

A influência dos níveis séricos de IGF-1 no perfil lipídico e glicêmico de acromegálicos

The influence of serum IGF-1 levels on the lipid and glycemic profile of acromegalics

DOI:10.34119/bjhrv6n6-133

Recebimento dos originais: 13/10/2023

Aceitação para publicação: 14/11/2023

Carlos Henrique Novelino de Oliveira

Graduado em Medicina

Instituição: Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)

Endereço: Av. Brg. Faria Lima, 5416, Vila Sao Pedro, São José do Rio Preto - SP,

CEP: 15090-000

E-mail: carloshenriquenovelino@gmail.com

Caroline de Oliveira Pereira

Graduada em Medicina

Instituição: Policlínica Especializada do Pará

Endereço: Av. Doutor Freitas, s/n, Marco, Belém – PA, CEP: 66095-015

E-mail: pereiracarola@hotmail.com

Louise Ferraz Loureiro

Graduada em Medicina

Instituição: Hospital Barros Barreto da Universidade Federal do Pará (UFPA)

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01, Guamá, Belém - PA, CEP: 66075-110

E-mail: loupavaf@gmail.com

Fabiola de Arruda Bastos

Mestra em Ensino em Saúde

Instituição: Centro Universitário do Pará (CESUPA)

Endereço: Av. Alm. Barroso, nº 3775, Souza, Belém - PA, CEP: 66613-903

E-mail: fabiola_ab85@yahoo.com.br

Milena Coelho Fernandes Caldato

Doutora em Endocrinologia Clínica

Instituição: Centro Universitário do Pará (CESUPA)

Endereço: Av. Alm. Barroso, nº 3775, Souza, Belém - PA, CEP: 66613-903

E-mail: milenacaldato@hotmail.com

RESUMO

A acromegalia é uma doença insidiosa e rara, associada a uma alta taxa de mortalidade, que decorre da hiperprodução autônoma patológica do hormônio do crescimento (GH) e subsequente aumento dos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). A hipersecreção crônica desses hormônios causa diversas alterações metabólicas, dentre eles podemos destacar a lipólise, os processos ateroscleróticos, a hiperinsulinemia, a gliconeogênese e a resistência periférica à insulina. Essas alterações no metabolismo lipídico e glicêmico estão relacionadas a um risco aumentado de eventos cardiovasculares nos pacientes acromegálicos,

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

Palavras-chave: acromegalia, IGF-1, lipídeos, glicemia, risco cardiovascular.

ABSTRACT

Acromegaly is an insidious and rare disease, associated with a high mortality rate, which results from the pathological autonomous hyperproduction of growth hormone (GH) and subsequent increase in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels. Chronic hypersecretion of these hormones causes various metabolic alterations, including lipolysis, atherosclerotic processes, hyperinsulinemia, gluconeogenesis and peripheral insulin resistance. These alterations in lipid and glucose metabolism are related to an increased risk of cardiovascular events in acromegalic patients, and are currently the second most common cause of mortality in these patients. Because of this, it is necessary to assess whether controlling the disease also corresponds to better metabolic control in these patients, resulting in a lower cardiovascular risk and lower mortality rate. To evaluate the influence of IGF-1 levels on the lipid and glycemic profile of acromegalic patients treated at a Medical Specialties Center. This is an epidemiological, cross-sectional and descriptive study, based on an exploratory analysis of the medical records of an Endocrinology Service of the Medical Specialties Center in Pará from August 2019 to June 2020. When comparing the activity of acromegaly at the first and last consultation, it was found that there was an increase in disease control, from 22.2% to 71.1%. As for the glycemic profile, the blood glucose of diabetic acromegalic patients was statistically higher than that of non-diabetic patients, both at the first assessment (Mean \pm SD: 135.8 \pm 59.4 vs 95.1 \pm 15.2; $P < 0.001$) and at the last (Mean \pm SD: 98.6 \pm 13.2 vs 84.0 \pm 11.1; $P < 0.001$). When we looked at diabetic acromegalic patients, there was a significant decrease in IGF-1 levels (mean \pm SD: 480.9 \pm 250.5

