Romero FR, Boguszewski CL, Nunes VS. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal surgery in the treatment of pituitary tumors: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(5):411–9.
22. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1509–17.

23. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243–8.
24. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva F, et al. Expert consensus document: A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 552-561
25. Babu, H. et al. Long-term endocrine outcomes following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for acromegaly and associated prognostic factors. *Neurosurgery* 81, 357–366 (2017).
26. Anik, I. et al. Endoscopic transsphenoidal approach for acromegaly with remission rates in 401 patients: 2010 Consensus Criteria. *World Neurosurg.* 108, 278–290 (2017).
27. Mercado, M. et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin. Endocrinol.* 66, 859–868 (2007).
28. Abu Dabrh, A. M. et al. Radiotherapy versus radiosurgery in treating patients with acromegaly: A systematic review and meta-analysis. *Endocr. Pract.* 21, 943–956 (2015).
29. Melmed, S. et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14, 552–561 (2018).
30. Babu, H. et al. Long-term endocrine outcomes following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for acromegaly and associated prognostic factors. *Neurosurgery* 81, 357–366 (2017).
31. Chen, C. J. et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta Neurochir.* 159, 2193–2207 (2017). Return to ref 15 in article
32. Mortini, P., Barzaghi, L. R., Albano, L., Panni, P. & Losa, M. Microsurgical therapy of pituitary adenomas. *Endocrine* 59, 72–81 (2018).

33. Abu Dabrh, A. M. et al. Radiotherapy versus radiosurgery in treating patients with acromegaly: A systematic review and meta-analysis. *Endocr. Pract.* 21, 943–956 (2015)
34. Marchisotti, F.G. et al. Acromegalia e Doença Tireoidiana: Prevalência de Câncer de Tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, v. 49, n.5, p. 843-849, out. 2005.
35. Boguszewski CL e Ayuk J (2016). Acromegaly and cancer risk: an old debate revisited. *European Journal of Endocrinology* 175:147–156. (doi:10.1530/EJE-16-0178)
36. Renehan AG, Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* . 2008;22:639–657
37. 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 386:34–45. (doi:10.1016/j.mce.2013.09.004)
38. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:2929–2934. (doi:10.1210/jcem.86.7.7635)
39. Jenkins PJ, Mukherjee A e Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clinical Endocrinology* 2006 64:115–121. (doi:10.1111/cen.2006.64.issue-2)
40. Balt AS, Firth SM, Baxter RC. The IGF-I axis and programmed cell death. *Immunol Cell Biol* 1999;77:256-62.
41. 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
42. Rodrigues, T. J. L. (2019). Alterações ultrassonográficas da glândula Tireoide em pacientes com obesidade graus II e III.
43. Dos Santos, M. C. C., Nascimento, G. C., Nascimento, A. G. C., Carvalho, V. C., Lopes, M. H. C., Montenegro, R., ... & dos Santos Faria, M. (2013). Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case–control study. *Pituitary*, 16(1), 109-114.

44. Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL. Clínica médica: doenças endócrinas e metabólicas, doenças ósseas, doenças reumatológicas. Vol 5. Barueri, SP: Manole; 2009.
45. Brasil. Portaria nº 7, de 3 de janeiro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. Brasília, DF, 3 JAN, 2014.
46. Wajchenberg, BL. Tratado de Endocrinologia Clínica. 2ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.
47. Ribeiro Filho AJ. Ultrassom e câncer da tireoide: uma revisão de literatura e critérios ecográficos. 40 RBUS. 18º Ed. Março de 2015.
48. Guedes E. P. et al. Endocrinologia I. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2006.
49. Chammas MC, Gerthard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler Ultrasound. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005; 132 (6): 874-82.
50. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57:240-64.
51. Balkany, C. ; Cushing, G.W. An association between acromegaly and thyroid carcinoma. Thyroid ., v. 5, p. 47-50, 1995.
52. Guerra-Júnior, G. et al. GH/IGF e Neoplasia: O que há de novo nesta associação. Arq Bras Endocrinol Metab., v. 49, n.5, 2005.
53. Ezzat S, Melmed S. Clinical review 18: Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? J Clin endocrinol Metab 1991;72:245-9.
54. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G.: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Ver 25, 102-152 (2004)
55. Cheung, N.W.; Boyages, S.C. The thyroid gland in acromegaly: na ultrasonographic study. Clin Endocrinol (Oxf), 46: 545-549, 1997.

