



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**PÓS-GRADUAÇÃO, ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO – TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

**DANIEL GARCIA MORENO DE SOUZA LEÃO JÚNIOR**

**PERFIL CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM ACROMEGALIA NO  
ESTADO DA BAHIA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SALVADOR –BA  
2017**

**DANIEL GARCIA MORENO DE SOUZA LEÃO JÚNIOR**

**PERFIL CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM ACROMEGALIA NO  
ESTADO DA BAHIA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Mestrado de Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Saúde.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marta Silva Menezes

SALVADOR – BA  
2017

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

L437

Leão Junior, Daniel Garcia Moreno Souza.

Perfil cardiovascular de pacientes com acromegalia no estado da Bahia: /  
Daniel Garcia Moreno Souza Leão Junior. - 2017.

, 51 f. : il. color. ; 30 cm.

Orientadora: Marta Silva Menezes.

Mestre em Tecnologias em Saúde 2017.

Inclui bibliografia.

1. Acromegalia. 2. Risco cardiaco. 3. Echocardiograma.

I. Título.

CDU 616.43

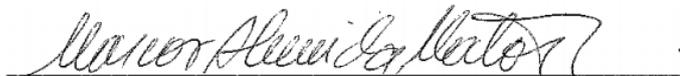
**DANIEL GARCIA MORENO DE SOUZA LEÃO JÚNIOR**

**“PERFIL CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM ACROMEGALIA  
NO ESTADO DA BAHIA”**

Dissertação apresentada à Escola  
Bahiana de Medicina e Saúde  
Pública, como requisito parcial para  
a obtenção do Título de Mestre em  
Tecnologias em Saúde.

Salvador, 08 de novembro de 2017.

**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Dr. Marcos Antônio Almeida Matos  
Doutor em Ortopedia e Traumatologia  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof.ª Dr.ª Ana Cristina Oliveira Andrade  
Doutora em Medicina e Saúde Humana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof.ª Dr.ª Liliane Elze Falcão Lins Kusterer  
Doutora em Patologia Humana  
Universidade Federal da Bahia, UFBA

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais e à minha irmã, por estarem sempre ao meu lado, oferecendo e dispondo de todo o suporte emocional necessário para enfrentar qualquer desafio novo proposto.

À Hannah, minha companheira, apoiadora carinhosa nessa jornada.

À Dra. Marta Menezes, minha orientadora, que muito me encorajou e estimulou para completar esse desafio.

À Dra. Cristina Salles, coorientadora, que chegou já no fim da jornada, mas contribuiu e nos ajudou a progredir.

Ao colega Rafael Cruz, pela força com a estatística do projeto.

Aos colegas do mestrado, por tornarem mais agradáveis as viagens e os encontros em Salvador.

A Deus, que sempre iluminou minha vida e me ajudou em meus projetos. Esse é mais um, com certeza, outros virão e continuarei contando com sua presença.

## RESUMO

**Introdução:** A acromegalia é uma desordem endocrinológica rara, caracterizada por aumento da dosagem de GH (hormônio de crescimento) e IGF-1 (fator de crescimento insulina-símile) circulantes, com consequências em praticamente todos os sistemas do organismo humano, mas com especial predileção pelo sistema cardiovascular, pela conseqüente perda de sobrevida e qualidade de vida para os portadores da patologia. **Objetivo:** Descrever o perfil cardiovascular de pacientes portadores de acromegalia matriculados no Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA). **Casuística e Métodos:** Trata-se de uma série de casos, descritiva correlacional, em que foram avaliados 37 pacientes portadores de acromegalia, cadastrados no CEDEBA, tendo sido realizados ecocardiograma transtorácico e duplex scan de carótidas, além de coletadas informações sociodemográficas e clínicas nos prontuários desses pacientes. Esses dados foram analisados e cruzados por meio do software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL,EUA), versão 14.0 *for Windows*. **Resultados e Conclusão:** Constatou-se que há um provável subdiagnóstico importante da patologia na Bahia e uma prevalência muito elevada de alterações clínicas e cardiovasculares na amostra estudada que pode ser atribuída ao controle hormonal inadequado de maior parte dos pacientes com a mensuração de IGF-1 no prontuário, refletindo a carência no fornecimento regular dos medicamentos para a patologia. Acromegálicos com diabetes apresentam maior prevalência de dilatação do ventrículo esquerdo, podendo representar pior prognóstico cardiovascular.

**Palavras-chave:** Acromegalia. Risco cardíaco na acromegalia. Echocardiograma na acromegalia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acromegaly is a rare endocrinological disorder characterized by increased circulating GH (growth hormone) and IGF-1 (insulin-like growth factor) dosage, with consequences in virtually all systems of the human body but with special predilection to the cardiovascular system and consequent loss of survival and quality of life for those with pathology. **Objective:** To describe the cardiovascular profile of patients with acromegaly enrolled in CEDEBA (Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia). **Methods:** This was a series cases, descriptive, correlational study in which 37 patients with acromegaly from CEDEBA were transthoracic echocardiography and carotid duplex scanning performed, as well as sociodemographic and clinical information in the medical records of these patients. These data were analyzed and cross-checked through the software Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), version 14.0 for Windows. **Results and Conclusions:** It was found that there is a probable underdiagnosis of the pathology in Bahia and a very high prevalence of clinical and cardiovascular changes in the sample studied. This can be attributed to the inadequate hormonal control of most patients with IGF-1 measurement in the medical record, reflecting the lack of regular supply of drugs for the pathology. Acromegalic patients with diabetes have a higher prevalence of left ventricular dilation, which may represent a worse cardiovascular prognosis.

**Keywords:** Acromegaly. Cardiac risk in acromegaly. Echocardiogram in acromegaly.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características gerais dos 37 pacientes portadores de acromegalia estudados e atendidos pelo CEDEBA, de 2015 a 2016. Salvador, Ba.....	22
<b>Tabela 2</b> - Tipos de tratamento realizados pelos 37 pacientes portadores de acromegalia atendidos pelo CEDEBA de 2015 a 2016. Salvador, Ba.....	23
<b>Tabela 3</b> - Tipos de alterações clínicas e comorbidades no grupo de 37 pacientes portadores de acromegalia, atendidos pelo CEDEBA de 2015 a 2016. Salvador, Ba. ....	23
<b>Tabela 4</b> - Alteração dos parâmetros ecocardiográficos em 37 pacientes portadores de acromegalia de 2015 a 2016. Salvador, Ba.....	24
<b>Tabela 5</b> - Correlação entre variáveis clínicas e demográficas com a presença de eco alterado .....	25
<b>Tabela 6</b> - Comparação entre portadores de diabetes ou não, de alteração dos parâmetros ecocardiográficos, de carótidas e controle hormonal em pacientes portadores de acromegalia do grupo, atendidos pelo CEDEBA, de 2015 a 2016. Salvador, Ba. ....	26
<b>Tabela 7</b> - Comparação entre portadores de hipertensão arterial ou não, de alteração dos parâmetros ecocardiográficos, de carótidas e controle hormonal em pacientes portadores de acromegalia do grupo estudado, atendidos pelo CEDEBA de 2015 a 2016. Salvador, Ba.....	26

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	10
<b>3 OBJETIVO DO ESTUDO</b> .....	16
<b>4 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	17
<b>5 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	21
<b>6 RESULTADOS</b> .....	22
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	27
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	33
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	34
<b>ANEXOS</b> .....	37

## 1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma desordem endocrinológica caracterizada pela secreção excessiva de hormônio de crescimento (GH) e do fator de crescimento insulina-símile (IGF-1), geralmente após a fusão das epífises ósseas, designada gigantismo, quando ocorre antes da maturação dos ossos longos<sup>(1)</sup>. Trata-se de uma doença insidiosa, desfigurante<sup>(2,3)</sup>, ocasionada por hiperprodução de um adenoma hipofisário secretor de GH ou, em torno de 5% dos casos, por produção de tecidos extra-hipofisários, ou ainda pelo aumento de secreção do hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH) e, por conseguinte, de GH e IGF -1.

É descrita como uma patologia de igual frequência em homens e mulheres, podendo acontecer em qualquer idade, todavia mais comumente na quarta e quinta décadas de vida. Apresenta ocorrência rara, sendo observada uma prevalência de 38-69 casos por milhão, no Reino Unido e na Europa, com a incidência aproximada de 3-4 casos por milhão de pessoas<sup>(4,5)</sup>. Não há dados de incidência e prevalência na América Latina<sup>(6)</sup>. Dada a sua evolução insidiosa, a acromegalia demora, em média, 10 anos para ser diagnosticada.

As manifestações clínicas decorrem do excesso de hormônio de crescimento e fator de crescimento insulina-símile circulantes no organismo, este produzido pelo fígado em resposta ao estímulo do GH. Há promoção de crescimento somático linear, ocasionando aumento osteomuscular mais evidente em extremidades (pés, mãos, lábios), alterações cutâneas, modificações fisionômicas e musculoesqueléticas, complicações metabólicas (cardiovasculares, respiratórias e endócrinas), além de sintomas que podem surgir por compressão direta de estruturas cerebrais pelo tumor hipofisário. Os portadores de acromegalia apresentam taxa de mortalidade aumentada em 1,2 a 3,5 vezes quando comparados com a população geral de idade equivalente, sendo as causas cardiovasculares destacadas nessa estatística<sup>(3)</sup>.

Essas manifestações cardiovasculares relacionadas à acromegalia são descritas como o principal determinante de elevação da mortalidade desses pacientes, o retardo ou a dificuldade de acesso ao tratamento adequado que contribuem para o aumento e a progressão dessas complicações. O conhecimento da forma como esses pacientes vêm sendo tratados e acompanhados, se forem atingidas as metas de controle adequadas e desejadas, pode contribuir para o melhor entendimento dessa doença e, principalmente, para o planejamento de ações

preventivas e terapêuticas. O excesso de GH e IGF-1 atua diretamente no miocárdio, com hipertrofia e fibrose intersticial e, indiretamente, por meio de elevação dos níveis tensionais e piora metabólica, com hiperglicemia e dislipidemia <sup>(7)</sup>.

No estado da Bahia, o atendimento aos pacientes portadores de acromegalia, onde são distribuídas as medicações destinadas ao controle da doença, está centralizado no Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia (CEDEBA) como pode ser verificado no documento “Fluxo de acesso Acromegalia”, disponível no site do governo estadual<sup>(8)</sup>, porém, apesar da existência do Ambulatório de acromegalia no CEDEBA, não há uma descrição de status clínico e cardiovascular desses pacientes. Ademais, embora amplamente divulgadas na imprensa leiga as dificuldades encontradas pelos pacientes para acesso ao tratamento específico, não existe dados científicos publicados apontando para essa questão.