vs 189.5 ± 91.5 , $P < 0.001$) and IGF-1 by LSN (mean \pm SD: 1.8 ± 1.0 vs 1.0 ± 0.6 , $P < 0.001$), when comparing the two assessments. Comparing the laboratory parameters between the first and last evaluations, it was possible to see that in uncontrolled acromegaly at the end ($n=13$), there was a decrease in total cholesterol levels (Mean \pm SD: 179.3 ± 30.0 vs 155.9 ± 28.8 ; $P=0.018$) and a significant increase in HDL (Mean \pm SD: 46.8 ± 14.3 vs 53.3 ± 7.9 ; $P=0.048$). For patients with acromegaly controlled at the end ($n=32$), there was a significant increase in HDL levels (Mean \pm SD: 46.3 ± 26.0 vs 58.0 ± 24.2 ; $P=0.003$) and a decrease in IGF-1, GH, total cholesterol, LDL and TG levels. These results suggest that most of the acromegalic patients in the study had their disease under control by reducing IGF-1 levels, showing that their treatment was successful. At the same time, the majority also saw an improvement in glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol and HDL levels. This suggests that controlling disease activity is one of the most important interventions for reducing cardiovascular risk in these patients.

Keywords: acromegaly, IGF-1, lipids, glycemia, cardiovascular risk.

1 INTRODUÇÃO

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

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

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

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

Notam-se, também, alterações respiratórias, como a apneia do sono, e alterações cardiovasculares, como: a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a dislipidemia, a hipertrofia dos ventrículos e as miocardiopatias, podendo resultar em insuficiência cardíaca. Além disso, pode ocasionar alteração nos parâmetros de qualidade vocal, resultando em rouquidão, condição que limita a comunicação ou causa impacto negativo na qualidade de vida relacionada à voz²⁷.

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

O IGF-1, reflete a secreção integrada do GH e não apresenta flutuação circadiana nem secreção pulsátil, sendo assim um melhor marcador da doença⁹. O tratamento da doença e o seu controle eficaz têm como objetivos: o controle de GH e de IGF-1, a preservação da função hipofisária e a redução da morbimortalidade. Dentre as opções terapêuticas tem-se a cirurgia, o tratamento medicamentoso e a radioterapia⁷.

A terapia medicamentosa é recomendada quando a doença é persistente após a cirurgia ou quando não é possível realizá-la. Existem três classes de drogas disponíveis e aprovadas para o tratamento: os análogos da somatostatina, como o octreotida e o lanreotida; os agonistas dopaminérgicos como a cabergolina; e o antagonista do receptor de GH, o pegvisomanto¹⁵.

Sabe-se que a hipersecreção crônica de GH e IGF-1 causa diversas alterações metabólicas nos pacientes acromegálicos. Um dos efeitos do GH é a lipólise, que induz a hidrólise de triglicerídeos, ácidos graxos livres e de glicerol. O excesso de ácidos graxos livres circulantes gera alterações no perfil lipídico desses pacientes, que geralmente apresentam dislipidemia com padrão altamente aterogênico, caracterizada pela redução do HDL, pela hipertrigliceridemia e pela elevação de LDL. Os ácidos graxos livres circulantes competem pelos locais de ligação da glicose no músculo esquelético, inibindo a captação de glicose sérica e produzindo resistência à insulina¹⁶.

Outros marcadores bioquímicos de alteração do metabolismo glicídico nos acromegálicos são os séricos de pró-insulina e o peptídeo C mais elevados, sendo o aumento dos níveis circulantes de pró-insulina considerado um reflexo da disfunção da célula-beta pancreática¹⁷. Dessa forma, alterações no perfil glicêmico são frequentes, sendo a resistência à insulina (RI) e o diabetes mellitus (DM) comorbidades bem reconhecidas em pacientes com acromegalia, encontradas em até 50% dos casos no diagnóstico, principalmente em pacientes

idosos¹⁸. Pela elevada prevalência de diabetes mellitus nos pacientes com acromegalia, é importante analisar sempre a glicemia de jejum.

Essas alterações lipídicas e glicêmicas estão relacionadas a um pior prognóstico e a um risco cardiovascular aumentado nos pacientes acromegálicos, sendo, hoje, a segunda causa mais comum de mortalidade desses pacientes. Uma metanálise feita por Jacob Dal, em 2018, resultou nessa mudança de padrão de mortalidade, visto que antes os distúrbios cardiovasculares eram os principais, mas o câncer agora ocupa a primeira posição¹⁹. Além disso, relaciona-se também com um pré-natal de alto risco, como evidenciado em um artigo publicado no *Brazilian Journal of Development*¹².