56. Loeper S e Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2008 941–58. (doi:10.1007/s11154-007-9063-z)
57. Araya, A. V., Eugenin, D., & Lemp, M. (2018). Remisión espontánea de acromegalia y enfermedad de Cushing en adultos mayores. Casos clínicos. *Revista médica de Chile*, 146(7), 933-937
58. Fernandez A, Karavitaki N e Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology* 2010 72 377–382. (doi:10.1111/cen.2010.72.issue-3)
59. Giannetti, A. V., Mesquita, J. T., da Silva Santos, T. M., do Amaral, L. C., Júnior, A. R. O., Costa, C. C., & da Silva, L. Á. (2018). Avaliação do resultado cirúrgico isolado e associado ao Octreotide em pacientes portadores de acromegalia. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*, 37(S 01), A0789.
60. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev.* 1998;19:717–797
61. Tannenbaum GS, Epelbaum J, Bowers CY. Interrelationship between the novel peptide ghrelin and somatostatin/growth hormone-releasing hormone in regulation of pulsatile growth hormone secretion. *Endocrinology* 2003;144:967-974
62. Boguszewski CL. Genética molecular do eixo GH-IGF-1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45:5-14
63. Brabant G, von zur Muhlen A, Wuster C, et al. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res* 2003;60:53-60
64. Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, editores. *Willians – Textbook of endocrinology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 1985. p. 155-205
65. Llanes, L. L., Redondo, B. L. F., Álvarez, C. T. G., Trujillo, M. M., Machado, A. A., & Rodríguez, J. H. (2017). Sexualidad de personas con acromegalia y síndrome de

Cushing; experiencias y aspectos psicosociales relacionados. *Revista Cubana de Endocrinología*, 28(1).

66. Brahmkhatri VP, Prasanna C e Atreya HS 2015 Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *Biomedical Research International* 2015;538019

67. Gómez, M., & Victoria, M. (2018). Tamizaje para el diagnóstico temprano de acromegalia en usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología en tres hospitales nacionales durante el periodo comprendido entre enero del 2016 y julio del 2017

68. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pará: População 2017. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pa/panorama>. Acesso em: 05/03/2018.

69. Kunzler, L. S. (2018). Terapia cognitivo-comportamental na depressão e na qualidade de vida em portadores de acromegalia.

70. Colao A, Vandeva S, Pivonello R, Grasso LFS, Nachev E, Auriemma RS, et al. Could different treatment approaches in acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy). *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2):263–73.

71. Bogazzi F, Colao A, Rossi G, Lombardi M, Urbani C, Sardella C, et al. Comparison of the effects of primary somatostatin analogue therapy and pituitary adenomectomy on survival in patients with acromegaly: A retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(3):367–76.

72. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG e Renehan AG 2011 Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nature Reviews Endocrinology* 7:11–24. (doi:10.1038/nrendo.2010.171)

73. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM e Bates AS 2004 Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-1 concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89:1613–1617. (doi:10.1210/jc.2003-031584)

74. Assumpção CB, Carvalho GM. Avaliação da morfologia e função tireoidiana nos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HJBB, 2007.
75. DEPARTAMENTO DE TIREÓIDE. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2008. Disponível em: <http://www.tireoide.org.br>. Acessado em 10 Outubro 2008
76. Nabarro, J.D.N. Acromegaly. Clin. Endocrinol., v. 26, p. 481-512, 1987
77. Marzullo, P. et al. Cardiac Effect of Thyrotoxicosis in Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab., v. 85, n. 4, p. 1426-1432, 2000.
78. Junik R, Sawicka J, Kozak W, Gembicki M. Thyroid volume and function in patients with acromegaly living in iodine deficient areas. J Endocrinol Invest 1997;20:134-7
79. Terzolo, M., Reimondo, G., Berchiolla, P., Ferrante, E., Malchiodi, E., De Marinis, L., et al., and for the Italian Study Group of Acromegaly (2017). Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. Endocrine-Related Cancer 24, 9, 495-504, available from: < <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0553> > [Accessed 17 September 2019]
80. Kan, S., Kizilgul, M., Celik, B., Beysel, S., Caliskan, M., Apaydin, M., ... & Cakal, E. (2019). The effect of disease activity on thyroid nodules in patients with acromegaly. Endocrine journal, 66(4), 301-307657(doi:10.1016/j.beem.2008.08.011)
81. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M e Vigneri R degli Uberti EC & Pezzino V. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. Clinical Endocrinology 2005;63:161–167.(doi:10.1111/cen.2005.63.issue-2)
82. Czepielewski, M. A; Rollin, G. A. F. S. Acromegalia e gigantismo. In: Liberman, N; Curkiert, A. Fisiologia e Fisiopatologia do hormônio do crescimento. São Paulo: Lemos, 2004. P. 337-360.
83. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, et al. (2016) American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 26: 1–133