Ao focar o estudo no estado da Bahia pretendeu-se colaborar na elaboração do diagnóstico de saúde e carências dessa população, por meio da análise de prevalência de patologias associadas e alterações estruturais cardíacas, em especial já sofridas, promovendo, dessa maneira, informações para um melhor planejamento de ações de saúde e consequente melhoria de sua sobrevivência e qualidade de vida. Os resultados obtidos neste estudo podem contribuir para o entendimento dessa doença e suas complicações em outras regiões que podem enfrentar dificuldades semelhantes.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A acromegalia é uma patologia de ocorrência incomum, provocando grande estigma aos seus portadores, além de mortalidade aumentada em relação à população geral. Em 95% dos casos, a patologia é oriunda de um adenoma hipofisário produtor de GH e resulta num importante aumento de IGF-1 circulante no organismo<sup>(3,9)</sup>. Há, entretanto, relato de casos consequentes à produção exógena do hormônio em síndromes paraneoplásicas, além de ocorrência ligada também a aumento de GHRH. Estima-se uma prevalência de 40 a 70 casos por milhão de habitantes<sup>(10)</sup>, caracterizando uma patologia de raro acontecimento, porém com consequências deletárias de forte impacto em seus portadores. É descrito risco de mortalidade aumentado de até quatro vezes em relação à população geral equivalente<sup>(11)</sup>. Não foram encontrados levantamentos epidemiológicos no Brasil.

A ocorrência da patologia é semelhante em ambos os sexos, com incidência aproximada de três casos por milhão em estudos europeus<sup>(2, 3)</sup>, e o diagnóstico geralmente é realizado entre a quinta e a sétima década de vida, com um atraso médio de sete a dez anos. Não há relato de predileção por raça/etnia na literatura. Os pacientes mais jovens tendem a apresentar doença mais agressiva devido ao crescimento mais rápido do adenoma<sup>(9)</sup>.

O diagnóstico da acromegalia envolve suspeita clínica, parâmetros laboratoriais e posterior realização de exames de imagem da sela túrcica. Entre os achados clínicos que caracterizam a doença, temos a fácies acromegálica (protrusão da frente, acentuação dos malaras, aumento do nariz e dos lábios, acentuação dos sulcos nasolabiais e prognatismo), aumento de extremidades (dedos em "salsicha", aumento do número do calçado), hiperidrose, artralgia, síndrome do túnel do carpo, miopatia, apneia do sono (roncos noturnos e sonolência diurna), hipertensão arterial sistêmica, alterações do metabolismo glicêmico (resistência insulínica, intolerância à glicose e diabetes *melitus*), visceromegalias (especialmente bócio) e papilomas cutâneos (*skin tags*), sendo, os últimos, importantes marcadores da presença de pólipos colônicos, além de sintomas do efeito direto de crescimento tumoral: alterações visuais, enxaqueca, hipopituitarismo, hidrocefalia, entre outros<sup>(12)</sup>. Em pacientes jovens, quando a doença ocorre antes do fechamento das cartilagens epifisárias, há crescimento estatural e ocorre o chamado gigantismo. Em acromegálicos encontramos, ainda, uma maior ocorrência de neoplasias intestinais, em especial de cólon<sup>(5)</sup>. A lentidão no desenvolvimento de sintomas e alterações clínicas do paciente contribuem para o atraso diagnóstico.

Após a suspeição da patologia, realiza-se a dosagem de GH e IGF-1. Níveis de GH < 0,4 ng/mL e IGF-1 normais excluem acromegalia, GH > 0,4ng/ml e/ou IGF-1 muito elevados podem confirmar o diagnóstico sem TOTG (teste oral de tolerância à glicose) e, nos casos que não se enquadram no citado, realizar-se-á o TOTG a fim de confirmar o diagnóstico. Realizada a confirmação laboratorial, procede-se ao exame de imagem, tendo preferência pela ressonância magnética para a identificação e caracterização do adenoma hipofisário.

Diversos estudos tentam explicar a mortalidade aumentada dos pacientes acromegálicos, a qual muito se atribui a um maior risco e maiores complicações cardiovasculares dos pacientes<sup>(13,14)</sup>, embora também haja uma incidência aumentada de neoplasias do trato gastrointestinal, fatores relativos ao crescimento tumoral intracerebral, além de alterações metabólicas como diabetes *mellitus* e sua conseqüente morbidade.

Há controvérsia, entretanto, na maneira como a acromegalia aumenta a morbimortalidade cardiovascular. O conhecimento científico atribui aos efeitos diretos do GH e, em especial do IGF-1, na musculatura cardíaca e no sistema vascular. Pensava-se em aterosclerose intensificada como o principal mecanismo de morbimortalidade, entretanto, um estudo *post mortem* revelou doença arterial coronariana em apenas 11% dos pacientes que faleceram de causas relacionadas à acromegalia. A angiografia mostra a presença tanto de artérias normais como de coronárias dilatadas, na maioria dos casos. A cintilografia de perfusão miocárdica com estresse é positiva em menos de 25% dos pacientes<sup>(15)</sup>. Por outro lado, é descrito um aumento de aterosclerose nos indivíduos com deficiência de GH e melhora do lipidograma, além de marcadores de risco cardiovascular (PCR -proteína C reativa- e homocisteína) após a reposição de GH. Nesse contexto, a hipótese de aterosclerose acelerada torna-se menos provável como fator determinante para essa morbimortalidade cardiovascular aumentada. No entanto, há elevação de outros fatores que são considerados indicadores de maior risco aterosclerótico, tais como hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes *mellitus* e dislipidemia, fortalecendo a hipótese de maior risco coronariano desses pacientes<sup>(13,16)</sup>.

Alimentando a celeuma da aterosclerose acelerada em pacientes acromegálicos, citamos o estudo de Akutsu, Kreutzer e Wameier, 2010<sup>(17)</sup>, em que foram avaliados fatores de risco coronarianos clássicos (diabetes, dislipidemias...) e escore de cálcio dos pacientes, não observando diferença estatística para o grupo-controle, apresentando o grupo dos acromegálicos, inclusive escore de cálcio inferior nos dois momentos de avaliação do estudo.

É importante lembrar que o escore de cálcio é um conhecido preditor de risco cardiovascular por aterosclerose.

Outros marcadores de risco coronariano também têm sido avaliados, Colao e Spiezia demonstraram em estudo de 2001<sup>(15)</sup> um aumento da espessura média intimal das artérias carótidas comuns e do pico de pressão sistólica em 30 pacientes com acromegalia ativa comparados a 15 pacientes com doença controlada e 15 controles sem a patologia. Não houve diferença estatística em relação à existência de placas ateroscleróticas.

Otsuki, Kasayama e outros<sup>(18)</sup> demonstraram, ainda, que não há diferença estatística quanto à aterosclerose carotídea entre pacientes acromegálicos e não acromegálicos com os mesmos fatores de risco cardiovasculares, tendo sido encontrada, inclusive, uma média menor da espessura intimal nas carótidas dos acromegálicos com altos valores IGF-1, mas com níveis de pressão arterial mais baixos. São necessários mais estudos com casuística maior e acompanhamento de pacientes

Avaliando outros marcadores recentemente utilizados para estratificação de risco aterosclerótico, alguns estudos têm demonstrado menores valores de Proteína C Reativa (PCR) ultrasensível em portadores de acromegalia ativa comparando-se a pacientes com doença controlada e indivíduos controles sem a patologia<sup>(19)</sup>. Na atualidade, apesar da inespecificidade da PCR como marcador inflamatório, ela tem sido utilizada para estimar risco coronariano, considerando o caráter inflamatório da doença aterosclerótica. Nesse estudo, entretanto, a despeito de outros aspectos classicamente relacionados a maior risco coronariano, tais como os níveis de glicemia, colesterol LDL (Low- Density Lipoprotein), triglicerídeos e fibrinogênio, que estiveram aumentados nos pacientes com doença ativa em relação àqueles com patologia tratada e aos indivíduos sem acromegalia, paradoxalmente, os níveis de PCR foram menores nos indivíduos com acromegalia em comparação àqueles tratados e aos controles sadios.

Outro marcador tradicionalmente utilizado para estimar lesão cardíaca também tem achados controversos na literatura. Masahiro e Makoto<sup>(20)</sup> demonstraram uma relação inversa entre os níveis de IGF 1 e do BNP (Peptídeo Natriurético Cerebral) em pacientes acromegálicos tratados cirurgicamente. Citaram, ainda, outros estudos realizados que sugerem um efeito protetor do IGF-1 no músculo cardíaco. Entretanto, acredita-se que esses níveis podem estar alterados dependendo da fase de lesão miocárdica em que se encontram os pacientes. No trabalho desses

autores, todos os pacientes ainda apresentavam estrutura cardíaca normal, podendo estar ainda na 1ª fase da cardiopatia acromegálica.

Esses achados de PCR e BNP remetem questionamentos sobre a maneira de a hipersecreção de GH e IGF-1 causar lesão cardíaca e sobre a validação desses exames na predição e no acompanhamento de risco cardiovascular nessa população. Há necessidade de maior esclarecimento sobre o assunto

Nota-se, ainda, aumento de hipertrofia do ventrículo esquerdo sem concomitância de hipertensão e presença de alterações no sistema de condução e arritmias, sugerindo, cada vez mais, o efeito direto do GH e IGF-1 na miopatia cardíaca. Sacca e colaboradores foram os que primeiro descreveram a miocardiopatia acromegálica como entidade clínica isolada, considerando três fases: precoce, típica de pacientes jovens e de curta duração, caracterizada por frequência cardíaca elevada e aumento do débito sistólico; intermediária, identificada por hipertrofia cardíaca e disfunção diastólica; tardia, com diminuição da função sistólica e resultando em insuficiência cardíaca congestiva<sup>(7)</sup>.

A avaliação histológica do tecido cardíaco revela que há um aumento do tamanho do miócito sem aumento do número de células. Presença de fibrose intersticial e infiltração por uma variedade de células inflamatórias, incluindo células mononucleares, compatível com miocardite. A ausência de necrose celular na presença de reação inflamatória questiona se parte desses achados pode ser oriunda de morte programada (apoptose) pelo IGF-1<sup>(21)</sup>.

Esses achados corroboram cada vez mais o efeito direto dos hormônios, em especial o IGF-1, na morbidade e nas alterações cardiovasculares. Considerando todas as consequências deletérias desses níveis aumentados de hormônios, afetando qualidade de vida, autoestima e longevidade dos acometidos, é de grande importância um controle efetivo da patologia.