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

2 OBJETIVO

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

3 METODOLOGIA

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa (CEP) do Centro responsável. Os pesquisadores assinaram o Termo de Compromisso de Utilização de dados (TCUD), comprometendo-se em manter sigilo das informações coletadas e responsabilizando-se em usá-las, unicamente, para os fins a qual essa pesquisa se propôs.

3.2 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo do epidemiológico, transversal e descritivo, com base em análise exploratória dos prontuários. O estudo foi realizado em um Centro de Especialidades Médicas em Belém do Pará, no período de agosto de 2019 a junho de 2020. A população estudada foi pacientes com diagnóstico clínico e bioquímico de acromegalia, acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do Serviço de Endocrinologia, desde o início de seu diagnóstico até a data da última consulta no momento da coleta. A amostra foi composta por todos os pacientes

que se enquadraram nos critérios de inclusão com total de 45 pacientes, sendo 28 do sexo feminino e 17 do sexo masculino.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos neste estudo os pacientes devidamente matriculados no serviço de endocrinologia do centro especializado onde ocorreu o estudo, atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, acompanhados desde o início do serviço, em janeiro de 2013, até junho de 2020.

Os pacientes acromegálicos incluídos nesta pesquisa preencheram os seguintes critérios diagnósticos: Dosagem sérica de GH basal (randômico) $> 0,4$ Mg/L e/ou IGF-1 elevado para a idade; Nadir do GH $> 0,4$ Mg/L após TOTG com dosagem de GH a cada 30 minutos durante 2 horas.

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

3.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis pesquisadas foram: Quanto à identificação: Sexo; idade; quanto ao Tipo de tumor: Macroadenoma (se >1 cm) ou Microadenoma (se < 1 cm). Quanto à terapêutica: medicamentosa, cirúrgica ou por radioterapia. Quanto às comorbidades dos pacientes: presença de HAS; DM; dislipidemia e obesidade, presentes desde a primeira consulta.

Quanto ao seguimento da acromegalia, analisou-se o GH basal, o IGF-1 total e o cálculo do Limite Superior de Normalidade (LSN) de IGF-1; Os níveis séricos de IGF-1 foram utilizados para a obtenção do LSN de IGF-1, que é calculado por meio da razão entre o IGF-1 do paciente daquele momento analisado e o valor máximo de referência de normalidade para a idade dele. Assim, tal variável sendo considerada como critério para controle da doença.

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

3.5 ANÁLISE DE DADOS

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

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

Os valores referenciais utilizados para o perfil lipídico foram os estabelecidos pela Diretriz Brasileira de Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia²⁰. Para avaliar o perfil glicêmico, foram usados os critérios diagnósticos de diabetes estabelecidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2019-2020²¹.

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

4 RESULTADOS

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

Tabela 1 – Epidemiologia e tipo de tumor dos pacientes acromegálicos acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal, Belém – Pará.

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

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

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas

A tabela 2 mostra que 44 (97,8%) pacientes do estudo realizaram o tratamento da acromegalia e apenas 1 (2,2%) paciente não realizou.

Tabela 2 – Tratamento dos pacientes acromegálicos acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal, Belém– Pará.

| Variável | Frequência | Porcentagem* | p-valor ¹ |
|--|------------|--------------|----------------------|
| Realizou Tratamento | | | <0,001 |
| Sim [†] | 44 | 97,8 | |
| Não | 1 | 2,2 | |
| Quais Tratamentos | | | <0,001 |
| Somente Cirúrgico [†] | 15 | 33,3 | |
| Somente Medicamentoso | 11 | 24,4 | |
| Medicamentoso + Cirúrgico [†] | 15 | 33,3 | |
| Medicamentoso + Radioterapia | 1 | 2,2 | |
| Medicamentoso + Cirúrgico + Radioterapia | 2 | 4,4 | |

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

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas

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

Tabela 3 – Comorbidades dos pacientes acromegálicos acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal, Belém – Pará.