84. Aydin K, Aydin C, Dagdelen S. et al. Genetic alterations in differentiated thyroid cancer patients with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124: 198-202
85. Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A, e Lowenstein A. Thyroid nodules in acromegaly. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2012 56300–304. (doi:10.1590/S0004-27302012000500004)
86. Dal, J., Leisner, M. Z., Hermansen, K., Farkas, D. K., Bengtsen, M., Kistorp, C., ... & Sørensen, H. T. (2018). Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(6), 2182-2188.
87. Hsiao SJ, Nikiforov Y. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 301-313
88. Aydin K, Aydin C, Dagdelen S. et al. Genetic alterations in differentiated thyroid cancer patients with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124: 198-202

APÊNDICES

APÊNDICE A- TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)

Os pesquisadores o projeto de pesquisa intitulado: “**Avaliação da Morfologia e Função Tireoidiana nos pacientes Acromegálicos atendidos no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC)**”, 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>Fabíola de Arruda Bastos</u> Pesquisador	
<u>Milena Coelho Fernandes Caldato</u> Pesquisador	
<u>Bruna Dias da Costa Ribeiro</u> Pesquisador	
<u>Silvana da Silva Rodrigues</u> Pesquisador	
<u>Erica Gomes do Nascimento Cavalcante</u> Diretor Técnico- CEMEC	

_____ de _____ de _____

Belém – PA

2018

APÊNDICE B - PROTOCOLO DA PESQUISA

1. Número do prontuário:

2. Sexo:

3. Idade atual:

4. Idade de diagnóstico:

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

6. Comorbidades:

() DM () HAS

() Tireoidopatias: () Hipotireoidismo Central () Hipotireoidismo primário

() Hipertireoidismo central () Hipertireoidismo primário

7. 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 () Quantidade () Cirurgia transcraniana () Quantidade ()	
Radioterapia:	Radioterapia convencional () Quantidade ()	

8. Exame físico da tireoide:

PRIMEIRA AVALIAÇÃO	AVALIAÇÃO FINAL
Não referido ()	Não referido ()
Tópica: sim () não ()	Tópica: sim () não ()
Temperatura: () normal () alterada	Temperatura: () normal () alterada
Doloroso: sim () não ()	Doloroso: sim () não ()
Móvel: sim () não ()	Móvel: sim () não ()
Consistência: () fibroelástica () pétreia	Consistência: () fibroelástica () pétreia
Nódulo: sim () não ()	Nódulo: sim () não ()

9. Exame físico do nódulo:

PRIMEIRA AVALIAÇÃO
 Sem nódulo ()
 Com Nódulo ()
 Não Referido ()

AVALIAÇÃO FINAL
 Sem nódulo ()
 Com Nódulo ()
 Não Referido ()

Características do nódulo		Características do nódulo	
Tamanho	≤ 1 cm () >1 e $\leq 1,5$ cm () $> 1,5$ cm e ≤ 2 cm () Outros () Não Referido ()	Tamanho	≤ 1 cm () >1 e $\leq 1,5$ cm () $> 1,5$ cm e ≤ 2 cm () Outros () Não Referido ()
Consistência	Fibroelástica () Endurecida () Não Referido ()	Consistência	Fibroelástica () Endurecida () Não Referido ()
Mobilidade	Móvel () Pouco móvel () Fixo () Não Referido ()	Mobilidade	Móvel () Pouco móvel () Fixo () Não Referido ()
Sensibilidade	Indolor () Doloroso () Não Referido ()	Sensibilidade	Indolor () Doloroso () Não Referido ()