O tratamento da acromegalia pode envolver procedimentos cirúrgicos, radioterapia e terapia medicamentosa. O CEDEBA segue as orientações do Protocolo Clínico Brasileiro, baseado em buscas de dados na base do Medline (última pesquisa em 29/10/2012), Embase e Cochrane (três revisões sistemáticas realizadas em 04/05/2011).

Nesse protocolo<sup>(22-24)</sup>, considera-se, sempre que possível, o tratamento cirúrgico como a primeira escolha. A remoção completa do tumor produtor de GH resulta em resolução

bioquímica e melhora das alterações clínicas. Em pacientes com microadenomas, a taxa de sucesso (normalização de IGF-1) descrita na literatura é de 75%-95%; em pacientes com macroadenomas não invasivos, a taxa é de 40%-68%, no Brasil, entretanto, os resultados de sucesso em três estudos publicados foram de 16%, 35,5% e 70,7%. Em tumores com maior invasão, há baixa probabilidade de cura, mas beneficia terapias adjuvantes.

A radioterapia é reservada para pacientes que não atingiram o controle da doença após os tratamentos cirúrgico e medicamentoso. O controle da doença com radioterapia, definido pela normalização de GH e IGF-1, ocorre em 50-60% dos pacientes em 5 a 10 anos e, em 65%-87% dos pacientes, em 15 anos, demonstrando a dependência do tempo para efeito completo da radiação. Já o controle do crescimento tumoral ocorre em 90-100% dos casos logo após o tratamento<sup>(22-24)</sup>.

O tratamento medicamentoso considera a utilização de análogos de somatostatina (octreotide ou lanreotide) e/ou agonistas dopaminérgicos (cabergolina). O protocolo considera essas terapias como alternativa para casos não operáveis ou sem remissão dos níveis hormonais após o procedimento. A cabergolina, está indicada somente se houver falha após o uso dos análogos de somatostina<sup>(22-24)</sup>.

Os análogos de somatostatina diminuem a secreção de GH e a proliferação de somatotrofos. No Brasil, usa-se, essencialmente, as formas de longa duração, estando aquelas de curta duração reservadas para avaliar a tolerabilidade. Existem a octreotida LAR (long acting release) e a lanreotide autogel, ambas com aplicação mensal. Em nosso estudo no CEDEBA, faz-se uso do lanreotide<sup>(22-24)</sup>.

Conforme já mencionado, o protocolo brasileiro para tratamento da acromegalia opta primariamente por cirurgia (ressecção transesfenoidal, de preferência), sendo utilizados fármacos quando não é alcançado o sucesso desejado, ou ainda, a associação de radioterapia como terceira linha, nos casos refratários às terapias anteriores ou em tumores de comportamento mais agressivo e invasivo. Há poucos estudos comparando o tratamento farmacológico primário com o tratamento cirúrgico isolado e o de melhor desenho é um ensaio clínico randomizado que envolveu 104 paciente e demonstrou que, considerando o sucesso total (pacientes controlados e não apenas os que responderam às terapias), o procedimento cirúrgico

teve melhor resultado após seis meses<sup>(25)</sup>. Evidências mostraram ainda não haver benefício do tratamento anterior à cirurgia com análogos de somatostatina<sup>(26,27)</sup>.

O Centro de Referência Estadual para Assistência ao Diabetes e Endocrinologia (CEDEBA) é uma unidade de referência de média complexidade para assistência especializada aos portadores de diabetes e outras endocrinopatias. Foi inaugurado em 24 de março de 1994, funcionando, inicialmente, anexo ao Hospital Central Roberto Santos (HGRS). Em 16 de junho de 1997, teve sua primeira sede própria, na rua Conselheiro Pedro Luís, no Rio Vermelho. Em virtude da crescente demanda de serviços, tornou-se necessária a ampliação da área física, passando a ser sediado, a partir de junho de 2002, no 3º andar do Centro de Atenção à Saúde, Professor José Maria de Magalhães Netto (CAS) da SESAB.

Esse Centro de Referência é responsável pelo acompanhamento e pela distribuição de medicamentos para boa parte dos pacientes acromegálicos da Bahia. Nele encontramos um ambulatório regular para essa endocrinopatia, contando com dois médicos endocrinologistas, um psicólogo, um assistente social e cinco médicos residentes da especialidade endocrinologia, havendo acesso a interconsultas com as especialidades cardiologia, nefrologia e odontologia.

É realizado um total de 15 consultas médicas semanais, avaliações psicológicas, além de reuniões de grupo.

Há um total de 88 pacientes portadores de acromegalia cadastrados que têm relação com o CEDEBA, seja apenas recebendo medicação, participando de encontros ou vindo em acompanhamento regular. São 64 tão somente recebendo as medicações dispensadas pelo estado e 49 recebem e vêm regularmente para acompanhamento no ambulatório de acromegalia, segundo dados fornecidos por profissionais do serviço.

### **3 OBJETIVO DO ESTUDO**

Descrever o perfil cardiovascular de pacientes portadores de acromegalia acompanhados no Centro de Referência da Bahia – CEDEBA.

#### 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo, série de casos, realizado a partir da avaliação de amostra de conveniência de pacientes com diagnóstico de acromegalia cadastrados no CEDEBA. Esse Centro de Referência presta atendimento médico especializado, além de outros serviços como terapia psicológica, aconselhamento nutricional e dispensação de medicamentos fornecidos pelo governo. Muitos desses pacientes são acompanhados por médicos particulares ou vivem em outros municípios da Bahia, vindo ao serviço CEDEBA apenas para receber medicações. Este trabalho foi desenvolvido na cidade de Salvador, com coleta de dados e avaliações médicas no período de 2015 e 2016.

Critérios de inclusão:

- ➔ Pacientes inscritos no Centro de Referência com diagnóstico de acromegalia confirmada por manifestações clínicas e comprovação laboratorial de excesso hormonal (elevação de IGF1 e GH), além de exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) identificando massa em sela túrcica, embora até 5% dos casos podem apresentar produção hormonal por tecidos extra-hipofisários<sup>(22,23)</sup>. Foram incluídos pacientes com idade acima de 18 anos, examinados pelo pesquisador.

Critérios de não inclusão:

- ➔ Pacientes com diagnóstico de acromegalia que não concordaram em participar do estudo, presença de outra patologia que pudesse causar alterações clínicas e laboratoriais confundidoras com o diagnóstico de acromegalia.

Os pacientes foram convidados a participar de mutirões de atendimento realizados em 2015, em ambulatório cedido pelas Obras Sociais Irmã Dulce e, em 2016, no ambulatório de especialidades da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Foram realizados exames cardiológicos de imagem por um único profissional, além do preenchimento de um questionário sobre características clínicas e sociodemográficas. Uma minoria de pacientes que não participaram dos mutirões foi avaliada em quatro visitas ao ambulatório de acromegalia do CEDEBA, as últimas de novembro a 2015 e março de 2016. Informações complementares foram obtidas a partir de pesquisa em prontuário.

Com o intuito de caracterizar o perfil cardiovascular de nossa população, foram coletadas e analisadas características sociodemográficas, clínicas e dos exames de imagem cardiovascular desses pacientes.

Entre as variáveis sociodemográficas, descreveu-se: faixa etária, sexo, etnia, procedência, escolaridade, tempo de diagnóstico e acompanhamento no CEDEBA. Essas variáveis foram categorizadas e tabuladas em software para facilitar sua descrição e análise.

Entre as variáveis clínicas nesses pacientes, destacam-se: tipo de tratamento a que foram submetidos, cirurgia, radioterapia e/ou farmacológico; prevalência de gigantismo, diabetes *mellitus*, doenças da tireoide, dor articular, sudorese excessiva, alterações faciais e visuais.

Realizou-se avaliação morfológica cardíaca através de ecocardiografia transtorácica e predição de aterosclerose por meio do duplex scan das artérias carótidas e vertebrais dos pacientes.

Os exames imagiológicos foram realizados com aparelho de ultrassonografia da marca GE Healthcare, Vivid E -2013- com softwares cardiológico e vascular, sendo utilizados os parâmetros ecocardiográficos do Guideline da ASE (American Society of Echocardiography): Recommendations for Cardiac Chambers Quantification by Echocardiography in adults –JASE – Jan 2015<sup>(28)</sup>. São realizadas, portanto, mensurações das dimensões e espessuras cavitárias, motilidade e morfologia de paredes ventriculares, funcionalidade e morfologia valvares, além das funções diastólicas e sistólicas ventriculares. As dimensões cardíacas são indexadas à estrutura corpórea dos indivíduos, definindo, dessa maneira, presença e graus de anormalidades.

Entre as variáveis ecocardiográficas, foram registradas: presença de dilatação do ventrículo esquerdo, intensidade de dilatação, presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo, intensidade de hipertrofia, fração de ejeção do ventrículo esquerdo alterada, função diastólica do ventrículo esquerdo alterada, dilatação atrial esquerda, alterações em câmaras direitas, alterações valvares e espessura médio-intimal carotídea alterada.

Adotou-se como dentro da normalidade o tamanho atrial até 40mm para homens e 38mm para mulheres, sendo consideradas dilatações atriais leve, moderada e, importante, os valores, em

milímetros e mensurados em modo M ou bidimensional: leve 41-46 homens e 39-42 mulheres, moderado 47-52 homens e 43-46 mulheres e, importante, maior que 53 homens e 47 mulheres.

As dimensões do ventrículo esquerdo são consideradas normais quando, no homem, o diâmetro diastólico da cavidade chega a 59mm e, na mulher, até 53mm, dilatação leve 60-63 no homem e 54-57 na mulher, dilatação moderada 64-68mm no homem e 58-61mm na mulher e dilatação importante temos: > 69mm no homem e > 62mm na mulher<sup>(28)</sup>.

Considerou-se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal: > 52% para homens e 54% para mulheres, disfunção leve quando fração de ejeção está de 40 a 52-54%, moderada de 30 a 40% e, disfunção grave, quando abaixo de 30% <sup>(28)</sup>.

Utilizou-se o método Teicholz para a definição da fração de ejeção, realizando sua aplicação em modo M e, nos casos com janela acústica limitada, foram realizadas medidas cardíacas em modo bidimensional. Os exames com alteração de motilidade do ventrículo foram confirmados com o método Simpson para mensuração de função sistólica.