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

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

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas

4.1 COMPARAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA NO INÍCIO E NO FINAL DO ESTUDO

Ao avaliar se houve discordância significativa nas classificações dos pacientes quanto à acromegalia, na primeira e na última consulta (Tabela 4) observou-se que 24 pacientes (53%) estavam em atividade da doença na primeira consulta e passaram à doença controlada na última consulta, enquanto apenas dois estavam no grupo controlado no início e passaram ao grupo em atividade no final, sendo essa diferença estatisticamente significativa.

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

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

As percentagens são relativas ao total de pacientes (n=45). ¹: Teste de McNemar.
Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas

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

Tabela 5 – Comparação dos níveis de IGF-1 e glicemia entre diabéticos e não diabéticos, dos pacientes acromegálicos acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal, Belém – Pará.

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

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

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas

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

Tabela 6 – Comparação de parâmetros laboratoriais na primeira e última avaliações de todos os pacientes com dados válidos, acompanhados no Ambulatório de Hipófise e Adrenal, Belém – Pará.

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

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

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas

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

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

| Variável | Em Atividade | | Controlada | | p-valor |
|---------------------------|---------------|---------|---------------|---------|------------------------------|
| | Média ± DP | Mediana | Média ± DP | Mediana | |
| Primeira Avaliação | | | | | |
| | n=35 | | n=10 | | |
| IGF-1 (ng/mL) | 584,1 ± 262,6 | 639,0 | 276,8 ± 141,3 | 226,5 | <0,001¹ |
| IGF-1 (LSN) (ng/mL) | 2,6 ± 2,1 | 2,2 | 0,9 ± 0,2 | 0,9 | <0,001² |
| GH (ng/mL) | 7,3 ± 9,2 | 4,5 | 2,0 ± 1,7 | 1,5 | 0,012² |
| CT (mg/dL) | 193,3 ± 22,0 | 185,5 | 187,9 ± 30,9 | 188,0 | 0,806 ² |
| LDL (mg/dL) | 121,6 ± 30,6 | 120,0 | 121,7 ± 24,8 | 110,0 | 0,806 ² |
| HDL (mg/dL) | 40,9 ± 7,8 | 42,5 | 48,1 ± 25,7 | 44,0 | 0,469 ² |
| TGL (mg/dL) | 205,4 ± 105,7 | 192,0 | 149,3 ± 65,9 | 139,0 | 0,096 ² |
| GJ (mg/dL) | 122,1 ± 70,6 | 96,5 | 110,6 ± 36,4 | 102,0 | 0,692 ² |
| HBA1C ³ (%) | 6,8 ± 1,9 | 6,5 | 6,6 ± 0,9 | 6,5 | 0,683 ¹ |
| Última Avaliação | | | | | |
| | n=13 | | n=32 | | |
| IGF-1 (ng/mL) | 275,3 ± 140,9 | 253,0 | 187,4 ± 81,1 | 204,5 | 0,055 ² |
| IGF-1 (LSN) (ng/mL) | 1,9 ± 0,7 | 1,6 | 0,7 ± 0,3 | 0,7 | <0,001² |
| GH (ng/mL) | 2,5 ± 3,9 | 1,4 | 2,1 ± 3,9 | 1,1 | 0,573 ² |
| CT (mg/dL) | 170,7 ± 41,1 | 159,0 | 155,9 ± 28,8 | 161,0 | 0,475 ² |
| LDL (mg/dL) | 108,7 ± 33,9 | 101,0 | 96,1 ± 34,7 | 101,0 | 0,279 ¹ |
| HDL (mg/dL) | 53,3 ± 7,9 | 54,0 | 58,0 ± 24,2 | 51,0 | 0,841 ² |
| TGL (mg/dL) | 134,6 ± 61,8 | 114,0 | 127,5 ± 49,5 | 120,0 | 0,950 ² |
| GJ (mg/dL) | 90,9 ± 13,7 | 88,5 | 89,5 ± 15,4 | 87,0 | 0,788 ¹ |
| HBA1C ³ (%) | 6,1 ± 1,1 | 5,6 | 6,1 ± 1,0 | 6,1 | 0,934 ¹ |

DP: Desvio Padrão. : CT: colesterol total; TGL: triglicerídeos; GJ: glicemia de jejum; HBA1C: hemoglobina glicada

¹: Teste t de Student. ²: Teste de Mann-Whitney. ³: Os p-valores significativos são exibidos em negrito.