10. Exames laboratoriais:

PRIMEIRA AVALIAÇÃO	AVALIAÇÃO FINAL
*FUNÇÃO TIREOIDIANA	*FUNÇÃO TIREOIDIANA
TSH: Valor ____ Não Referido () – VR: _____	TSH: Valor ____ Não Referido () – VR: _____
T4 L: Valor ____ Não Referido () – VR: _____	T4 L: Valor ____ Não Referido () – VR: _____
*SEGUIMENTO DA ACROMEGALIA	*SEGUIMENTO DA ACROMEGALIA
IGF-1: Valor ____ Não Referido ()	IGF-1: Valor ____ Não Referido ()
GH: Valor _____ Não Referido () – VR: _____	GH: Valor _____ Não Referido () – VR: _____
LSN: Valor _____ Não Referido ()	LSN: Valor _____ Não Referido ()

11. USG de tireoide:

PRIMEIRA AVALIAÇÃO

Sem nódulo ()

Com nódulo () LD () LE ()

AVALIAÇÃO FINAL

Sem nódulo ()

Com nódulo: LD () LE ()

Características do nódulo		Características do nódulo	
Ecogenicidade	Anecoico () Hipoecoico () Isoecoico () Hiperecoico () Não descrito ()	Ecogenicidade	Anecoico () Hipoecoico () Isoecoico () Hiperecoico () Não descrito ()
Conteúdo	Líquido () Sólido () Misto () Espongiforme () Não descrito ()	Conteúdo	Líquido () Sólido () Misto () Espongiforme () Não descrito ()
Contorno	Regular () Irregular () Não descrito ()	Contorno	Regular () Irregular () Não descrito ()
Calcificação	Grosseiras () Microcalcificações () Não descrito ()	Calcificação	Grosseiras () Microcalcificações () Não descrito ()
Vascularização	Chammas I () Chammas II () Chammas III () Chammas IV () Chammas V ()	Vascularização	Chammas I () Chammas II () Chammas III () Chammas IV () Chammas V ()
Tamanho	< 5mm () ≥ 5 e <10mm () ≥ 10 e <15 mm () ≥ 15 e <20mm () ≥ 20 mm ()	Tamanho	< 5mm () ≥ 5 e <10mm () ≥ 10 e <15 mm () ≥ 15 e <20mm () ≥ 20 mm ()

12.Citológico (PAAF):

NÓDULO: () LD () LE	NÓDULO: () LD () LE
Bethseda I () Bethseda II ()	Bethseda I () Bethseda II ()
Bethseda III () Bethseda IV ()	Bethseda III () Bethseda IV ()
Bethseda V () Bethseda VI ()	Bethseda V () Bethseda VI ()

ANEXOS

ANEXO A – INDICAÇÕES DE PAAF EM PACIENTES COM NÓDULO TIREOIDIANO (EXCETO HIPERCAPTANTE OU PURAMENTE CÍSTICO)