Para a realização do duplex-scan de carótidas e vertebrais foi utilizada, sistematicamente, a mensuração da Espessura Médio-Intimal da carótida comum, além da pesquisa de lesões ateroscleróticas. Utilizou-se as classificações quantitativa de Geroulakos (Geroulakos et al. *JVasc Surg* 1994; 20:263-266) e qualitativa de Bluth( Bluth EI *Semin Ultrasound CT MR* 1997; 18:57-65) para as placas carotídeas. O grau de estenose e repercussão hemodinâmica das placas foram avaliados através dos resultados da Society Radiologists in Ultrasound Consensus Conference sobre o diagnóstico de estenose da artéria carótida interna, baseado no estudo NASCET. A medida da espessura médio-intimal seguiu a recomendação do guideline da ASE 2008, sendo aferida no fim da diástole, na parede mais distante da artéria carótida comum, empregando a ecografia modo B, sendo os resultados tabulados em intervalos de 25% das curvas de percentil (para o sexo, faixa etária e grupo racial) e o risco associado<sup>(29)</sup>.

Para elaboração do banco de dados e da análise descritiva, foi utilizado o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), versão 14.0 *for Windows*. Os resultados foram apresentados por meio de tabelas, gráficos e as variáveis categóricas expressas em frequências e percentuais – n (%). As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão e aquelas com distribuição não normal, em mediana e

intervalo interquartil. A normalidade das variáveis numéricas foi verificada através da estatística descritiva, análise gráfica e do teste Shapiro-wilk.

Após coleta dos dados de prontuário e dos exames realizados de ecocardiografia transtorácica e dúplex-scan de carótidas e vertebrais, estes resultados foram tabulados em programa estatístico, após serem devidamente categorizados, e se correlacionaram as prevalências de alterações clínicas (presença de Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial, gigantismo, alterações visuais..) entre si e com os resultados dos exames cardiológicos e laboratoriais encontrados.

Para a associação das alterações cardiovasculares com a alteração clínica (gigantismo, doença da tireoide, alteração visual, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e patologias da tireoide ) foi utilizado o teste Qui-quadrado. Será descrita, no tópico de resultados, a análise feita em cada tabela. Para todas as associações, foi considerado um nível de significância de  $p < 0,05$ .

## **5 ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e contou com anuência do Ambulatório de Doenças Raras/Acromegalia do CEDEBA. Contou, ainda, com um termo de consentimento assinado pelos pacientes que concordaram em fazer parte deste trabalho.

O projeto encontra-se cadastrado na Plataforma Brasil com o número CAAE 49001115.1.0000.5544.

## 6 RESULTADOS

Entre os 93 pacientes cadastrados para acesso ao medicamento específico de controle da acromegalia, o montante de 37 (39,8%) pacientes compareceu para realização de exames pelo pesquisador principal, nos dois mutirões e no CEDEBA, constituindo-se no grupo estudado, dos quais, seis (16,2%) indivíduos eram do sexo masculino e 31 (83,8%) do feminino. A idade variou de 27 a 72 anos, a média de idade no grupo geral foi de 48,78 ( $\pm 12,614$ ). A média de idade entre homens foi de 44,5 ( $\pm 10,075$ ) e, nas mulheres, de 49,61 ( $\pm 13,025$ ). As demais características gerais dos pacientes estudados são apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Características gerais dos 37 pacientes portadores de acromegalia estudados e atendidos pelo CEDEBA, de 2015 a 2016. Salvador, Ba.

<b>Variáveis</b>	37(100%)
<b>Sexo</b>	
Feminino	31 (83,8)
Masculino	6 (16,2)
<b>Cor da pele</b>	
Branco	2 (5,4)
Pardo	22 (59,5)
Negro	13 (35,1)
<b>Procedência</b>	
Salvador	12 (33,3)
Região Metropolitana	2 (5,6)
Interior da Bahia	21 (58,3)
Outro estado	1 (2,8)
<b>Grau de Instrução</b>	
Não alfabetizado	2 (5,4)
Até o primeiro grau	14 (37,8)
Até o segundo grau	16 (43,2)
Até o terceiro grau	5 (13,5)
<b>Tempo de diagnóstico</b>	
Até 1 ano	6 (16,2)
Até 5 anos	9 (24,4)
5 a 10 anos	8 (21,6)
10 a 15 anos	5 (13,5)
15 a 20 anos	4 (10,8)
Mais de 20 anos	5 (13,5)

Com relação ao tipo de tratamento realizado pelos pacientes estudados, foi observado que ocorreu somação de estratégias terapêuticas, como pode ser verificado na Tabela 2.

**Tabela 2** - Tipos de tratamento realizados pelos 37 pacientes portadores de acromegalia atendidos pelo CEDEBA de 2015 a 2016. Salvador, Ba.

<b>Tipo de Tratamento</b>	<b>37 (100%)</b>
Farmacológico	34 (91,9)
Radioterapia	4 (11,4)
Cirurgia	25 (69,4)
Farmacológico + cirurgia	24 (64,8)
Farmacológico + cirurgia + radioterapia	4 (10,8)
Ausência de terapêutica	3 (8,1)

A Tabela 3 evidencia a prevalência de alterações clínicas e comorbidades nos pacientes do grupo estudado.

**Tabela 3** - Tipos de alterações clínicas e comorbidades no grupo de 37 pacientes portadores de acromegalia, atendidos pelo CEDEBA de 2015 a 2016. Salvador, Ba.

<b>Alterações</b>	<b>37 (100)</b>
Alterações faciais	34 (94,4)
Alterações visuais	17 (45,9)
Dor articular	34 (91,9)
Gigantismo	15 (40,5)
Crescimento de pés e mãos	33 (89,2)
Sudorese excessiva	28 (75,7)
Cardiopatía	2 (5,4)
Diabetes	16 (44,4)
HAS*	25 (69,4)
Doença da tireoide	18 (54,4)

\*HAS: hipertensão arterial sistêmica

Entre os pacientes estudados, 27 (73%) apresentaram o exame ecocardiográfico alterado. As alterações dos parâmetros ecocardiográficos estão descritas na Tabela 4.

**Tabela 4** - Alteração dos parâmetros ecocardiográficos em 37 pacientes portadores de acromegalia de 2015 a 2016, Salvador, Ba.

<b>Alterações</b>	<b>37 (100%)</b>
<b>Hipertrofia</b>	
Sim	15 (40,5)
<b>Intensidade hipertrofia</b>	
Leve	4 (26,7)
Moderado	6 (40,0)
Importante	5 (33,3)
<b>Índice de Massa g/m<sup>2</sup></b>	104 ±29,5
<b>Espessura</b>	
Concêntrica	9 (24,3)
Excêntrica	28 (75,7)
<b>Diam Diast Vent Esq alterado</b>	9 (24,3)
<b>Intensidade Dilatação Vent Esq</b>	
Leve	5 (50)
Moderado	3 (30)
Importante	2 (20)
<b>Átrio Esquerdo alterado</b>	19 (51,4)
<b>Intensidade Átrio Esquerdo alterado</b>	
Leve	11 (57,9)
Moderado	7 (36,8)
Importante	1 (5,3)
<b>Átrio Direito sem alteração</b>	37 (100)
<b>Ventrículo Direito sem alteração</b>	37 (100)
<b>FE alterado</b>	1 (2,7)
<b>FD alterado</b>	15 (41,7)
<b>Lesão Valvar</b>	13 (35,1)

O exame de carótidas estava alterado em sete (22,6%) dos pacientes. Cinco deles apresentavam placa em bulbo carotídeo sem repercussão hemodinâmica, um paciente com placa em carótida interna direita, também sem repercussão hemodinâmica e um com ateromatose leve difusa.

Realizada a correlação entre variáveis clínicas e demográficas com a presença de ecocardiograma alterado. Os dados são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5** - Correlação entre variáveis clínicas e demográficas com a presença de eco alterado

Variável	Eco alterado		Valor de P
	Presente	Ausente	
Sexo			
Feminino	21	10	0,127
Masculino	6	0	
Grau de instrução			0,749
Analfabeto	2	0	
Primeiro grau	10	4	
Segundo grau	12	4	
Terceiro grau	3	2	
Com terapêutica	25	9	0,624
Radioterapia	2	2	0,319
Cirurgia	16	9	<b>0,101</b>
Alterações faciais	24	10	0,516
Alterações visuais	12	21	<b>0,153</b>
Dor articular	24	10	0,266
Gigantismo	13	2	<b>0,120</b>
Crescimento de pés e mãos	23	10	0,266
Sudorese excessiva	21	7	0,463
Cardiopatía	3	0	0,376
Diabetes	12	4	0,519
Hipertensão arterial	22	3	<b>0,003</b>
Doenças da <u>tireóide</u>	13	5	0,512
<u>Ectasia</u> de aorta	5	0	<b>0,185</b>
Carótida alterada	7	0	<b>0,132</b>
Controle alterado	9	5	0,572

Realizada a comparação da frequência de alterações ecocardiográficas em pacientes com e sem diabetes, os resultados são apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6** - Comparação entre portadores de diabetes ou não, de alteração dos parâmetros ecocardiográficos, de carótidas e controle hormonal em pacientes portadores de acromegalia do grupo, atendidos pelo CEDEBA, de 2015 a 2016. Salvador, Ba.

<b>Alterações ecocardiográficas</b>	<b>Diabetes Mellitus</b>		<b>Valor de P</b>
	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	
*DDVE alterado	6(37,5)	2(10)	0,049
ECO alterado	12 (75)	14(70)	0,739
Presença de Hipertrofia	10(62,5)	5(25)	0,023
Aumento Átrio Esquerdo	10 (62,5)	8(40)	0,180
Aumento Átrio Direito	0	0	-
Fração de Ejeção alterada	1 (6,2)	0	0,257
Função Diastólica alterada	7(46,7)	8(40)	0,69
Carótida alterada	4 (28)	3(18,8)	0,526
Controle hormonal alterado	7 (70)	7(63,9)	0,757

\*DDVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

Realizada, ainda, uma comparação entre achados ecocardiográficos, alterações em carótidas e hormonais entre pacientes portadores ou não de hipertensão arterial. Os resultados constam na Tabela 7.

**Tabela 7** - Comparação entre portadores de hipertensão arterial ou não, de alteração dos parâmetros ecocardiográficos, de carótidas e controle hormonal em pacientes portadores de acromegalia do grupo estudado, atendidos pelo CEDEBA de 2015 a 2016. Salvador, Ba.