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas

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

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

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

DP: Desvio Padrão. CT: colesterol total; TGL: triglicerídeos; GJ: glicemia de jejum. ¹: Teste T de Wilcoxon para dados pareados. ²: Teste t de Student para dados pareados. Os p-valores significativos são exibidos em negrito.

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas

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

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

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

DP: Desvio Padrão. : CT: colesterol total; TGL: triglicerídeos; GJ: glicemia de jeju ¹: Teste T de Wilcoxon para dados pareados. ²: Teste t de Student para dados pareados. Os p-valores significativos são exibidos em negrito.

Fonte: Prontuários do Arquivo Médico do Centro de Especialidades Médicas

5 DISCUSSÃO

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

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

Em relação as comorbidades, este estudo evidenciou que a maioria dos pacientes apresentou comorbidades desde a primeira consulta (n: 32; 71,1% vs n: 13; 28,9%; $P = 0,005$), como HAS (71,9%), dislipidemia (68,8%), diabetes (62,5%) e obesidade (46,9%). Isso

apresenta influência direta tanto no metabolismo dos carboidratos e da glicose como no metabolismo lipídico desses pacientes, devendo ser analisado como fatores adicionais agravantes em conjunto com as alterações metabólicas causadas pela doença em si. Rochette e colaboradores²⁵ evidenciaram que pacientes com hipertensão (55%) eram significativamente mais velhos (média, $53,5 \pm 12,4$ vs $41,2 \pm 13$ anos; $P < 0,001$), e 23% apresentavam hipertrofia ventricular esquerda.

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

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

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

Dreval e colaboradores²⁶ evidenciaram uma alta prevalência de diabetes mellitus (>50%) nos pacientes acromegálicos, mesmo os que já estavam em tratamento. Os indivíduos com diabetes eram mais velhos e mais obesos, com maior proporção de mulheres. A duração da acromegalia até a remissão foi mais longa no grupo de diabetes, com níveis maiores de IGF1, se comparado aos indivíduos com tolerância normal a glicose.

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

manter o acompanhamento em longo prazo da glicemia desses pacientes, mesmo quando utilizam a medicação de forma regular.

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

Outros estudos mostram que independentemente do tipo de tratamento (cirúrgico ou medicamentoso), o controle dos níveis de IGF-1 pode reverter ou reduzir significativamente as anormalidades metabólicas relacionadas à glicose, como resistência a insulina e diabetes mellitus, nos pacientes acromegálicos^{28,29}.

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

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

No estudo de P. Figueiredo e colaboradores³⁰, foi demonstrado resultado semelhante, no qual os pacientes acromegálicos em atividade da doença apresentaram níveis mais elevados de glicemia de jejum e de triglicérides que aqueles com doença controlada. Os valores de IGF-I correlacionaram-se inversamente com níveis de HDL-c ($r = -0,57$, $p = 0,04$) e diretamente com os níveis de triglicerídeos ($r = 0,62$, $p = 0,01$) e de glicemia de jejum ($r = 0,66$, $p = 0,008$). No entanto, contrastando o presente estudo, os valores de LDL não foram influenciados pela

atividade da doença, provavelmente porque a alteração mais comum descrita na literatura ocorre nas partículas de LDL pequenas e mais densas, e não no LDL total.^{24,30,31.}

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

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

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

M. Yonenaga e colaboradores³⁴ também relatam que o controle cirúrgico e clínico bem sucedido da doença melhora os perfis lipídicos alterados e reduz o processo de aterogênese. A utilização de análogos da somatostatina parecem ter efeitos benéficos no metabolismo lipídico, com diminuições significativas no colesterol total, LDL e TGL, e aumento do HDL associado à terapia com octreotida^{35,36}.

Em concordância com este trabalho, estudos para determinar o efeito do controle da doença no metabolismo lipídico, considerando pacientes com doença controlada e não controlada, obtiveram resultados significativamente mais baixos de triglicérides e de

colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) ($P < 0,001$) e concentrações de colesterol HDL significativamente maiores ($P < 0,001$), para doença controlada³⁷.