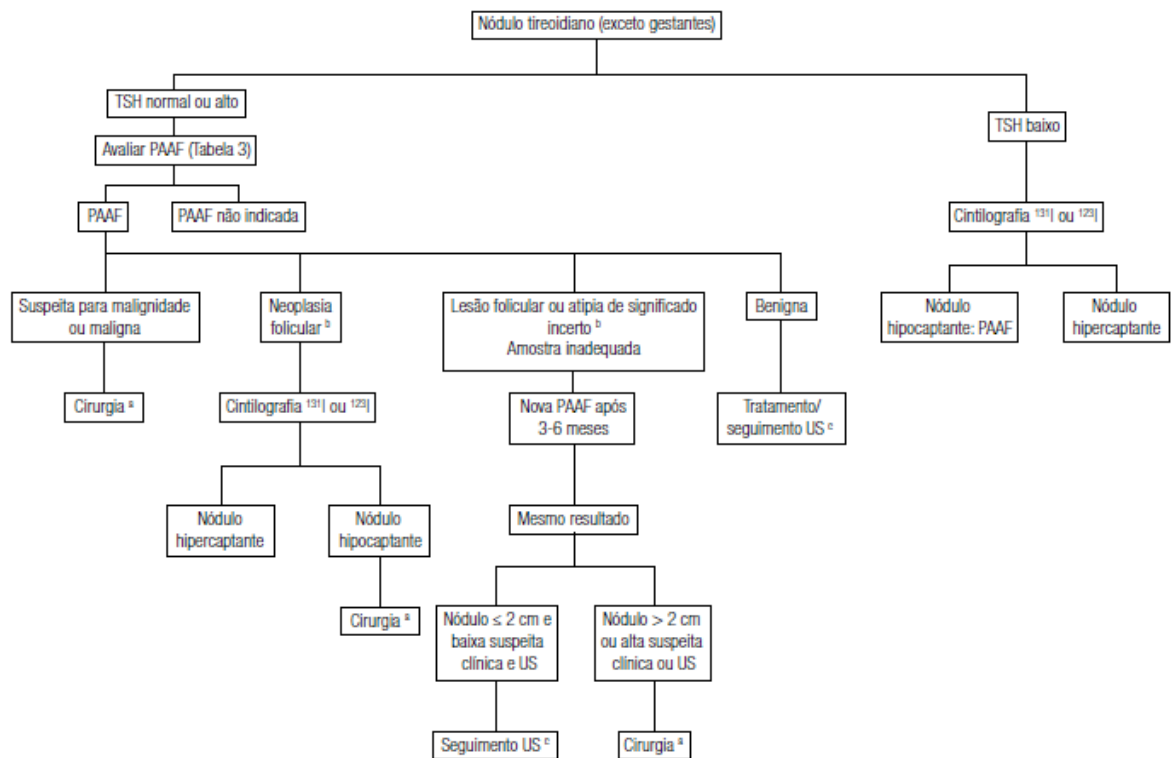
Tamanho do nódulo	Indicação de PAAF
< 5 mm	Não indicada
≥ 5 mm	Pacientes com alto risco clínico de malignidade ou nódulo suspeito na US ^a
≥ 10 mm	Nódulo sólido hipoecoico ^b
≥ 15 mm	Nódulo sólido iso- ou hiperecoico ^b
≥ 20 mm	Nódulo complexo ou esponjiforme ^b
Nódulo com aparente invasão extratireoidiana	Todos
Linfonodo suspeito na US	PAAF do linfonodo

^a Para nódulo < 10 mm, sem invasão aparente ou linfonodos suspeitos, o acompanhamento com US, adiando a PAAF para quando este limite (10 mm) for ultrapassado, é uma conduta aceitável.

^b Mesmo sem achados suspeitos na US.

Fonte: *Consenso Brasileiro de Nódulo Tireoideiano e Câncer Diferenciado de Tireoide em 2013* ⁵⁰.

ANEXO B- ABORDAGEM SUGERIDA NO PACIENTE COM NÓDULO TIREOIDIANO



^a Ver extensão da cirurgia nas R14, R15, R28, R30-32.

^b Marcadores moleculares, se disponíveis, são úteis.

^c Ver R24-26.

Fonte: *Consenso Brasileiro de Nódulo Tireoidiano e Câncer Diferenciado de Tireoide em 2013* ⁵⁰.

ANEXO C - APROVAÇÃO DO CEP

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
PARÁ - CESUPA



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: 4

CAAE: 64581817.9.0000.5169

Instituição Proponente: Centro Universitário do Pará - CESUPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.172.666

Apresentação do Projeto:

Trabalho de conclusão de curso que irá utilizar dados de prontuários

Objetivo da Pesquisa:

2.1 GERAL:

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.

2.2 ESPECÍFICOS:

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.

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:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_120899_3_E2.pdf	29/01/2019 17:22:00		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, 26 de Fevereiro de 2019

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

ANEXO D – SISTEMA BETHESDA PARA LAUDOS CITOPATOLÓGICOS DE TIREOIDE

Categoria diagnóstica	
I	Amostra não diagnóstica
II	Benigno
III	Atipias/Lesão folicular de significado indeterminado
IV	Suspeito para neoplasia folicular ou neoplasia folicular
V	Suspeito para malignidade
VI	Maligno

Fonte: Consenso Brasileiro de Nódulo Tireoidiano e Câncer Diferenciado de Tireoide em 2013⁵⁰.