<b>rações ecocardiográficas</b>	<b>Hipertensão arterial</b>		<b>Valor de P</b>
	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	
*DDVE alterado	6(24)	2(18,2)	0,699
ECO alterado	22 (88)	4(36,4)	0,001
Presença de Hipertrofia	12(48)	3 (27,3)	0,245
Aumento Átrio Esquerdo	15 (60)	3 (27,3)	0,700
Aumento Átrio Direito	0	0	-
Fração de Ejeção alterada	1 (4)	0	0,501
Função Diastólica alterada	13(54,2)	2(18,2)	0,046
Carótida alterada	7(35)	0	0,033
Controle hormonal alterado	8 (66,7)	6(66,7)	1

\*DDVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

## 7 DISCUSSÃO

Observou-se que 95% da população assistida neste trabalho considera-se parda ou negra, o que suplanta a prevalência referida do estado da Bahia, segundo dados do IBGE 2010, que registram 76% da população baiana considerada como parda (59%) ou negra (17%). Há, portanto, aparente maior acometimento das populações baianas parda e negra, dada a maior incidência delas no estudo em relação ao geral da população do estado. Não há, na literatura, um estudo indicando maior predileção por determinada raça na incidência da acromegalia, mas referências<sup>(2,3)</sup> afirmam que a patologia apresenta igual acometimento em ambos os sexos e etnias. A população brasileira é extremamente miscigenada, o fenótipo de cor de pele e outros caracteres, dito raciais (cor dos olhos, aspecto de fâcies, tipo de cabelo), podem não corresponder ao genótipo de nossa população. Portanto, qualquer estudo que tente relacionar raça no Brasil, em especial no Nordeste, pode estar comprometido. Assim sendo, considerou-se esse achado casual, sabendo que a variável “cor da pele”, por ser autodefinida, tornou-se subjetiva sem representar, necessariamente, raça ou etnia.

Constatou-se preponderância do sexo feminino no grupo analisado, sendo mulheres, 80% dos pacientes. Não há, na literatura, estudos descrevendo maior predileção de acromegalia em determinado sexo. Adelman, 2013<sup>(9)</sup>, enfatiza uma distribuição semelhante da patologia em homens e mulheres e sua já conhecida ocorrência remota. Esse dado pode ser explicado pela maneira de coleta do trabalho (os indivíduos participantes foram avaliados em sua maior parte durante mutirões de saúde e mulheres são mais presentes nesses eventos). Há ainda o conhecido menor zelo da população masculina com seus cuidados de saúde, o homem comparece menos aos postos de saúde e consultórios médicos, além de ter menor adesão e persistência em tratamentos prolongados<sup>(30)</sup>. Não foi encontrada, na literatura, referência a diagnóstico tardio no sexo masculino, algo inteligível, pois a percepção das alterações clínicas em paciente masculino pode ser retardada pelas características antropológicas do gênero: é próprio da estrutura física do homem características como musculatura avantajada, ossos da face mais grosseiros<sup>(31)</sup>, extremidades maiores, podendo tornar mais tardio o vislumbre das alterações acromegálicas e, conseqüentemente, o diagnóstico patológico. O próprio banco de dados do CEDEBA apresenta uma prevalência aumentada de mulheres.

Quanto à procedência dos pacientes, há preponderância de pacientes provenientes do interior, em torno de 67% da amostra. Considerando, entretanto, a população total baiana e a população de Salvador, IBGE 2016: 15.000.000, a população baiana e 3.000.000 a população soteropolitana<sup>(31)</sup> e, inferindo não existir motivo para uma diferente prevalência da doença nessas populações, esse maior percentual relativo na capital baiana sugere o ainda mais penoso acesso à saúde e aos especialistas médicos sofrido pelos pacientes do interior. Pelos dados da literatura, encontra-se prevalência de 38-69 casos por milhão no Reino Unido e na Europa e uma incidência aproximada de 3-4 casos por milhão de pessoas<sup>(4,5)</sup>. Esperava-se, na Bahia, a existência de mais de 400 casos e o surgimento de, pelo menos, 40 novos casos por ano. Reitero a ausência de estatística de prevalência brasileira, entretanto, a discrepância encontrada certamente está relacionada a subdiagnóstico da doença.

Entre os dados demográficos, observamos que a maioria da amostra possui escolaridade de primeiro e segundo graus (80%), 14%, aproximadamente, tem nível superior e apenas dois indivíduos (5%) são analfabetos.

A maior parte dos pacientes estudados tem menos de 10 anos de diagnóstico (62%), havendo, entretanto, percentual não desprezível de pacientes com mais de 20 anos de acompanhamento da patologia (14%).

Quanto ao tratamento, em torno de 69% dos pacientes realizaram tratamento cirúrgico, quatro deles foram submetidos a radioterapia, e 32 vêm em uso de medicação específica para a acromegalia. Conforme o protocolo brasileiro<sup>(22,23)</sup>, o tratamento cirúrgico é a primeira escolha, considerando radioterapia e farmacoterapia como adjuvantes. Durante a realização deste trabalho, foi identificado em prontuário que, pelo menos, quatro pacientes não foram submetidos a procedimento invasivo ou por se tratar de microadenomas (dois indivíduos), ou por ingresso recente no programa e, portanto, ainda sem encaminhamento para a avaliação neurocirúrgica. Restou uma limitação quanto ao esclarecimento do motivo de nove pacientes, 24% da amostra, não terem realizado o tratamento padrão (cirurgia) e não se tem conhecimento se foi devido a contraindicação técnica, acesso dificultado ao procedimento, escolha do paciente ou outro motivo.

Entre as alterações clínicas pesquisadas, observou-se a alta prevalência de alterações faciais e articulares (mais de 90% dos pacientes pesquisados), além da alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica. No Brasil, a taxa de hipertensos é de 21% , sendo 22% em população de 30-59 anos e 44% em indivíduos de 60-64 anos<sup>(32)</sup>, com elevação progressiva na população mais idosa; a amostra estudada apresentou média de idade de  $48 \pm 12$  DP (desvio padrão) e prevalência de hipertensão de 67% , sugerindo impacto importante da disfunção hormonal nos níveis tensionais. Observa-se que, mesmo em faixa etária menor, os portadores de acromegalia apresentam incremento superior a 100% na prevalência de hipertensão.

O diabetes *mellitus* e as doenças da tireoide também têm sua prevalência aumentada de forma significativa, quando se constata que, aproximadamente, 44% dos pacientes são diabéticos, representando cerca de duas a três vezes a incidência do diabetes *mellitus* na população geral semelhante, algo em torno de 6-16%<sup>(33)</sup>. Esse achado ratifica a alta tendência à DM da população acromegálica.

Analisando os achados ecocardiográficos dos pacientes, nota-se que 73% dos pacientes apresentam anormalidades em seus exames. Nesse estudo, foram contabilizadas todas as alterações, desde dilatações importantes de câmaras até disfunções diastólicas iniciais do ventrículo esquerdo, perpassando por acometimento valvar. Ainda assim, trata-se de percentual elevado para essa população. Analisando as variáveis clínicas, apenas a presença de hipertensão arterial teve associação significativa com a presença de ecocardiograma alterado, em geral, entretanto, o tamanho amostral não tem poder de excluir, com segurança, variáveis com probabilidade igual ou inferior a 0,20. Dessa forma, há tendência de significância para as variáveis: realização de tratamento cirúrgico, presença de gigantismo e duplex-scan de carótidas alterado. Realizando, no entanto, regressão logística utilizando, no modelo, as variáveis com p igual ou menor a 0,20, a hipertensão foi o único fator independentemente associado a alterações ecocardiográficas ( $p=0,001$ ).

Avaliando especificamente as alterações estruturais cardíacas, notou-se que 40% da população estudada possui algum tipo de hipertrofia do miocárdio, seja ela excêntrica ou concêntrica, leve ou importante. Trata-se de percentual elevado e, mesmo considerando a alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica nesses pacientes, estudos mostram a prevalência de aproximadamente 20% de hipertrofia em pacientes hipertensos em geral, sem a acromegalia<sup>(21,34)</sup>. Pacientes acromegálicos, entretanto, apresentam prevalência variada de

hipertrofia ventricular, na literatura, sendo relatado de 25 a 100% e um estudo brasileiro demonstrou prevalência de 57,5%<sup>(35)</sup>. Nesse estudo, em particular, os fatores preditores de hipertrofia ventricular foram a presença de hipertensão e os níveis elevados de IGF 1. Outro estudo, que realiza uma revisão de 10 anos e avaliou 205 pacientes<sup>(25)</sup> apresenta como principal preditor de hipertrofia ventricular o tempo de duração da doença. Em nosso estudo, a presença de diabetes *mellitus* foi preditor de hipertrofia ventricular, não tendo sido observada essa relação com hipertensão ou tempo de doença conforme citados nos outros trabalhos.

Além disso, em 74% desses pacientes com hipertrofia, essa é moderada ou importante (utilizando o índice de massa, indexador padrão em ecocardiografia). Observou-se que nove pacientes (24% da amostra) apresentam dilatação, ou seja, aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, condição essa associada a mau prognóstico.

Apenas um paciente apresentou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, porém de grau moderado. Esse indivíduo apresentava ainda, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e doença da tireoide associada. Apresentava hipertrofia excêntrica importante, com dilatação do ventrículo. Trata-se de paciente feminina com apenas 39 anos de idade, não submetida a cirurgia ou radioterapia, em uso de lanreotide e com diagnóstico e acompanhamento de acromegalia há menos de cinco anos. Não foi descrito o motivo da não realização da cirurgia.

A dilatação do átrio esquerdo é uma das alterações mais presentes (51% da amostra), reenfatizando sua relação com disfunção diastólica e hipertensão arterial sistêmica. Não foram encontradas alterações nas câmaras cardíacas direitas (átrio e ventrículo) nesses pacientes.

Em relação à avaliação de aterosclerose carotídea, realizou-se o exame em 31 pacientes, 84% da amostra, e 23% deles apresentavam EMI (espessura médio-intimal) aumentada ou placas em vasos cervicais, percentual menor que o encontrado na literatura<sup>(36)</sup> para indivíduos não portadores de acromegalia. Essa menor prevalência também ocorreu no estudo de Otsuki, 2001<sup>(18)</sup>.

Constatou-se que 92% dos pacientes estudados estão recebendo ou já receberam algum tipo de terapêutica (CIRURGIA X RADIOTERAPIA X FARMACOLÓGICA), porém, três deles não recebem ou receberam nenhum tipo de tratamento, seja por ingresso recente no programa de acromegalia do CEDEBA ou por dificuldade de manter acompanhamento e ter acesso às

medicações. A maioria dos pacientes tem tratamento combinado, tendo sido submetidos à cirurgia, mas continuando a receber o análogo de somatostatina. A radioterapia teve que ser associada em quatro pacientes, os quais foram submetidos a terapia tripla (CIRURGIA+ RADIOTERAPIA + FARMACOLÓGICO).

Foram correlacionadas as alterações clínicas (gigantismo, hipertensão, tireoidopatias, alterações visuais e diabetes *mellitus*) com os achados do ecocardiograma e do duplex-scan de carótidas.