Um estudo europeu³⁸ evidenciou que os diferentes tratamentos utilizados para o controlar os níveis de IGF-1 estão associados a algumas alterações sobre fatores de risco cardiovascular e a parâmetros metabólicos dos acromegálicos.

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

6 CONCLUSÃO

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

Assim, é importante salientar que, por estarem mais expostos a diversos tipos de alterações metabólicas do que a população geral, esses pacientes devem ser acompanhados periodicamente de forma ainda mais minuciosa quanto ao seu perfil lipídico, ao seu perfil glicêmico, ao controle de comorbidades e às orientações nutricionais direcionadas.

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

REFERÊNCIAS

1. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. outubro de 2017 [citado 23 de março de 2021];24(10):505–18. Disponível em: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/24/10/ERC-17-0253.xml>
2. Soares LF, Outuki G, Miksza DR, Crespigio J, Mattos AM da S, Mazzuco TL. Registro epidemiológico e avaliação clínico-laboratorial dos pacientes acromegálicos atendidos em um centro de referência regional. *Biosaúde* [Internet]. 2017 [citado 29 de março de 2021];19(1):12–25. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/view/29228/22937>
3. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. setembro de 2018 [citado 29 de março de 2021];14(9):552–61. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41574-018-0058-5>
4. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly – Diagnosis and Clinical Management. *QJM* [Internet]. 12 de fevereiro de 2016 [citado 23 de março de 2021];hcw004. Disponível em: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcw004>
5. Vilar L, organizador. . *Endocrinologia Clínica*. 6 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Conselho Nacional de Incorporações de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia [Internet]. Ministério da Saúde; 2019 [citado 29 de março de 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Acromegalia.pdf
7. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. novembro de 2014 [citado 29 de março de 2021];99(11):3933–51. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-2700>
8. Barkan A, Bronstein MD, Bruno OD, Cob A, Espinosa-de-los-Monteros AL, Gadelha MR, et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary* [Internet]. junho de 2010 [citado 29 de março de 2021];13(2):168–75. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-009-0206-y>
9. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA de, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. março de 2011 [citado 23 de março de 2021];55(2):91–105. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000200001&lng=pt&tlng=pt
10. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de

julho de 2010 [citado 29 de março de 2021];95(7):3141–8. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/7/3141/2596232>

11. Rosário PW. Diagnóstico laboratorial da acromegalia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. dezembro de 2011 [citado 29 de março de 2021];55(9):723–4. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000900010&lng=pt&tlng=pt

12. Nogueira, D. L. M., Melazo, J. L. P., Aguiar, R. C., & de Freitas Lázaro, J. (2022). Macroadenoma hipofisário lactotrófico em um pré-natal de alto risco: Lactotroph pituitary Macroadenoma in high risk prenatal care. *Brazilian Journal of Development*, 8(7), 54166-54178. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/50670/38061>

13. dos Santos MCC, Nascimento GC, Nascimento AGC, Carvalho VC, Lopes MHC, Montenegro R, et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case–control study. *Pituitary* [Internet]. março de 2013 [citado 29 de março de 2021];16(1):109–14. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-012-0383-y>

14. Uchoa HB de MP, Lima GAB, Corrêa LL, Vidal APS, Cavallieri SA, Vaisman M, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. dezembro de 2013 [citado 29 de março de 2021];57(9):685–90. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000900003&lng=en&tlng=en

15. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, et al. Surgical Interventions and Medical Treatments in Treatment-Naïve Patients With Acromegaly: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. novembro de 2014 [citado 29 de março de 2021];99(11):4003–14. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-2900>

16. Bak JF, Moller N, Schmitz O. Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de maio de 1991 [citado 29 de março de 2021];260(5):E736–42. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.1991.260.5.E736>

17. Correa LL, Taboada GF, Van Haute FR, Casini AF, Balarini GA, Vieira Neto L, et al. Avaliação do metabolismo da glicose em pacientes acromegálicos antes e após tratamento com octreotida LAR. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. fevereiro de 2008 [citado 29 de março de 2021];52(1):55–64. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000100009&lng=pt&tlng=pt

18. Jallad RS, Bronstein MD. Acromegaly in the elderly patient. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 10 de janeiro de 2020 [citado 29 de março de 2021];63(6):638–45. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972019000900638&lng=en&nrm=isso

19. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly

decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* [Internet]. julho de 2018 [citado 29 de março de 2021];179(1):59–71. Disponível em: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/179/1/EJE-18-0255.xml>

20. sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. agosto de 2017;109(2). Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf

21. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 [Internet]. Sociedade Brasileira de Diabetes; 2020 [citado 29 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>

22. Park SH, Ku CR, Moon JH, Kim EH, Kim SH, Lee EJ. Age- and Sex-Specific Differences as Predictors of Surgical Remission Among Patients With Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de março de 2018 [citado 29 de março de 2021];103(3):909–16. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/103/3/909/4764024>

23. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, et al. A Structural and Functional Acromegaly Classification. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. janeiro de 2015 [citado 29 de março de 2021];100(1):122–31. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-2468>

24. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de abril de 2020 [citado 29 de março de 2021];105(4):e937–46. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/4/e937/5586717>

25. Rochette C, Graillon T, Albarel F, Morange I, Dufour H, Brue T, et al. Increased Risk of Persistent Glucose Disorders After Control of Acromegaly. *J Endocr Soc* [Internet]. 1º de dezembro de 2017 [citado 29 de março de 2021];1(12):1531–9. Disponível em: <http://academic.oup.com/jes/article/1/12/1531/4657102>

26. Dreval AV, Trigoloso IV, Misnikova IV, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect* [Internet]. junho de 2014 [citado 29 de março de 2021];3(2):93–8. Disponível em: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/3/2/93.xml>

27. Da Silva, Jéssyca Rodrigues, João Victor Sousa Carvalho, et al 2023. “Análise Da Frequência Fundamental Vocal De Pacientes Com Acromegalia E correlação Com a Anatomia laríngea”. *Brazilian Journal of Development* 9 (2):8160-77. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv9n2-132>.

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

29. Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M, et al.

- Cardiovascular Risk Factors in Patients with Uncontrolled and Long-Term Acromegaly: Comparison with Matched Data from the General Population and the Effect of Disease Control. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de agosto de 2010 [citado 29 de março de 2021];95(8):3648–56. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/8/3648/2596547>
30. Figueiredo PRL, Martins MRA, Montenegro RM, Albano MF, Montenegro Jr. RM. Influência dos níveis séricos de IGF-I e de testosterona sobre o perfil lipídico e glicêmico em homens acromegálicos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. novembro de 2009 [citado 29 de março de 2021];53(8):1026–32. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000800018&lng=pt&tlng=pt
31. Franczak A, Kolačkov K, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Bolanowski M. Association between FTO gene polymorphisms and HDL cholesterol concentration may cause higher risk of cardiovascular disease in patients with acromegaly. *Pituitary* [Internet]. fevereiro de 2018 [citado 29 de março de 2021];21(1):10–5. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-017-0840-8>
32. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ. Cardiovascular Disease in Acromegaly. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* [Internet]. abril de 2017 [citado 29 de março de 2021];13(2):64–7. Disponível em: <http://journal.houstonmethodist.org/doi/10.14797/mdcj-13-2-64>
33. Colao A. Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. *Pituitary* [Internet]. março de 2012 [citado 29 de março de 2021];15(1):50–8. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-011-0318-z>
34. Yonenaga M, Fujio S, Habu M, Arimura H, Hiwatari T, Tanaka S, et al. Postoperative Changes in Metabolic Parameters of Patients with Surgically Controlled Acromegaly: Assessment of New Stringent Cure Criteria. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2018 [citado 29 de março de 2021];58(4):147–55. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/58/4/58_oa.2017-0215/_article
35. Arosio M, Sartore G, Rossi CM, Casati G, Faglia G, Manzato E. LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. *Atherosclerosis* [Internet]. agosto de 2000 [citado 29 de março de 2021];151(2):551–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915099004268>
36. Delaroudis SP, Efstathiadou ZA, Koukoulis GN, Kita MD, Farmakiotis D, Dara OG, et al. Amelioration of cardiovascular risk factors with partial biochemical control of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. agosto de 2008 [citado 29 de março de 2021];69(2):279–84. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.2008.03181.x>
37. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of Classic and Nonclassic Cardiovascular Risk Factors in Patients with Acromegaly. *Endocr Pract* [Internet]. julho de 2007 [citado 29 de março de 2021];13(4):363–72. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1530891X20418531>