Os pacientes acromegálicos portadores de diabetes apresentaram prevalência aumentada, estatisticamente significativa, de dilatação e hipertrofia do ventrículo esquerdo em relação aos acromegálicos não diabéticos. Não houve diferença estatística nesses dois grupos, entretanto, quanto ao controle hormonal da doença (inferido pela manutenção de IGF-1 em valores normais para a idade). Não houve, ainda, alteração significativa na prevalência de ecocardiograma alterado, mas, entre eles, hipertrofia e dilatação do ventrículo esquerdo destacaram-se, podendo significar pior prognóstico para indivíduos com essa associação<sup>(37)</sup>. Faz-se necessário lembrar, no entanto, que se observou apenas a dosagem mais recente de IGF-1 desses pacientes, mas não toda a curva de acompanhamento, limitando, portanto, a extrapolação de controle ou descontrole da patologia com apenas uma mensuração do hormônio. Além disso, o pequeno número de indivíduos com dados de IGF-1 em prontuário pode limitar a força estatística do achado.

Entre os acromegálicos portadores de hipertensão, aproximadamente 70% da nossa população, a prevalência de ecocardiograma alterado é elevada e estatisticamente significativa, porém, o tipo de alteração do exame (dilatação, hipertrofia, aumento atrial) é equilibrada, sendo apenas disfunção diastólica do ventrículo esquerdo estatisticamente relevante e mais comum nesses pacientes. Os acromegálicos portadores de hipertensão também apresentaram uma maior prevalência, estatisticamente expressiva de aterosclerose carotídea.

Não houve significância estatística entre a variável clínica presença de patologia tireoidiana (compreendida principalmente por hipotireoidismo secundário ao crescimento tumoral ou tratamento cirúrgico) e as alterações cardíacas encontradas nos exames de imagem.

Em relação à avaliação do controle da atividade da patologia, foi analisada a dosagem de IGF-1 dos pacientes e comparada com os valores de referência para a idade, entretanto, obteve-se dados de apenas 60% dos pacientes (22 em 37), observando o controle adequado da doença em apenas sete pessoas, menos de 35% da amostra. Essa pequena taxa de controle reflete a dificuldade do CEDEBA em fornecer as medicações em determinados momentos, o estado, infelizmente, não consegue disponibilizar as drogas por alguns períodos e os últimos anos têm sido de dificuldades. Não houve correlação estatisticamente significativa entre o controle laboratorial da acromegalia e a ocorrência de alterações clínicas (diabetes, hipertensão, gigantismo, patologia visual e tireoidiana), algo discrepante em relação ao encontrado na literatura. Resta lembrar que foi observada apenas uma dosagem de IGF-1, sem um histórico de valores anteriores, além do pequeno número da amostra.

Durante a realização das coletas, foram encontradas limitações importantes, tais como prontuários incompletos, pobreza em descrição de características e exames, perda de seguimento, entre outras, dificultando o esclarecimento de condutas e a realização de análise adicionais.

## 8 CONCLUSÃO

Foi observada maior frequência de hipertensão arterial nos pacientes acromegálicos em relação à população geral. Diabetes *mellitus* e patologias tireoidianas também apresentaram prevalência muito aumentada em relação à população geral. Constatou-se altos índices de alterações ecocardiográficas, desde alterações com menor impacto e já muito prevalentes em pacientes hipertensos, tal qual a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo tipo 1, até alterações com maior impacto como hipertrofia e dilatação do ventrículo esquerdo. Nota-se alta prevalência de hipertrofia ventricular em relação à população geral e, em sua maioria, hipertrofia de intensidade moderada a importante. No grupo estudado, os pacientes portadores de diabetes apresentaram aumento na frequência de hipertrofia e dilatação do ventrículo esquerdo, quando comparados com pacientes não diabéticos, achados que podem representar pior prognóstico cardiovascular. Não houve aumento da prevalência de aterosclerose carotídea em relação ao encontrado na população geral.

## REFERÊNCIAS

1. Arikan S, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in newly diagnosed acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2010 sep; 33(8):571-5.
2. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 119, n. 11, p. 3189–202, 2009.
3. Melmed S, et al. Diagnóstico e tratamento da acromegalia. In: Vilar L et al. (editores). *Endocrinologia Clínica (4a Ed.)*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2009. p. 61-86.
4. Lugo G, et al. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *International Journal of Endocrinology*, doi:10.1155/2012/540398, p. 1–10, 2012.
5. Jenkins P, et al. Colorectal neoplasia in acromegaly in gut. 1999 May; 44(5): 585–587.
6. Bronstein M, et al. A practical approach to acromegaly management in Latin America. *Pituitary*, v. 17 Suppl 1, p. S30–5, 2014.
7. Fedrizzi D, et al. Distúrbios cardiovasculares na acromegalia, *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52/9.
8. Secretaria da Saúde [Internet]. Fluxo de acesso acromegalia. [citado 2017 jun. 07]  
Disponível em:  
[http://www.saude.ba.gov.br/novoportal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=8877:acromegalia&catid=82:protocolos](http://www.saude.ba.gov.br/novoportal/index.php?option=com_content&view=article&id=8877:acromegalia&catid=82:protocolos).
9. Adelman K, et al. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment in *Int J Gen Med*. 2013; 6: 31–38.
10. Ben-Shlomo A, et al. Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 37, n. 1, p. 101–22, 2008.
11. Sabino S, et al. Frequência dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes acromegálicos com doença controlada e descontrolada. Dissertação (Mestrado), Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; 2009. 104 p.
12. Vilar L, et al. *Endocrinologia clínica*. 2º edição, MEDSI, 2001.
13. Colao A. et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews*, v. 25, n. 1, p. 102–152, 2004.
14. Holdaway I.M, et al. Factors influencing mortality in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 89, n. 2, p. 667-74, 2004.
15. Colao A, et al. Growth hormone and the heart. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, v. 54, n. 2, p. 137-154, 2001.

16. Lombardi G, et al. Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology*, v. 83, n. 3-4, p. 211-7, 2006.
17. Akutsu H, et al. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease, *Eur J Endocrinol*. 2010 may; 162(5):879-86.
18. Otsuki M, et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 jun; 54(6):791-6.
19. Kalusny M, et al. The role of fibrinogen and CRP in cardiovascular risk in patients with acromegaly, *EndoKrynol Pol*. 2010 jan-feb; 61(1):83-8.
20. Ito M, et al. Relationship between insulin-like growth factor-I and brain natriuretic peptide in patients with acromegaly after surgery, *Circ J*. 2007 dec; 71(12):1955-7.
21. Bonow R, et al. Braunwald: Tratado de doenças cardiovasculares 9ª edição. Elsevier, 2013.
22. MEDLINE. Protocolo clínico brasileiro. São Paulo; 2012. [Citado 2017 jun. 07]. Disponível em: <http://www.medline.com.br>.
23. EMBASE. Protocolo clínico brasileiro. 2011. [Citado 2017 jun. 07]. Disponível em: <https://www.embase.com>.
24. COCHRANE. Protocolo clínico brasileiro. São Paulo; 2011. [Citado 2017 jun. 07]. Disponível em: <http://brazil.cochrane.org/>
25. Colao A, et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly. Results of a 10 years survey. *European Journal of Endocrinology*, v. 165, n. 11, p. 713-21, 2011.
26. Kristoff R, et al. Does octreotide treatment improve the surgical results of macroadenomas in acromegaly? A randomized study. *Acta Neurochir (Win)* 1999; 141(4): 399-405.
27. Carlsen S, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(8):2984-90.
28. Lang R, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.
29. Stein J, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine.

30. Gomes R, et al. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007, vol.23, n.3, pp.565-574.
31. [http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=292740&search=bahia salvador](http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=292740&search=bahia%20salvador)
32. Andrade S, et al. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília* 24(2): 297-304, abr-jun 2015.
33. Iser B, et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília* 24(2): 305-314, abr-jun 2015.
34. Feitosa G, et al., Alterações cardiovasculares da hipertensão arterial: hipertrofia ventricular esquerda, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca, *Rev Bras Hipertens* 9: 280-287, 2002.
35. Casini, et al. Alterações morfológicas e funcionais cardíacas e análise dos fatores determinantes de hipertrofia ventricular esquerda em 40 pacientes com acromegalia. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2006, vol.50, n.1, pp.82-90. ISSN 1677-9487. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302006000100012>.
36. Lopes T, et al. Avaliação da prevalência de aterosclerose carotídea na cidade de Castelo Branco, *Revista Cardiopulmonar*, 41-47, Portugal, 2013.
37. Roland D, et al. Determinantes prognósticos de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica crônica secundária à hipertensão arterial sistêmica *Arq. Bras. Cardiol.* vol.98 no.1 São Paulo jan. 2012. Epub dec 15, 2011.

## ANEXOS

### ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar da pesquisa "**Perfil cardiovascular dos pacientes portadores de acromegalia**", que está sendo realizada pela equipe do mestrado em Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública com o apoio do CEDEBA.

**O objetivo da pesquisa é:** avaliar alterações estruturais e funcionais cardiovasculares em pacientes portadores de acromegalia devidamente matriculados no Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA). A sua participação é muito importante e, caso deseje participar, o Sr.(a) será submetido(a) a exames de avaliação cardiológica: teste ergométrico, ecocardiograma transtorácico, duplex scan de carótidas e vertebrais e exames laboratoriais prognósticos.

Você não será submetido(a) a nenhum procedimento que lhe cause dor ou desconforto físico.

Caso venha a participar dessa avaliação cardiológica morfofuncional, os resultados obtidos serão utilizados em uma pesquisa para tese de mestrado e em artigos científicos. Esta pesquisa não tem como finalidade o lucro, portanto, sua participação não será remunerada (você não receberá nenhum dinheiro), assim como não trará nenhum benefício financeiro aos pesquisadores.

Sua participação é voluntária, (você não é obrigado a participar), então, esteja completamente à vontade se não quiser fazer parte da pesquisa. A sua relação com o Cedeba não sofrerá nenhuma alteração se você não quiser participar desta pesquisa. E, se a qualquer momento resolver desistir, seus dados serão imediatamente retirados da pesquisa. É importante que saiba que, mesmo tendo assinado o termo de consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo, se assim o desejar, não havendo descontinuidade de sua participação no acompanhamento do CEDEBA.

Deixamos claro, também, que o fato de participar desta pesquisa não lhe trará benefícios como antecipação de consultas ou cirurgias, ou qualquer facilidade de acesso aos outros serviços do Cedeba ou Rede SUS. No entanto, você será beneficiado por uma avaliação cardiovascular completa, custosa e de acesso difícil pela rede pública.

Os resultados coletados serão totalmente sigilosos, ou seja, ficarão em posse dos pesquisadores e, de forma alguma, serão expostos a lhe trazer qualquer constrangimento. Disponibilizaremos os resultados dos exames para a sua posse também. Sua identidade será preservada quando esses dados forem publicados e, em nenhum momento, será informado seu nome em qualquer parte desta pesquisa.

Este termo deverá ser preenchido e assinado em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente assinada pela equipe responsável pela pesquisa e entregue a você. Observe que no termo consta o e-mail do pesquisador responsável e demais membros da equipe, podendo tirar as suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de mais esclarecimentos, pode entrar em contato com a pesquisadora principal do programa: Marta Silva Menezes (EBMSP), tel.(71) 3276-8265, Av. Dom João VI, nº 275, Brotas. CEP: 40290-000; ou procurar Daniel Garcia Moreno de Souza Leão Júnior, médico cardiologista, mestrando da EBMSP, tel ( 73) 3211 7337 ou (73) 99593442, ou ainda, procurar o Comitê de Ética e Pesquisa- Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública Av. D. João VI Brotas, n 275. CEP: 40290-000.

Salvador, \_\_\_\_

de \_\_\_\_\_ de 201 \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Martha Silva Menezes  
Junior  
Escola Bahiana de Med.e Saúde Pública  
E-mail: martamenezes@bahiana.edu.br  
Tel. 3276-8265

\_\_\_\_\_  
Daniel Garcia Moreno de Souza Leão  
Escola Bahiana de Med.e Saúde Pública  
E-mail: danleju@yahoo.com.br  
Tel. 73 99593442

Eu, \_\_\_\_\_  
(*nome por extenso do sujeito de pesquisa*), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar voluntariamente da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## ANEXO B - DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA



Salvador, 05 de agosto de 2015.

Ao Professor  
Dr. Humberto de Castro Lima Filho  
Coordenador do Ambulatório Docente Assistencial de Brotas (ADAB) da  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

**Assunto:** Solicitação de concordância institucional para realização de pesquisa.

Prezado professor,

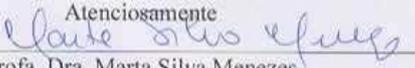
Estou orientando o mestrando Daniel Garcia Moreno de Souza Leão Junior, aluno do mestrado de Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana e Medicina e Saúde Pública em sua pesquisa "PERFIL CARDIOVASCULAR DOS PACIENTES PORTADORES DE ACROMEGALIA".

Durante a realização de sua pesquisa será necessário a realização de Teste Ergométrico. Os pacientes são acompanhados pelo Centro de diabetes e Endocrinologia da Bahia (CEDEBA) onde serão realizadas as coletas dos exames clínicos e demais exames. Já contando os pesquisadores com a concordância daquela instituição.

Para que não ocorra transtorno ao serviço o mestrando, que é especialista em Cardiologia, será responsável pela realização dos referidos exames, em turnos em que o equipamento não esteja sendo utilizado (sábado pela manhã), arcando com os custos relacionados com a realização dos testes.

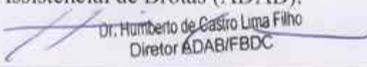
Solicitamos a sua assinatura na declaração abaixo, se de acordo.

Atenciosamente

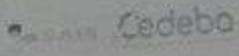
  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Marta Silva Menezes

### DECLARAÇÃO

Declaro estar ciente e de acordo com a realização da pesquisa acima referida no  
Ambulatório Docente Assistencial de Brotas (ADAB).

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Humberto de Castro Lima Filho  
Coordenador do Ambulatório Docente Assistencial de Brotas

## ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA




 GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA  
 SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA  
 CENTRO DE DIABETES E ENDOCRINOLOGIA DO ESTADO DA BAHIA  
 COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA

Ofício nº 01/2015

**CARTA DE ANUÊNCIA**  
 (Elaborada de acordo com a Resolução 466/2012-CNS/CONEP)

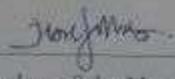
Aceito o pesquisador Daniel Garcia Moutão de Souza Leão Junior, aluno do Curso de Mestrado em Tecnologias em Saúde na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para realizar a pesquisa intitulada: **PERFIL CARDIOVASCULAR DOS PACIENTES PORTADORES DE ACROMEGALIA** sob orientação da Professora Dra Marta Silva Menezes.

Ciente dos objetivos e da metodologia da pesquisa acima citada, concedo a anuência para seu desenvolvimento, desde que me sejam assegurados os requisitos abaixo:

- A pesquisa só poderá ser iniciada após aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa, registrado na CONEP.
- O cumprimento das determinações éticas da Resolução nº 466/2012-CNS/CONEP.
- A garantia de solicitar e receber esclarecimento antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa.
- Não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participação dessa pesquisa.
- No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar minha anuência à qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

\_\_\_\_\_  
 Local

JP em Junho de 2015  
 \_\_\_\_\_  
 Data

  
 Dra. Jeane Sales Macedo  
 Coordenação de Ensino e Pesquisa

## ANEXO D - QUESTIONÁRIO

### PERFIL CARDIOVASCULAR DE PACIENTES PORTADORES DE ACROMEGALIA

#### QUESTIONÁRIO:

#### FICHA DE ACOMPANHAMENTO

IDENTIFICAÇÃO: CNS: \_\_\_\_\_

01. NOME

COMPLETO: \_\_\_\_\_

02. DN: // IDADE: \_\_\_\_\_ PRONTUÁRIO

03. TELEFONES:

04. SEXO: FEMININO ( 1 ) MASCULINO( 2 )

05. COR DA PELE: BRANCA ( 2 ) PRETA( 4 ) PARDA ( 3 ) AMARELA ( 1 )

06. Nº DE FILHOS: \_\_\_\_\_

07. RENDA MENSAL: SEM RENDA ( 1 ) ATÉ 1 SALÁRIO MÍNIMO ( 2 )

DE 2 a 3 SAL. MIN.( 3 ) DE 4 a 6 SAL. MIN( 4 )

ACIMA DE 6 SAL. MÍN( 5 )

08. ESCOLARIDADE: NÃO ALFABETIZADO ( 1 ) ATÉ 1º GRAU ( 2 ) ATÉ 2º GRAU( 3 )

ATÉ 3º GRAU( 4 ) PÓS-GRADUAÇÃO( 5 )

08.1 PROFISSÃO:

09. RESIDÊNCIA:

SALVADOR ( 1 ) REGIÃO METROPOLITANA ( 2 ) INTERIOR DA BAHIA ( 3 )

Caso não resida em Salvador:

MUNICÍPIO: \_\_\_\_\_ ZONA URBANA ( 1 ) ZONA RURAL( 2 )

#### ASPECTOS CLÍNICOS

10.IDADE AO DIAGNÓSTICO \_\_\_\_\_

11.QUADRO CLÍNICO AO DIAGNÓSTICO:

-ALTERAÇÕES FACIAIS SIM (1) NÃO (2)

-HIPERTENSÃO ARTERIAL SIM (1) NÃO (2)

-DIABETES SIM (1) NÃO (2)

-OBESIDADE SIM (1) NÃO (2)

-CARDIOPATIA SIM (1) NÃO (2)

-ALTERAÇÃO VISUAL SIM (1) NÃO (2)

-DORES ARTICULARES SIM (1) NÃO (2)

- GIGANTISMO SIM (1) NÃO (2)
- DOENÇA NA TIREOIDE SIM (1) NÃO (2)
- CRESCIMENTO DE PÉS E MÃOS SIM (1) NÃO (2)
- SUDORESE EXCESSIVA SIM (1) NÃO (2)

OUTRAS: \_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_

12. PESO: \_\_\_\_\_ ALTURA \_\_\_\_\_

13. TRATAMENTO INSTITUÍDO:

13.1 CIRURGIA SIM (1)

13.2. RADIOTERAPIA SIM (2)

13.3. RADIOTERAPIA + CIRURGIA SIM (3)

13.4. AINDA SEM TERAPEUTICA SIM (4)

14. MEDICAÇÃO EM USO

SANDOSTATIN (1) SOMATOLINE (2) DOSTINEX (3)

15. OUTRAS MEDICAÇÕES

PURAN T4 (1) EUTHIROX (2) DEPOSTERON (3) ESTRÓGENO (4) PREDINISONA (5)

CONTROLE DA DOENÇA

16. RESULTADOS LABORATORIAIS:

DATA:

HB: LEUC: PLAQ: UR: CREAT: COLEST HDL :  
 COLEST LDL: TRIG: ASAT: ALAT: GH: IGF 1  
 GLICEMIA DE JEJUM: FA: GGT: TP E RNI: NA: K:  
 CA: MG: BNP: PCR: ÁC. ÚRICO:  
 EAS:

DATA:

HB: LEUC: PLAQ: UR: CREAT: COLEST HDL :  
 COLEST LDL: TRIG: ASAT: ALAT: GH: IGF 1  
 GLICEMIA DE JEJUM: FA: GGT: TP E RNI: NA: K:  
 CA: MG: BNP: PCR: ÁC. ÚRICO:  
 EAS:

DATA:

HB: LEUC: PLAQ: UR: CREAT: COLEST HDL :  
 COLEST LDL: TRIG: ASAT: ALAT: GH: IGF 1  
 GLICEMIA DE JEJUM: FA: GGT: TP E RNI: NA: K:  
 CA: MG: BNP: PCR: ÁC. ÚRICO:  
 EAS:

RESULTADOS AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA:

TESTE ERGOMÉTRICO (ANOTAR MET ATINGIDOS, CURVA PRESSÓRICA, ESTÁGIO ATINGIDO, SE HOUVE ALTERAÇÃO SUGESTIVA DE ISQUEMIA OU ARRITMIA):

ECOCARDIOGRAMA TRANST (ANOTAR DIMENSÕES, FRAÇÃO DE EJEÇÃO E LAUDO DESCRITIVO):

DUPLEX SCAN DE CARÓTIDAS E VERTEBRAIS ( LAUDO DESCRITIVO):

18. APÓS INICIAR TRATAMENTO, JÁ FICOU SEM UTILIZAR MEDICAÇÃO?

- (1) NÃO
- (2) SIM; FALTOU NA FARMÁCIA
- (3) SIM; FALTOU TRANSPORTE TFD
- (4) SIM; MOTIVOS

PESSOAS \_\_\_\_\_

- (5) SIM MOTIVOS DE SAÚDE \_\_\_\_\_

19. SE RESPONDEU SIM PARA A QUESTÃO 18:  
AO SUSPENDER O USO DA MEDICAÇÃO PERCEBEU:

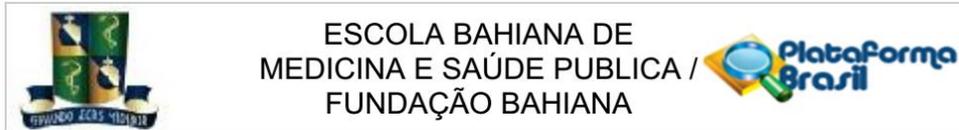
- (1) NENHUMA ALTERAÇÃO
- (2) ALTERAÇÃO NOS EXAMES LABORATORIAIS
- (3) ALTERAÇÕES DE EXAMES DE IMAGEM
- (4) ALTERAÇÕES DE HUMOR
- (5) ALTERAÇÕES DE PESO
- (6) DORES ARTICULARES
- (7) ANSIEDADE
- (8) INSÔNIA
- (9) OUTROS \_\_\_\_\_

DATA-

// RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

MODIFICADO-----Fonte – Cedeba /Coordenação de  
Educação /Doce Conviver

## ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PERFIL CARDIOVASCULAR DOS PACIENTES PORTADORES DE ACROMEGALIA

**Pesquisador:** Marta Silva Menezes

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 49001115.1.0000.5544

**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.252.610

#### Apresentação do Projeto:

A Acromegalia é uma desordem endocrinológica decorrente de altos níveis circulantes de Hormônio de Crescimento(GH) e IGF1(hormônio produzido pelo fígado em resposta aos altos níveis de GH), geralmente secundária à hiperprodução de um tumor hipofisário, e culmina com crescimento linear de várias estruturas orgânicas. Portadores desta patologia apresentam maior incidência da neoplasia gastrointestinal e ,principalmente, maior afecções cardiovasculares. Estima-se uma redução de até 20 anos em pacientes sem controle da doença.

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

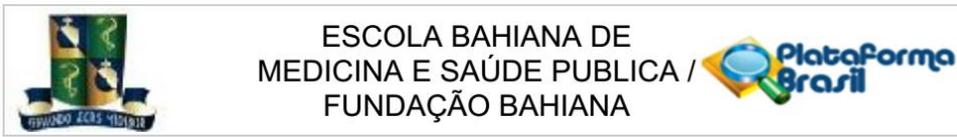
**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.290-000

**Telefone:** (71)3276-8225

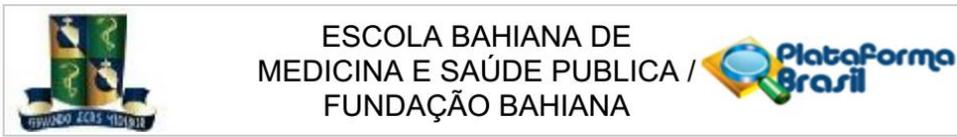
**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.252.610

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

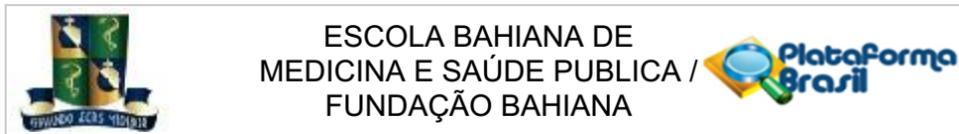
**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275  
**Bairro:** BROTAS **CEP:** 40.290-000  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3276-8225 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.252.610

**Situação do Parecer:**

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275  
**Bairro:** BROTAS **CEP:** 40.290-000  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3276-8225 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.252.610

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Descrever o perfil cardiovascular dos portadores de Acromegalia acompanhados no Centro de Referência da Bahia - CEDEBA.

Objetivo Secundário:

- a) Identificar os principais achados ao exame ecocardiográfico neste grupo de pacientes
- b) Descrever os achados ao eletrocardiograma de repouso e esforço nos pacientes acromegálicos
- c) Identificar e descrever os principais achados em exames laboratoriais no início e seguimento desses pacientes
- d) Descrever a cobertura da assistência do SUS a esses pacientes e identificar possíveis dificuldades de acesso ao tratamento
- e) Correlacionar controle de doença com alterações cardíacas estruturais e funcionais.
- f) Identificar as opções de tratamento oferecidas a esses pacientes (cirurgia isolada, cirurgia combinada com o tratamento farmacológico ou tratamento farmacológico isolado).
- g) Buscar evidências de melhor controle clínico e de alterações cardiovasculares e tipo de terapêutica instituída

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

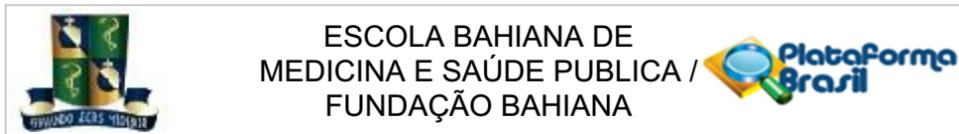
Há risco de desconforto emocional/social dos mesmos com a participação no estudo. Neste contexto podem a qualquer momento se retirar do estudo sem qualquer ônus. Será realizado Teste Ergométrico, exame de rotina cardiológico, com suas habituais contra-indicações relativas e absolutas, que serão respeitadas para a aplicação nos pacientes. Além disso os exames realizados por especialista experiente nesta área e em ambiente com recursos para atendimento emergencial, que garante o atendimento diante de possíveis complicações relacionadas ao método.

Benefícios:

Diretos: Os pacientes receberão completa avaliação cardiovascular, imaginológica, funcional e laboratorial, sem custos, tendo acesso aos exames realizados de imediato.

Indiretos: Melhor entendimento desta condição clínica e suas complicações cardiovasculares o que pode contribuir para melhor planejamento

<b>Endereço:</b> AVENIDA DOM JOÃO VI, 275	<b>CEP:</b> 40.290-000
<b>Bairro:</b> BROTAS	
<b>UF:</b> BA	<b>Município:</b> SALVADOR
<b>Telefone:</b> (71)3276-8225	<b>E-mail:</b> cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.252.610

assistencial e ações preventivas

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

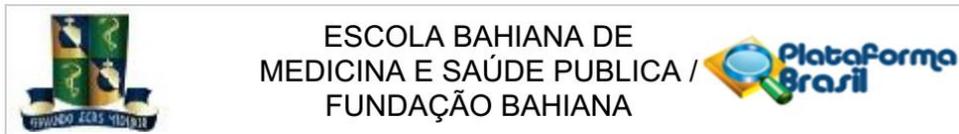
Metodologia Proposta:

Trata-se de estudo observacional, analítico, com braços retrospectivo e prospectivo, realizado a partir da avaliação dos pacientes com diagnóstico de Acromegalia acompanhados no CEDEBA, centro de referência do estado da BAHIA, utilizando revisão de prontuários e realização de exames laboratoriais e imaginológicos. Serão coletados dados socioeconômicos e laboratoriais, sendo avaliados parâmetros hematimétricos, função renal, função hepática, perfil lipídico e glicêmico e dosagem seriada dos níveis hormonais, avaliaremos a possibilidade de inclusão de exames sabidamente preditores de risco cardiovascular como PCR( proteína C reativa) e BNP (peptídeo natriurético cerebral). Realizaremos avaliação morfológica cardíaca através de Ecocardiografia Transtorácica, avaliação funcional por meio do teste ergométrico e predição de aterosclerose por meio do Dúplex Scan das artérias carótidas e vertebrais dos pacientes. Além de eletrocardiografia de repouso. Os exames imaginológicos serão realizados em aparelho de ultrassonografia da marca GE healthcare, Vivid E, sendo utilizados os parâmetros ecocardiográficos atuais segundo última diretriz da ASE( American Society of Ecocardiography), utilizando o método de Teicholz para quantificação de função ventricular. Serão bem definidos os índices de massa para indicação de hipertrofia. No dúplex- scan de carótidas e vertebrais será realizada sistematicamente a mensuração da Espessura Médio-Intimal da carótida comum, velocidades de fluxo e estenose. O teste ergométrico será realizado sob protocolo de Rampa, nas instalações da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, sendo observada responsividade pressórica ao esforço, aptidão cardiorrespiratória e probabilidade de presença de coronariana pelo escores padronizados atualidade.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos anexados adequadamente: folha de rosto, cartas de anuência das instituições coparticipantes, cronograma e orçamento, além do TCLE.

<b>Endereço:</b> AVENIDA DOM JOÃO VI, 275	<b>CEP:</b> 40.290-000
<b>Bairro:</b> BROTAS	
<b>UF:</b> BA	<b>Município:</b> SALVADOR
<b>Telefone:</b> (71)3276-8225	<b>E-mail:</b> cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.252.610

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise bioética do protocolo de pesquisa embasada na Res. 466/12 entendemos que torna-se necessária a resolução da seguinte pendência:

1. Incluir ressarcimento aos participantes da pesquisa referente ao deslocamentos para realização da investigação;
2. Incluir o telefone do CEP-Bahiana no TCLE

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**ATENÇÃO :** A resposta de pendências deverá vir EM FOLHA ANEXA e também no corpo do projeto, em forma de itens para melhor clareza nas respostas às questões apontadas por este parecer.

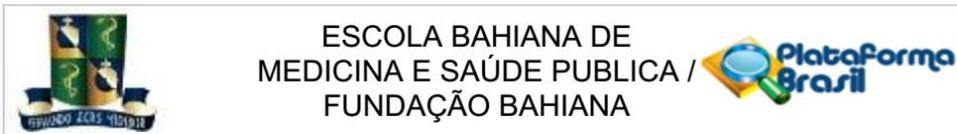
A resposta incompleta para as pendências apontadas neste parecer, implicará na NÃO APROVAÇÃO do projeto, já que não existe a possibilidade de reavaliação de pendências não atendidas.

O prazo máximo para submissão de resposta às pendências assinaladas é de 60 dias a partir da data de emissão do Parecer Consubstanciado.

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_514372.pdf	08/09/2015 23:23:11		Aceito
Outros	QUESTIONARIO_ACROMEGALIA.docx	08/09/2015 23:10:19	Marta Silva Menezes	Aceito
Outros	carta_de_anuencia_CEDEBA.pdf	08/09/2015 23:09:52	Marta Silva Menezes	Aceito
Outros	carta_de_anuencia_ADAB.pdf	08/09/2015 23:09:21	Marta Silva Menezes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DCV_Acromegalia.docx	08/09/2015 23:07:06	Marta Silva Menezes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_MESTRADO_Acromegalia.docx	08/09/2015 23:06:43	Marta Silva Menezes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada_acromegalia.pdf	08/09/2015 23:05:59	Marta Silva Menezes	Aceito

Pendente

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275  
**Bairro:** BROTAS **CEP:** 40.290-000  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3276-8225 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.252.610

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 30 de Setembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Roseny Ferreira**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275  
**Bairro:** BROTAS **CEP:** 40.290-000  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3276-8225 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br